

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL UNIVERSITARIO VALL D'HEBRON
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

**EL LUNG ALLOCATION SCORE
COMO MODELO PREDICTIVO DE
MORBIMORTALIDAD EN EL
TRASPLANTE PULMONAR**

Trabajo realizado por Amaia Ojanguren Arranz para optar a grado de Doctor en
Medicina y Cirugía

Dirección de la Tesis:
Dr. Juan Solé Montserrat
Prof. Manuel Armengol Carrasco

Barcelona 2011

Aitona, zuretzako.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Juan Solé Montserrat que ha dirigido el desarrollo de este trabajo, por su magisterio cercano y su orientación adecuada.

Al profesor Manuel Armengol Carrasco, corresponsable en la dirección del estudio, por la aportación de su dilatada experiencia investigadora.

A la Dra. Mercedes Canela Cardona, por su responsabilidad y eficiencia en el desarrollo de mi formación quirúrgica.

Al Dr. José Antonio Maestre y al Dr. Joan Teixidor por desvelarme los secretos de la cirugía torácica.

A los miembros del Servicio de Cirugía Torácica del Hospital Vall d'Hebron: Drs. María Deu, Laura Romero, Javier Pérez, Iker López, Alberto Jáuregui, Joel Rosado, Ricardo Zapata, Irene Bello y Manuel Wong.

A la Sra. María Rosa Royo que se ha distinguido siempre por su profesionalidad y empatía.

A los profesionales médicos y de enfermería de los servicios participantes en el abordaje y resolución del trasplante pulmonar: Neumología, Anestesiología, Cirugía cardíaca, Rehabilitación, Cuidados intensivos, Radiología, Anatomía patológica y Laboratorio cuya actuación integrada posibilita una actividad médico-quirúrgica optimizada.

A Lorea Martínez Indart, por la continua disponibilidad y eficiente conocimiento en la ejecución del análisis estadístico.

A Juan y Leonor, por todo el apoyo y cariño recibido. A Iñigo y Jon porque les quiero como son. A mi aitxita y amama, por ayudarme a crecer.

A mi cuadrilla por todos los momentos compartidos, especialmente, a Pack y AOA, por empezar juntas la aventura de vivir.

A Cris y Eli, de su tercera gemela.

ÍNDICE

INDICE

1. Introducción	15
1.1 Historia del trasplante pulmonar	17
1.2 Indicaciones del trasplante pulmonar. Factores pronósticos	19
1.3 Contraindicaciones absolutas y relativas en el trasplante pulmonar	35
1.4 Selección y mantenimiento del donante pulmonar	38
1.5 Técnica quirúrgica en el explante pulmonar	47
1.6 Técnica quirúrgica en el implante unipulmonar y bipulmonar secuencial	48
1.7 Complicaciones del trasplante pulmonar	50
1.8 Distribución de órganos y lista de espera	55
1.9 Lung allocation score	57
2. Justificación y Objetivos	73
2.1 Justificación	75
2.2 Objetivos	76
3. Pacientes y métodos	77
3.1 Pacientes	79
3.2 Métodos	81
3.3 Análisis estadístico	88
4. Resultados	91
4.1 Análisis descriptivo	93
4.2 Análisis inferencial	103
5. Discusión	113
6. Conclusiones	131
7. Bibliografía	135

ABREVIATURAS

- AUC: Área bajo la curva (area under the curve).
- BIPAP: Presión positiva en vía aérea binivel (bilevel positive airway pressure).
- BOS: Bronquiolitis obliterante.
- C: Cuartil.
- CEC: Circulación extracorpórea.
- CMV: Citomegalovirus.
- Cr: Creatinina.
- CVF: Capacidad vital forzada.
- DLCO: Difusión libre de monóxido de carbono.
- DPI: Disfunción primaria del injerto.
- DS: Desviación estándar.
- ECG: Electrocardiograma.
- EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- FEV₁: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo.
- FiO₂: Fracción inspiración de oxígeno.
- FPI: Fibrosis pulmonar idiopática.
- FQ: Fibrosis quística.
- FVC: Capacidad vital forzada.
- HLA: Antígeno leucocitario humano.
- HLTV-1: Virus linfotrópico humano tipo 1.
- HR: Hazard ratio.
- HTP: Hipertensión pulmonar.
- IC: Intervalo de confianza.
- IMC: Índice de masa corporal.
- ISHLT: Sociedad internacional de trasplante de corazón y pulmón (International Society of Heart and Lung transplantation).
- LAM: Linfangioleiomiomatosis.
- LAS: Lung allocation score.
- LAS-A: Lung allocation score alto.
- LAS-B: Lung allocation score bajo.
- LAS-I: Lung allocation score intermedio.
- MELD: Modelo de estadio final de enfermedad hepática (Model for End Stage Liver Disease).
- n/a: No aplica.

- NINE: Neumonía intersticial no específica.
- NIU: Neumonía intersticial usual.
- n.s: No significativo.
- NYHA: Asociación cardiaca de Nueva York (New York Heart Association).
- OCAT: Organización catalana de trasplantes.
- OMS: Organización mundial de la salud.
- ONT: Organización nacional de trasplantes.
- OPTN: Organ Procurement and Transplantation Network.
- OR: Odds ratio.
- PFR: Pruebas funcionales respiratorias.
- pCO₂: Presión parcial de dióxido de carbono.
- pO₂: Presión parcial de oxígeno.
- PAPM: Presión arterial pulmonar media.
- PAPS: Presión arterial pulmonar sistólica.
- PEP: Presión enclavamiento pulmonar.
- r: Rango.
- ROC: Receiver operator curve.
- STRS: Scientific Registry of Transplant Recipients.
- TC: Tomografía computerizada.
- TEP: Tromboembolismo pulmonar.
- TLC: Capacidad pulmonar total (Total Lung Capacity).
- TLCO/VA: Transferencia libre de monóxido de carbono corregida por volumen alveolar.
- UNOS: United Network of Organ Sharing.
- UCI: Unidad de cuidados intensivos.
- VEF₁: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo.
- VIH: Virus inmunodeficiencia humana.
- VHB: Virus hepatitis B.
- VHC: Virus hepatitis C.
- VM: Ventilación mecánica.
- VPN: Valor predictivo negativo.
- VPP: Valor predictivo positivo.
- 6-WT: Prueba de caminar 6 minutos.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 HISTORIA DEL TRASPLANTE PULMONAR

1.1.1 HISTORIA GLOBAL DEL TRASPLANTE PULMONAR

El trasplante pulmonar se ha consolidado como una alternativa real y efectiva en el tratamiento de la enfermedad pulmonar terminal. Aunque la historia del trasplante pulmonar sea relativamente reciente, su desarrollo como en la mayoría de las técnicas emergentes, ha sido insidioso. El trasplante pulmonar como sueño de la humanidad debutó en la Unión Soviética en el año 1946 de la mano del Dr. Demikhov¹ quien realizó el primer trasplante cardiopulmonar en un perro.

Posteriormente, el Dr. Metras² (1950) en Francia y los Drs. Hardin y Kittle³ (1954) en los Estados Unidos fueron los primeros autores en realizar con éxito un alotrasplante pulmonar canino. El Dr. Metras introdujo la secuencia anastomótica actual; realizando en primer lugar la anastomosis bronquial, seguida de la arterial y por último la auricular.

No fue hasta el año 1963 cuando el grupo del Dr. Hardy⁴ realizó el primer trasplante unipulmonar izquierdo en humanos obteniendo una supervivencia de 18 días. Dicho trasplante se realizó sin contemplar los avances inmunológicos de prevención y tratamiento del rechazo ya que la terapia inmunosupresora no se introdujo hasta los años 70 de la mano del propio Dr. Hardy mediante el uso de azatioprina e hidrocortisona⁵.

Durante este período en el que la inmunosupresión se realizó principalmente con corticoides y azatioprina, la mayoría de los pacientes fallecieron en las 2 primeras semanas tras la intervención quirúrgica debido a la disfunción primaria del injerto, sepsis o rechazo. La principal causa de muerte una vez superado el umbral de las 2 primeras semanas fue la dehiscencia de la sutura bronquial⁶.

El grupo de trasplante pulmonar de Toronto encabezado por Lima y colaboradores (1981) demostraron que los corticoides a altas dosis (2 mg/kg/día), empleados como parte de la pauta inmunosupresora en aquella época, ejercían un efecto nocivo sobre la sutura bronquial⁷.

Sin embargo, la inmunosupresión no fue verdaderamente eficaz hasta el descubrimiento de la ciclosporina en los años setenta. Se demostró que esta sustancia inhibía de forma selectiva a los linfocitos T sin afectar al resto del sistema hematopoyético. Dicho hallazgo supuso un avance revolucionario en la cirugía de trasplantes de tal forma que se pudieron eliminar los corticoides a dosis altas como pauta inmunosupresora habitual⁸.

En el año 1983, el grupo de trasplante pulmonar de Toronto (Goldberg) demostró que la ciclosporina no intervenía en el proceso de cicatrización bronquial⁹.

El trasplante unipulmonar seguía siendo un desafío para los diferentes grupos dedicados al trasplante debido a la escasa supervivencia obtenida. En 1983 el grupo de Toronto (Cooper) estableció una serie de criterios de selección de pacientes que se beneficiarían del trasplante unipulmonar. De tal forma que se postuló la indicación de trasplante en aquellos casos de patología pulmonar en estadio terminal secundaria a fibrosis pulmonar. Cooper y cols.¹⁰ realizaron el primer trasplante unipulmonar en un varón de 58 años afecto de fibrosis pulmonar idiopática que falleció a los 6 años por insuficiencia renal.

En 1982 Reitz y colaboradores (grupo de trasplante pulmonar de Stanford) iniciaron el trasplante cardio-pulmonar combinado, pudiendo solventar el desafío que suponía realizar el trasplante bilateral en pacientes con patología séptica pulmonar. Su experiencia demostró la viabilidad del trasplante pulmonar a medio-largo plazo¹¹. Sin embargo, este procedimiento añadía un trasplante cardiaco innecesario para aquellos receptores con función cardiaca conservada.

Aún quedaba por resolver la realización del trasplante bipulmonar en aquellos pacientes que no precisasen un trasplante cardiaco conjunto. Debido a ello, Dark¹² y cols. (1986) iniciaron un intenso programa experimental en primates en los que se realizó el trasplante bipulmonar sin víscera cardiaca. Dos años más tarde Patterson del Grupo de Trasplante Pulmonar de Toronto, trasladó los conocimientos adquiridos en primates a la clínica humana. La técnica quirúrgica se basaba en una única sutura traqueal y en una anastomosis única de parche auricular que contuviera las cuatro venas pulmonares, a la aurícula izquierda del receptor¹³. El trasplante bipulmonar con anastomosis traqueal se asoció con una alta tasa de complicaciones, especialmente aquellas relacionadas en primer lugar con la isquemia de la vía aérea y en segundo lugar con la denervación cardiaca.

Noirclerc¹⁴ de la escuela de Marsella y Pasque¹⁵ (1990) del grupo de St. Louis, propugnaron la anastomosis bronquial bilateral en un solo acto operatorio consiguiendo minimizar el riesgo de las complicaciones isquémicas de la vía aérea. Sus indicaciones más frecuentes fueron la fibrosis quística, las bronquiectasias y el enfisema pudiendo publicar ese mismo año una serie de 24 pacientes con resultados favorables. El trasplante bipulmonar secuencial con la anastomosis bronquial bilateral es hoy en día la técnica de elección para el trasplante bipulmonar.

1.1.2 EL TRASPLANTE PULMONAR EN ESPAÑA

El grupo de trasplante pulmonar del Hospital Vall d'Hebron de Barcelona fue pionero en España al realizar el primer trasplante unipulmonar con éxito en 1990¹⁶. Posteriormente iniciaron su actividad los restantes grupos de trasplante pulmonar españoles.

Actualmente existen 7 grupos en España que practiquen el trasplante pulmonar; el previamente mencionado Hospital Vall d'Hebron de Barcelona, el Hospital Puerta de Hierro de Madrid (1991), el Hospital la Fe de Valencia (1992), el Hospital Reina Sofía de Córdoba (1993), el Hospital Marqués de Valdecilla de Santander (1997), el Hospital Juan Canalejo de La Coruña (1999) y el Hospital 12 de Octubre de Madrid (2009).

1.1.3 LA SOCIEDAD INTERNACIONAL DE TRASPLANTE DE CORAZÓN Y PULMÓN

La creciente difusión del trasplante pulmonar a nivel mundial ha llevado a la necesidad de compartir el conocimiento, unificar criterios y crear una base de datos internacional que permita la libre disponibilidad de información para la comunidad científica. De esta manera nació la International Society of Heart and Lung Transplantation Registry (www.ISHLT.org) en 1997.

1.2 INDICACIONES DEL TRASPLANTE PULMONAR. FACTORES PRONÓSTICOS

El trasplante pulmonar es una opción terapéutica válida para pacientes menores de 65 años con enfermedad pulmonar en fase terminal cuando el resto de alternativas han fracasado.

Las indicaciones de trasplante pulmonar se han ampliado progresivamente de tal forma que cualquier enfermedad pulmonar en fase terminal con una expectativa de vida inferior a 2 años se considera tributaria de trasplante exceptuando a aquellos pacientes que presenten contraindicaciones absolutas para la realización de dicha técnica.

El número de posibles receptores de un trasplante pulmonar es superior a la oferta de donantes, por lo que en los últimos años se han elaborado una serie de guías internacionales con el fin de acondicionar los recursos existentes a los candidatos óptimos.

Dado que los pacientes mayores tienen una supervivencia global más pobre que los pacientes jóvenes, existen consensos respecto a la edad que limitan la indicación de trasplante. Así, para el trasplante unilateral se considera que el límite de edad es de 65 años y para el trasplante pulmonar bilateral de 60 años.

Los diagnósticos preoperatorios más frecuentes a la hora de indicar un trasplante pulmonar son la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) tipo enfisema, la fibrosis pulmonar idiopática, la fibrosis quística y la hipertensión pulmonar. Los cuatro diagnósticos anteriores cubren el 80% de las indicaciones, y el 20% restante lo componen una larga lista de enfermedades como la linfangioleiomiomatosis, la sarcoidosis, la histiocitosis X, la bronquiolitis obliterante etc¹⁷. En pacientes estrictamente seleccionados se debe considerar la cirugía de reducción de volumen en el enfisema, el tratamiento vasodilatador en la hipertensión pulmonar o la tromboendarterectomía en la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica como alternativa al trasplante.

La última revisión de las guías internacionales¹⁸ (International Guidelines for the Selection of Lung Transplant Candidates: 2006 Update—A Consensus Report From the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation) se realizó en el año 2006. En ella participaron la American Society of Transplant Physicians, The American Thoracic Society, European Respiratory Society y la Thoracic Society of Australia and New Zealand. A continuación se revisarán las principales indicaciones para el trasplante pulmonar en base a estas guías.

1.2.1 CONSIDERACIONES GENERALES

Ante los posibles candidatos para trasplante pulmonar se debe realizar un estudio de extensión que informe sobre los factores pronósticos de la enfermedad de base y las posibles enfermedades asociadas.

Los estudios básicos se recogen en la Tabla 1.

ESTUDIO PREOPERATORIO BÁSICO
TC tórax
Pruebas funcionales respiratorias (PFR)
Test de caminar 6 minutos (6 minutes walking test ; 6-WT)
Gammagrafía pulmonar de perfusión
Ecocardiograma
Coronariografía en pacientes con riesgo de enfermedad coronaria
Estudio microbiológico
Densitometría ósea
Analítica general y aclaramiento de creatinina
Serologías: VIH, VHB, VHC, HLTV-1
Marcadores tumorales

Tabla 1. Estudio preoperatorio básico

Con la información obtenida se realiza la valoración global del candidato a trasplante. En patologías o candidatos seleccionados se pueden realizar exploraciones complementarias añadidas en función de los datos obtenidos.

1.2.2 CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

1.2.2.1 ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

Es la indicación más frecuente para el trasplante pulmonar. Esta entidad incluye el enfisema, la bronquitis crónica y las enfermedades de la pequeña vía aérea. Representa el 33% de los trasplantes realizados a nivel internacional durante el año 2007-2008¹⁷ según los registros de la ISHLT.

La indicación se debe realizar únicamente en aquellos pacientes cuya patología progrese a pesar de recibir el tratamiento médico o quirúrgico optimizado. Entre dichos tratamientos se incluyen la deshabituación tabáquica, la terapia broncodilatadora, la rehabilitación, la oxigenoterapia y la cirugía de reducción de volumen.

Posiblemente la decisión más complicada en este tipo de pacientes es decidir el momento adecuado a la hora de indicar el trasplante pulmonar, puesto que pacientes con clínica muy florida pueden tener un pronóstico relativamente bueno.

La exacerbación de la patología de base acompañada de hipercapnia se correlaciona con un pronóstico pobre con una expectativa de vida del 49% a 2 años¹⁹. Las tasas de supervivencia descienden a medida que la edad, la hipoxemia-hipercapnia y la presión arterial pulmonar aumentan, y el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF₁), la difusión libre de monóxido de carbono (DLCO) y el índice de masa corporal (IMC) descienden²⁰.

El índice BODE recoge los factores previamente mencionados (**B**MI, **A**irway obstruction- FEV₁, **D**egree of dyspnea – Modified Medical Research Council dyspnea scale, **E**xercise capacity-6WT)²¹. Tabla 2.

	0	1	2	3
FEV 1	≥ 65	50-64	36-49	≤ 35
6-WT	≥ 350	250-349	150-249	≤149
DISNEA	0-1	2	3	4
BMI	>21	≤ 21		

Tabla 2. Índice BODE.

En un estudio prospectivo¹⁹ de 625 pacientes con índice BODE de 7-10 (escala de 0-10), la supervivencia mediana fue de 3 años. Esta supervivencia es más pobre que la que se obtendría si se hubiese practicado el trasplante pulmonar a estos pacientes, por lo que serían candidatos a este procedimiento quirúrgico.

Por otra parte, el mismo estudio demostró que aquellos pacientes con índice BODE de 5-6 no se beneficiarían del trasplante pero no obstante, podrían ser evaluados por si ocurriera un futuro empeoramiento de su patología pulmonar.

Así pues, las guías internacionales indican el trasplante pulmonar en la patología EPOC en los siguientes casos (Tabla 3).

INDICACION EVALUACION	INDICACION TRASPLANTE
Índice BODE > 5 ²²	<p>Índice BODE 7-10²³ y al menos 1 de los siguientes factores:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hospitalización por exacerbación hipercápnica pCO₂ > 50 mmHg. • Hipertensión pulmonar o cor pulmonale a pesar de oxigenoterapia. <p>FEV1 < 20% ó DLCO < 20% ó distribución homogénea del enfisema.</p>

Tabla 3. Indicaciones para evaluación y trasplante en la EPOC.

Un tema controvertido sobre el trasplante pulmonar en la EPOC es el tipo de procedimiento a realizar. Por una parte se defiende que la cirugía del trasplante unipulmonar es más sencilla lo que conlleva menos complicaciones en el postoperatorio inmediato, permite un mejor aprovechamiento de los órganos donados y alcanza buenos resultados funcionales. Por otro lado, se ha demostrado que la supervivencia a largo plazo es ligeramente mayor en aquellos pacientes en los que se practica el trasplante bipulmonar²⁴. Por lo tanto se prefiere realizar el trasplante bipulmonar en pacientes jóvenes, en aquellos pacientes con déficit de α -1AT, y en pacientes con medidas pulmonares grandes en los que sería muy difícil obtener pulmones suficientemente grandes como para realizar un trasplante unipulmonar con garantías de éxito. De todos modos, la decisión de realizar el trasplante uni o bipulmonar debe de sopesarse puesto que se debe valorar el beneficio individual (trasplante bipulmonar) frente al beneficio global (unipulmonar) al disponer de un número limitado de órganos²⁵.

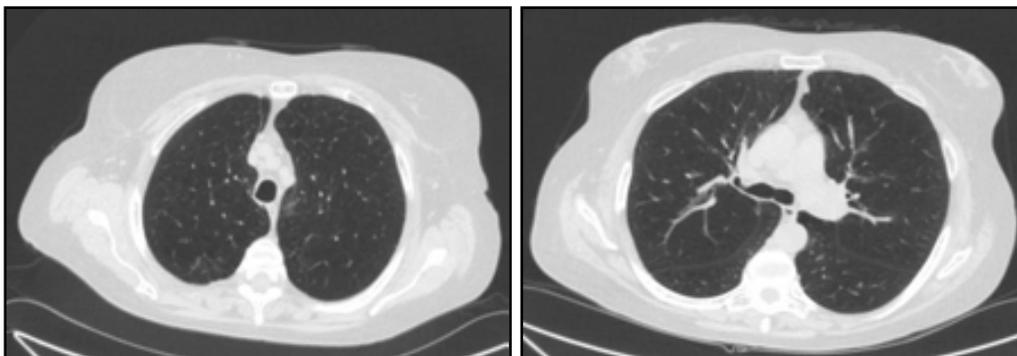


Figura 1. TC tórax, paciente EPOC.

1.2.2.2 FIBROSIS QUÍSTICA (FQ) Y OTRAS ENFERMEDADES BRONQUIECTÁSICAS¹⁸

Los pacientes con fibrosis quística (FQ) representan el 15,7%¹⁷ de los trasplantes realizados. Se encuentra dentro de la patología séptica pulmonar dado que la mayor parte de pacientes se encuentran colonizados por diferentes patógenos, especialmente por la *Pseudomona aeruginosa*.

Habitualmente los pacientes continúan siendo portadores de patógenos multirresistentes en las vías respiratorias altas y senos frontales y maxilares después de haber sido trasplantados. Esto condiciona una mayor probabilidad de infección respiratoria en el paciente trasplantado. Además, no hay que olvidar que el carácter sistémico de la FQ supone un desafío añadido a la hora de realizar la selección de candidatos a trasplante.

No obstante, la supervivencia de los pacientes trasplantados con FQ es similar o mayor que la de aquellos trasplantados por otras etiologías^{26,27}.

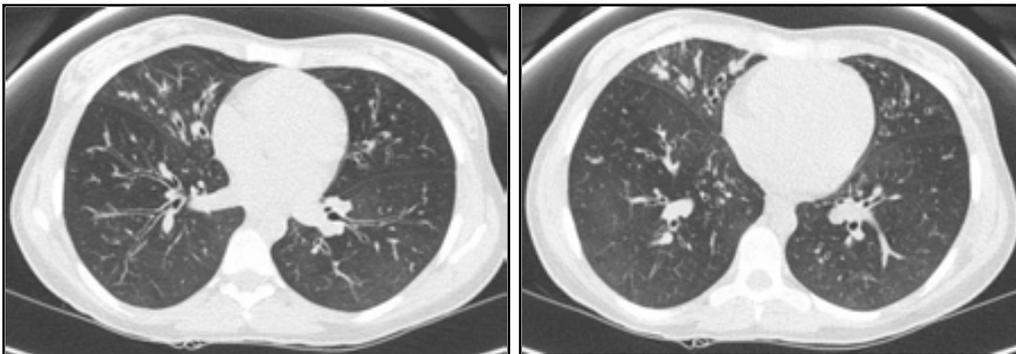


Figura 2. TC tórax, paciente con fibrosis quística.

CONSIDERACIONES ESPECIALES:

1. **INFECCIÓN:** Se considera germen multirresistente, cuando el germen no es sensible in vitro a todos los agentes en dos de las siguientes categorías de antibióticos: betalactámicos, aminoglucósidos y/o quinolonas. Un patógeno es considerado panresistente si es resistente in vitro a todos los grupos antibióticos mencionados.

Los gérmenes multirresistentes pueden aumentar la morbi-mortalidad post-trasplante a corto y largo plazo pero a día de hoy no hay evidencia para establecer una contraindicación absoluta basada exclusivamente en el tipo de patógeno²⁸.

Por lo tanto, la presencia de la *Pseudomona aeruginosa* multirresistente no se considera una contraindicación para el trasplante puesto que no parece influir en la supervivencia del paciente a corto plazo²⁹.

Así mismo, en aquellos pacientes colonizados por *Staphylococcus aureus* meticilín resistentes, y gérmenes panresistentes gram negativos no fermentadores como la *Stenotrophomona maltophilia* y *Alcaligenes xylosoxidans*, y hongos como el *Aspergillus fumigatus*, no está contraindicado el trasplante, siempre y cuando se reciba antibioterapia específica.

En numerosos estudios^{30,31} se ha observado un aumento en las tasas de mortalidad a los 1,3 y 5 años post-trasplante (oscila entre el 30 y 40%) en aquellos pacientes infectados por *Burkholderia cepacia complex*, y en el caso de *Burkholderia cepacia genomovar III* en particular³². A pesar de lo previamente mencionado, pacientes colonizados por la *Burkholderia* han sido trasplantados con éxito.

Durante el tiempo de permanencia en la lista de espera, se deben de realizar antibiogramas a intervalos regulares para cerciorarse que el paciente colonizado recibe un tratamiento antibiomicrobiano actualizado y optimizado.

2. ENFERMEDAD HEPÁTICA: En pacientes con hipertensión portal y función hepática conservada, el trasplante pulmonar se realiza sin necesidad de indicar el trasplante hepático.
3. VENTILACIÓN MECÁNICA: La ventilación mecánica está considerada un factor de riesgo por estar relacionada con un aumento de mortalidad post-trasplante según la base de datos de la ISHLT y United Network for Organ Sharing (UNOS)³³.

El trasplante pulmonar se debe indicar en aquellos pacientes con FQ en tratamiento con ventilación mecánica en el caso de cumplimiento de las siguientes premisas:

-La evaluación de trasplante debe ser realizada con anterioridad a la indicación de ventilación.

-El paciente debe estar informado de que el empeoramiento de su estado clínico y la consecuente necesidad de ventilación pueden contraindicar el trasplante en un momento determinado.

-El paciente no debe presentar un fallo multiorgánico.

-El paciente debe de aceptar la indicación de ventilación.

4. **FACTORES PRONÓSTICOS**: El estudio clásico de Kerem³⁴ et al. analiza la mortalidad de los pacientes afectos de fibrosis quística en función de la edad, sexo y VEF₁. Se concluye que es aconsejable remitir a una unidad de trasplante a un paciente con VEF₁ ≤ 30%, <18 años y sexo femenino.

Recientemente se han analizado múltiples aspectos clínicos de la enfermedad y se ha confeccionado un nuevo modelo de supervivencia donde se incluyen como factores de riesgo: la infección por *Burkholderia cepacea*, las exacerbaciones infecciosas y la diabetes mellitus.

INDICACION EVALUACION	INDICACION TRASPLANTE
<ul style="list-style-type: none"> • VEF₁ < 30% ó deterioro rápido de VEF₁ (en particular en casos de mujeres jóvenes) • Exacerbación de la enfermedad pulmonar que requiera ingreso en UCI • Exacerbaciones de episodios que requieran tratamiento antibiótico • Neumotórax recurrente/refractario <p>Hemoptisis recurrente no controlable por embolización</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia respiratoria que requiera oxigenoterapia • Hipercapnia • Hipertensión pulmonar

Tabla 4. Indicaciones para evaluación y trasplante en la fibrosis quística

En toda patología séptica se debe plantear un trasplante bilateral. Además hay que controlar la comorbilidad asociada como la insuficiencia pancreática, la colonización por gérmenes, deficiencias nutricionales y la diabetes que pueden complicar el postoperatorio y los resultados a corto y largo plazo.

1.2.2.3 PATOLOGÍA INTERSTICIAL PULMONAR

La fibrosis pulmonar idiopática, también conocida como neumonía intersticial usual, es la más grave y frecuente de las neumonías intersticiales. De hecho, representa el 24,9% del global de los trasplantes realizados durante el año 2007-2008¹⁷. Debido a la rápida progresión de la enfermedad y su elevada mortalidad en lista de espera, se recomienda una evaluación temprana por parte de la unidad trasplantadora.

Las neumonitis intersticiales idiopáticas comprenden un grupo de enfermedades clinicopatológicas lo suficientemente diferenciadas las unas de las otras como para ser definidas como enfermedades separadas, siendo la histología la base para el diagnóstico final.

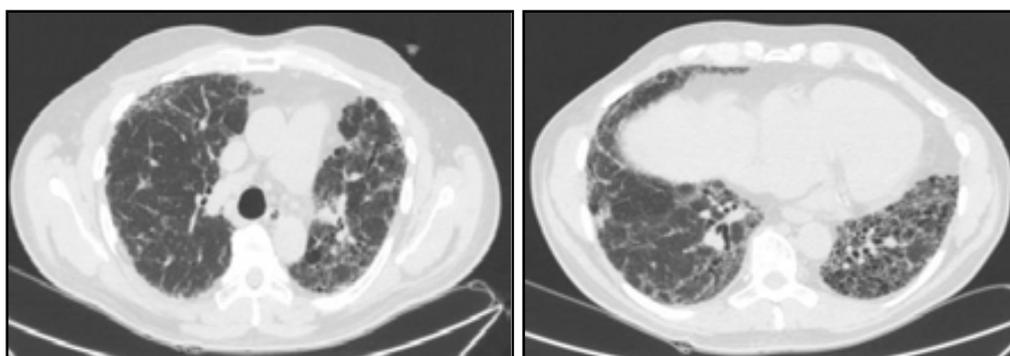


Figura 3. TC tórax, paciente con neumonía intersticial usual.

FACTORES PRONÓSTICOS:

1. **HISTOLOGÍA:** Los diversos tipos histológicos de fibrosis pulmonar repercuten directamente sobre la supervivencia. La presencia de la fibrosis pulmonar tipo neumonía intersticial usual (NIU) ensombrece de forma significativa la supervivencia con unas cifras de 43% y 15% a los 5 y 10 años respectivamente. Sin embargo la neumonía intersticial no específica (NINE) tiene mejor pronóstico con supervivencias a los 5 y 10 años de 90% y 35%^{35,36}.
2. **FUNCIÓN PULMONAR:** Los valores espirométricos aislados en la patología intersticial tienen un valor pronóstico cuestionable³⁷. En diversos estudios se ha demostrado que la CVF < 60% se relaciona con un aumento de la mortalidad. Sin embargo, el grupo de King y colaboradores, ha observado que la supervivencia de los pacientes con volúmenes pulmonares preservados y aquellos con valores más pobres presentan un riesgo de mortalidad similar³⁸. Por lo tanto, los pacientes que presenten patología pulmonar intersticial se

deben remitir de forma precoz a la unidad de evaluación de trasplante pulmonar.

Un descenso de la saturación de oxígeno o de la CVF > 10% en un intervalo de 6 meses se relaciona con un aumento del riesgo de mortalidad de forma significativa. No hay que perder de vista, que el valor predictivo positivo (VPP) de dichas oscilaciones es del 31% mientras que el valor predictivo negativo (VPN) es del 91%³⁸.

La capacidad de ejercicio y la DLCO se consideran también un factor pronóstico en la patología intersticial. Aquellos pacientes que presentan saturaciones de oxígeno por debajo del 88% en el test de caminar 6 minutos, representan un grupo de alto riesgo de mortalidad³⁹.

3. RADIOLOGÍA: Los hallazgos radiológicos obtenidos mediante TC tórax también poseen un valor pronóstico. Los patrones con mayor fibrosis se relacionan con una menor supervivencia global^{40,41}.
4. TRATAMIENTO: El fracaso del tratamiento corticoideo clásicamente se ha considerado un factor determinante que indica la necesidad de realizar un trasplante pulmonar. Esta idea se suprimió en la última revisión de las guías internacionales¹⁸ en el año 2006 debido a que la mortalidad de los pacientes una vez que la terapia corticoidea había fracasado era inadmisibile.

1.2.2.4 PATOLOGÍA INTERSTICIAL PULMONAR ASOCIADA A CONECTIVOPATÍA

La patología intersticial pulmonar en el contexto de una conectivopatía sistémica es una indicación muy poco frecuente para el trasplante pulmonar (0,5%)⁴².

La esclerodermia es la conectivopatía que con mayor frecuencia cursa con fibrosis pulmonar, de hecho, según las diferentes series necrópsicas la afectación intersticial se presenta en más del 70% de los casos. El curso acostumbra a ser lento e insidioso, aunque en algunas ocasiones puede ser rápidamente progresivo. La alteración funcional más sensible y precoz es la disminución de la capacidad de difusión, que en ocasiones existe incluso antes de que se manifieste una alteración ventilatoria o se demuestre fibrosis por las pruebas de imagen. Con el tiempo, el funcionalismo pulmonar evidencia la existencia de una alteración ventilatoria de tipo restrictivo y/o obstructivo.

INDICACION EVALUACION	INDICACION TRASPLANTE
<ul style="list-style-type: none"> • Evidencia histológica o radiológica de NIU • Evidencia histológica de NINE 	<ul style="list-style-type: none"> • Evidencia histológica o radiológica de NIU y 1 de los siguientes criterios: • DLCO < 39% • Disminución del FVC >10% en un intervalo de 6 meses • Saturación de oxígeno <88% en la prueba de caminar 6 minutos • Patrón de panalización en TC tórax • Evidencia histológica de NINE y 1 de los siguientes criterios: • DLCO <35% • Descenso >10% en el FVC o descenso DLCO >10% en 6 meses

Tabla 5. Indicaciones de evaluación y trasplante en la enfermedad pulmonar intersticial.

Además, a medida que la enfermedad progresa estos pacientes desarrollan hipertensión pulmonar secundaria. La edad (> 60 años) y la CVF<70% en el momento del diagnóstico de la enfermedad se consideran factores pronósticos independientes que se traducen en una supervivencia más pobre⁴³.

La realidad es que en la actualidad no se dispone de experiencia suficiente como para realizar guías de actuación específicas para las conectivopatías.

1.2.2.5 HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

La hipertensión pulmonar es una enfermedad progresiva provocada por el aumento de las resistencias vasculares pulmonares que conduce al fallo cardiaco derecho y el consecuente fallecimiento del paciente.

En todos los pacientes se debe realizar una prueba de vasorreactividad e instaurar medicación vasodilatadora. La optimización del tratamiento médico incluye oxigenoterapia, antagonistas del calcio, anticoagulación, infusión de prostaciclina (o análogos) y antagonistas de la endotelina. En algunos casos aislados se puede

considerar el tratamiento quirúrgico dependiendo del proceso primario desencadenante.

FACTORES PRONÓSTICOS

1. **ETIOLOGÍA:** La hipertensión pulmonar asociada a la esclerodermia presenta un pronóstico más pobre que la hipertensión pulmonar idiopática a pesar del tratamiento con epoprostenol⁴⁴.

Por otra parte, los pacientes con hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad cardíaca congénita que cursa con shunt izquierdo-derecho (Síndrome de Eisenmenger) presentan mejor pronóstico que aquellos con hipertensión arterial idiopática, con supervivencias significativamente superiores: 97% frente a 77%, 89% frente a 69% y 77% frente a 35% a 1, 2 y 3 años tras el diagnóstico⁴⁵.

La enfermedad venooclusiva pulmonar y la hemangiomatosis capilar pulmonar presentan la peor supervivencia debido a la ausencia de tratamiento médico específico para estas entidades.

2. **ESTADO FUNCIONAL:** La escala de disnea de la NYHA (Tabla 6) y la capacidad de esfuerzo medida mediante el test de caminar 6 minutos son factores pronósticos independientes en la hipertensión pulmonar idiopática. Se ha demostrado que las clases funcionales III y IV de la NYHA, y un resultado en el test de caminar < 332 m se relacionan con una supervivencia menor⁴⁶.

CLASE	CLASIFICACIÓN FUNCIONAL NYHA
I	<ul style="list-style-type: none"> • Actividad habitual sin síntomas. • No hay limitación de la actividad física
II	<ul style="list-style-type: none"> • El paciente tolera la actividad habitual, pero existe una ligera limitación de la actividad física, apareciendo disnea con esfuerzos intensos
III	<ul style="list-style-type: none"> • La actividad física que el paciente puede realizar es inferior a la habitual, está notablemente limitado por la disnea
IV	<ul style="list-style-type: none"> • El paciente tiene disnea al menor esfuerzo o en reposo y es incapaz de realizar cualquier actividad física

Tabla 6. Clasificación funcional de la New York Heart Association (NYHA).

3. **HEMODINÁMICA:** Solo un 12% de los pacientes con hipertensión pulmonar idiopática responden a los test de vasorreactividad. De ellos, únicamente el 6% de los casos responden al tratamiento con antagonistas del calcio a largo plazo⁴⁷.

Los parámetros hemodinámicos no sirven para predecir la respuesta al tratamiento médico, pero se ha demostrado que tienen valor pronóstico respecto a la supervivencia. D'Alonzo⁴⁸ y colaboradores observaron que el índice cardiaco $< 2 \text{ L/min/m}^2$ frente a $> 4 \text{ L/min/m}^2$, una presión atrial derecha $> 20 \text{ mmHg}$ frente a $< 10 \text{ mmHg}$ y una presión arterial pulmonar media $> 85 \text{ mmHg}$ frente a $< 55 \text{ mmHg}$, ensombrecen la supervivencia de forma significativa.

4. **TRATAMIENTO MÉDICO:** La infusión continua de epoprostenol mejora tanto los parámetros hemodinámicos como la supervivencia en los casos de hipertensión pulmonar idiopática. Sin embargo, estos resultados no se pueden extrapolar a los casos de hipertensión pulmonar secundaria. La existencia de nuevas líneas de tratamiento con bosentan o treprostinil arrojan resultados esperanzadores en cuanto a la supervivencia a pesar de que no obtienen significación estadística a largo plazo^{49,50}.

INDICACION EVALUACION	INDICACION TRASPLANTE
<ul style="list-style-type: none"> • Clase funcional III ó IV de la NYHA. • Enfermedad rápidamente progresiva. 	<ul style="list-style-type: none"> • Persistencia de clase funcional III ó IV de la NYHA a pesar de la aplicación del tratamiento médico optimizado • Test de la marcha (6-MWT) < 350 metros • Fracaso del tratamiento endovenoso con epoprostenol • Índice cardiaco inferior a 2 litros/min/m² • Presión atrial derecha $> 15 \text{ mm Hg}$

Tabla 7. Indicaciones para evaluación y trasplante en la hipertensión pulmonar.

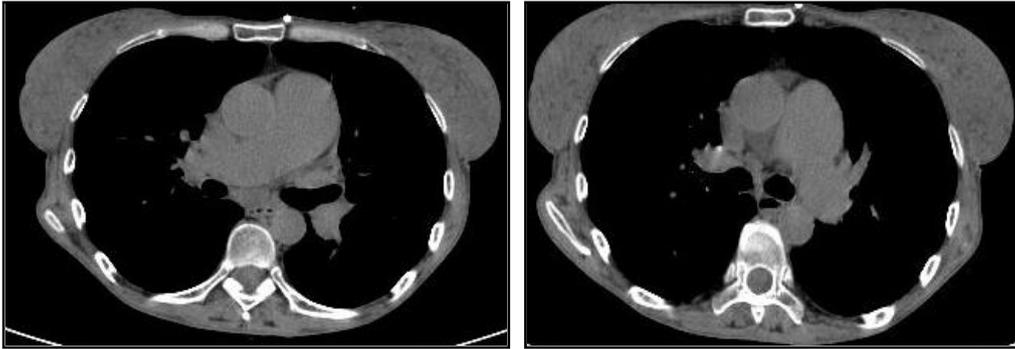


Figura 4. TC tórax. Hipertensión pulmonar.

1.2.2.6 SARCOIDOSIS

La sarcoidosis constituye el 2% del total de los trasplantes pulmonares anuales¹⁷. La enfermedad presenta una evolución larvada y variable por lo que no suele ser sencillo definir el momento para indicar la evaluación para el trasplante.

Sin embargo, hay evidencia que indica que la raza afro-americana, la presencia de hipoxemia, la hipertensión pulmonar, el índice cardiaco disminuido y una presión en aurícula derecha aumentada, se relacionan con un pronóstico más pobre⁵¹.

Se han observado tasas de mortalidad del 30-50%, incluso superiores a las observadas en pacientes con fibrosis pulmonar, en pacientes con sarcoidosis durante su estancia en la lista de espera⁵¹.

INDICACION EVALUACION	INDICACION TRASPLANTE
<ul style="list-style-type: none"> ● Clase funcional de la NYHA III ó IV 	<ul style="list-style-type: none"> ● Clase funcional de la NYHA III ó IV y uno de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> ○ Hipoxemia en reposo ○ Hipertensión pulmonar ○ Presión en aurícula derecha > 15 mm Hg

Tabla 8. Indicaciones para evaluación y trasplante en la sarcoidosis.

1.2.2.7 LINFANGIOLEIOMIOMATOSIS

La linfangioleiomiomatosis (LAM) es una enfermedad rara que representa únicamente el 1% del total de los trasplantes pulmonares¹⁷. La esperanza de vida desde la aparición de los primeros síntomas es de aproximadamente 10 años, a pesar

de que hay series que arrojan valores de supervivencia que oscilan del 40 al 78% a los 10 años.

Los factores relacionados con un pronóstico más pobre incluyen la disminución progresiva de la relación VEF₁/CVF, el aumento del TLC y el predominio de las lesiones quísticas frente a la proliferación del músculo liso en el análisis histológico del pulmón⁵².

INDICACION EVALUACION	INDICACION TRASPLANTE
<ul style="list-style-type: none"> Clase funcional III ó IV de la NYHA 	<ul style="list-style-type: none"> Deterioro severo de la función pulmonar y la capacidad de ejercicio Hipoxemia en reposo

Tabla 9. Indicaciones evaluación y trasplante en la linfangioleiomiomatosis.

1.2.2.8 HISTIOCITOSIS PULMONAR DE CÉLULAS DE LANGERHANS

La histiocitosis pulmonar de células de Langerhans forma parte de un espectro de enfermedades caracterizadas por la proliferación monoclonal y la infiltración de distintos órganos por células de Langerhans. Es una enfermedad pulmonar intersticial de etiología desconocida cuyo curso es impredecible, oscilando desde formas benignas autolimitadas, hasta formas malignas con evolución progresiva hacia el fallo respiratorio y la muerte. Representa únicamente el 0,2% del total de trasplantes pulmonares realizados¹⁷.

Los factores relacionados con un pronóstico más pobre incluyen la edad avanzada al realizar el diagnóstico, el VEF₁ disminuido, el aumento del volumen residual, la disminución de la difusión pulmonar y la hipertensión pulmonar⁵³.

INDICACION EVALUACION	INDICACION TRASPLANTE
<ul style="list-style-type: none"> Clase funcional III ó IV de la NYHA 	<ul style="list-style-type: none"> Deterioro severo de la función pulmonar y la capacidad de ejercicio Hipoxemia en reposo

Tabla 10. Indicaciones de evaluación y trasplante en la histiocitosis de Langerhans.

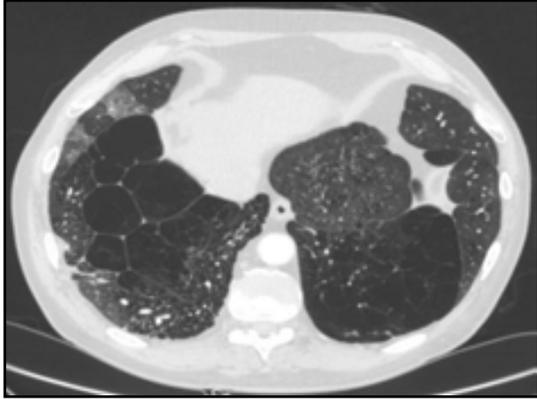


Figura 5. TC tórax, paciente con Histiocitosis X. Quistes pulmonares de paredes finas; nódulos pulmonares de 1 a 5 mm, centro-lobulares y peribronquiales; opacidades reticulares y en vidrio deslustrado.

1.2.2.9 TRASPLANTE PULMONAR PEDIÁTRICO

El volumen de trasplantes pediátricos y el de niños en lista de espera corresponde aproximadamente a un 5% de los trasplantes pulmonares totales.

La fibrosis quística constituye la indicación más frecuente en los niños a partir de los 8-10 años de edad. Representa el 36% de los trasplantes en el grupo de edad entre 1 y 10 años y el 72% en los niños entre 11 y 17 años. El otro grupo importante lo constituyen las enfermedades vasculares pulmonares y las neumopatías intersticiales crónicas. En los niños menores de 3 años, las indicaciones principales son las enfermedades vasculares pulmonares (54%) y las neumonitis intersticiales del lactante (35%)¹⁷.

Se han realizado numerosos estudios en niños para identificar las variables pronósticas que permitirían estimar su probable supervivencia y orientar la inclusión en lista de espera de trasplante. Aunque se han desarrollado varios modelos con análisis multivariante, ninguno es lo suficientemente sensible y específico.

En la práctica, la decisión para indicar la realización de un trasplante pulmonar en estos niños se basa en la consideración conjunta de las siguientes variables: valor del $VEF_1 < 30\%$, deterioro rápido de la función pulmonar, malnutrición refractaria a una intervención nutricional agresiva, cor pulmonale, hospitalizaciones frecuentes a pesar de tratamiento antibiótico agresivo, intolerancia al ejercicio, hipoxemia ($pO_2 < 55$ mmHg) y/o hipercapnia ($pCO_2 > 50$ mmHg).

El trasplante bipulmonar secuencial es la opción preferida en los niños, y es obligado en los casos de enfermedad pulmonar séptica debido al riesgo de contaminación del pulmón trasplantado por el pulmón nativo.

Los avances alcanzados en los últimos años, hacen que el trasplante pulmonar en los niños sea una realidad.

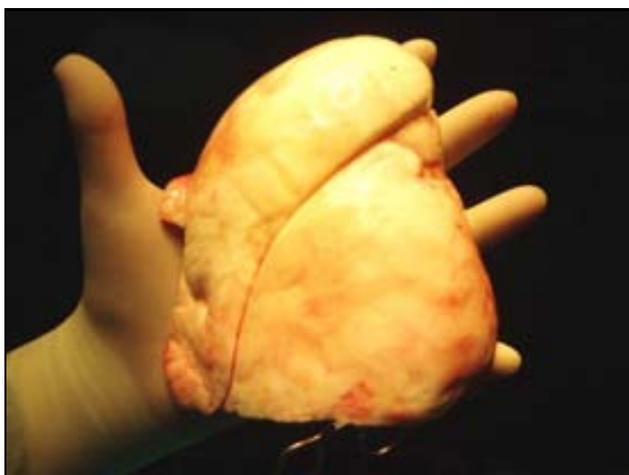


Figura 6. Pulmón donante pediátrico.

1.3 CONTRAINDICACIONES ABSOLUTAS Y RELATIVAS EN EL TRASPLANTE PULMONAR

El trasplante pulmonar es una entidad en desarrollo, por lo que las indicaciones y contraindicaciones recogidas en las guías internacionales oscilan de forma dinámica. La mejora en la cirugía y el mantenimiento pre-pero y postoperatorio del paciente han hecho que las indicaciones crezcan al mismo tiempo que disminuyen las contraindicaciones absolutas iniciales.

La indicación o contraindicación del tipo de trasplante a realizar, es una decisión multidisciplinaria que debe tener en cuenta la historia de la enfermedad, el tiempo de espera, el número de donantes, la experiencia del centro trasplantador y la morbimortalidad del procedimiento.

La limitación del número de donantes hace que no se deba realizar un trasplante sin suficientes garantías de éxito, puesto que, además del fracaso de la propia intervención, se impide la posibilidad del trasplante a otro receptor.

Las contraindicaciones se pueden englobar en dos grupos: las contraindicaciones absolutas y las contraindicaciones relativas. No obstante, es importante recalcar que a pesar de que existan unas pautas generales, no dejan de ser simplemente unas guías y que en ningún caso se deben de considerar de estricto cumplimiento. Se debe realizar la valoración del trasplante pulmonar de forma individual.

1.3.1 CONTRAINDICACIONES ABSOLUTAS¹⁸

1. Historia de neoplasia en los 5 años previos a la valoración del trasplante. Existen dos excepciones a este criterio que son el carcinoma escamoso cutáneo y el carcinoma de células basales. La contraindicación de trasplante pulmonar para el carcinoma bronquioloalveolar localizado es hoy en día controvertida⁵⁴.
2. Disfunción orgánica severa extrapulmonar. La enfermedad coronaria, siempre que no sea susceptible de realizar angioplastia o revascularización mediante by-pass, así como una función ventricular muy deteriorada, se consideran contraindicaciones absolutas para realizar el trasplante pulmonar. En casos estrictamente seleccionados se podría considerar realizar un trasplante cardiopulmonar.
3. Infección extrapulmonar activa no curable: virus hepatitis B crónica activa, hepatitis C con evidencia histológica de enfermedad hepática y VIH.
4. Deformidad torácica importante.
5. Enfermedad psiquiátrica que impida la adhesión al tratamiento.
6. Ausencia de soporte familiar o social que impida el correcto cumplimiento del tratamiento.
7. Adicción y consumo de tabaco, alcohol o narcóticos en los 6 últimos meses pre-evaluación de trasplante pulmonar.

1.3.2 CONTRAINDICACIONES RELATIVAS

1. Edad superior a 65 años. El consenso internacional clásicamente ha limitado la edad para el trasplante unipulmonar a 65 años, el bipulmonar a 60 años y el

cardiopulmonar a 55 años. No obstante, la última revisión de las guías internacionales realizada en el año 2006, únicamente indica un límite de edad de 65 años sin matizar el tipo de trasplante al que se va a someter el paciente. Así mismo, subraya la importancia de realizar una valoración individualizada de la comorbilidad que puede acompañar a un paciente añoso puesto que hay evidencia de que los pacientes mayores de 60 años presentan una supervivencia global más pobre⁵⁵.

2. Enfermedad sistémica limitante aguda o inestable.
3. Ventilación mecánica. Es necesario valorar de forma individual aquellos pacientes ventilados debido exclusivamente a claudicación respiratoria con indemnidad del resto de los aparatos, puesto que podrían ser trasplantados con éxito.
4. Inmovilización prolongada. Imposibilidad de rehabilitación pulmonar.
5. Colonización de la vía aérea con bacterias multirresistentes, hongos o micobacterias.
6. Índice de masa corporal superior a 30 kg/m².
7. Osteoporosis grave sintomática.
8. Las enfermedades sistémicas o localizadas como la diabetes mellitus, la hipertensión arterial, la enfermedad péptica activa o el reflujo gastroesofágico deben de ser correctamente tratadas antes de realizar el trasplante pulmonar. Los pacientes con coronariopatía deberían ser sometidos a angioplastia percutánea o colocación de by-pass si fuera preciso.

1.3.3 EVALUACIONES PERIÓDICAS EN LISTA DE ESPERA

Una vez el paciente es incluido en la lista de espera, se deben de realizar controles periódicos de carácter ambulatorio para evaluar el estado general del paciente, la evolución de su patología de base y la detección y tratamiento de cualquier incidencia. Estos controles permiten en algunos casos, la salida del paciente de la lista de espera por mejoría clínica o empeoramiento.

1.3.4. TIPO DE TRASPLANTE

Las indicaciones sobre el tipo de trasplante a realizar dependiendo de la patología pulmonar ya han sido mencionadas con anterioridad. Sin embargo, en casos concretos, es posible realizar trasplantes unipulmonares ante situaciones particulares como en el caso de cirugía torácica previa o deformidades torácicas, así como realizar trasplantes pulmonares combinados: hepatopulmonar, cardiopulmonar etc. La flexibilidad y la capacidad de adaptación dependiendo de cada paciente en particular permiten reducir las contraindicaciones al abrir nuevas perspectivas.

1.4 SELECCIÓN Y MANTENIMIENTO DEL DONANTE PULMONAR

Durante los últimos 25 años, el trasplante de pulmón ha ofrecido una alternativa terapéutica válida para aquellos pacientes que se encuentran en una fase de insuficiencia funcional terminal. El tratamiento quirúrgico ha permitido mejorar la supervivencia y la calidad de vida de estos pacientes, obteniendo resultados cada vez más esperanzadores en cuanto a la supervivencia a corto y largo plazo especialmente durante la última década.

Actualmente la mayor parte de órganos donados provienen de pacientes diagnosticados de muerte cerebral. Los traumatismos craneoencefálicos son la mayor causa de muerte cerebral, constituyendo el mayor reservorio de donantes multiorgánicos. Los pulmones de los pacientes fallecidos por traumatismo cerebral son especialmente susceptibles a sufrir daños como consecuencia del traumatismo directo, de las maniobras de resucitación cardiopulmonar, del edema neurogénico, de la aspiración de contenido gástrico, o de las infecciones, o barotrauma, provocadas por la aplicación de la ventilación mecánica. Estos daños son los responsables de que únicamente el 15-25% de los pulmones sean recuperados de los donantes multiorgánicos⁹².

En los últimos diez años se han desarrollado diversas estrategias para poder aumentar el número de pulmones donantes válidos: la realización del trasplante pulmonar lobar in vivo y de cadáver, el trasplante pulmonar split, la realización de

perfusión pulmonar ex vivo, el empleo de pulmones que provienen de donantes en asistolia y la ampliación de los criterios clásicos de donación.

A continuación se revisarán los criterios clásicos y ampliados de donación así como las pautas básicas de mantenimiento del donante pulmonar.

1.4.1 CRITERIOS PARA LA DONACIÓN DEL PULMÓN

Los criterios y condiciones generales que se requieren para los donantes multiorgánicos deben ser complementados en cada uno de los órganos a trasplantar con otros criterios específicos.

En la década de los 80 se introdujeron los primeros criterios para la selección de los donantes pulmonares. Dichos criterios, conservadores y restrictivos, se basaron en la experiencia y la arbitrariedad del reducido número de grupos que se dedicaban al trasplante en aquella época⁵⁶. A día de hoy, no se ha podido hallar evidencia científica para continuar avalando esas recomendaciones.

CRITERIOS CLÁSICOS DEL DONANTE PULMONAR ÓPTIMO
Edad < 55 años
Radiografía de tórax normal
Gasometría: PaO ₂ > 300 mmHg (FiO ₂ 1.0, PEEP 5cm H ₂ O)
Ausencia de traumatismo torácico
No evidencia de aspiración o sepsis
Ausencia de secreciones purulentas en la fibrobroncoscopia
Ausencia de microorganismos en la tinción de GRAM de esputo
No historia de enfermedad pulmonar o infección activa pulmonar
Tabaquismo < 20 paq/año
Compatibilidad ABO
No historia de cirugía cardiopulmonar
Compatibilidad de tamaño

Tabla 11. Criterios clásicos del donante pulmonar óptimo.

La disparidad entre el número de donantes pulmonares y el número de receptores en lista de espera ha hecho incluir la utilización de donantes que no cumplen algunos de los criterios clásicos. En respuesta a esta necesidad, el Consejo de patología pulmonar de la ISHLT (International Society of Heart and Lung

Transplantation) en el año 2003 realizó una revisión de los criterios de donación denominados “Criterios de donación ampliados”⁵⁷.

ISHLT REVISIÓN DE LOS CRITERIOS DE DONACIÓN		
Edad	Duración VM	Tamaño
Tiempo de isquemia	Hallazgos radiográficos	Tabaquismo
Compatibilidad ABO	Presencia de microorganismos	Sexo
Causa de muerte	Historia neoplásica	GSA

Tabla 12. Parámetros revisados por la ISHLT para la donación pulmonar.

1.4.1.1 EDAD

El límite de edad para la donación de pulmones es de 55 años según los criterios clásicos.

Según los registros de la ISHLT durante los años 1995-2005 no se observaron diferencias en la mortalidad al 1º año post-trasplante entre aquellos pacientes que habían recibido un pulmón añoso y los que no ($p=0,08$). Sin embargo, sí que se observaron diferencias ($p=0,008$) respecto a la mortalidad a 5 años con peor supervivencia para aquellos pacientes que recibieron pulmones de más de 55 años⁵⁸. Posiblemente, el hecho de que los pulmones añosos se trasplantasen a pacientes de mayor edad, ha contribuido a obtener estos resultados.

Estas diferencias no se han podido hallar en las series publicadas por los grupos de Gothemburgo⁵⁹ ($n=41$) y Hannover⁶⁰ ($n=49$) con donantes de edades comprendidas entre los 50 y 60 años.

Únicamente el grupo de Toronto⁶¹ observó que la supervivencia a los 10 años post-trasplante era significativamente menor en aquellos pacientes que recibieron pulmones añosos y que se hallaba una mayor incidencia de bronquiolitis obliterante en esta población.

La edad por lo tanto, no debe ser un criterio de cumplimiento estricto.

1.4.1.2 TIEMPO DE ISQUEMIA⁶²

Clásicamente el tiempo de isquemia idóneo ha oscilado entre las 4 y 6 horas.

Según los registros de la ISHLT, el tiempo de isquemia no se ha relacionado con un aumento de la mortalidad a 1 y 5 años tras el trasplante⁵⁸.

En el estudio multicéntrico publicado por Thabut y colaboradores⁶³, un tiempo de isquemia superior a 8 horas multiplica por 2,7 la probabilidad de fallecer al año, mientras que con un tiempo de isquemia superior a 10 horas el riesgo se multiplicaría por 7,1. Estos resultados han sido obtenidos por otros grupos de trasplante sólo en el caso de que se dieran las siguientes dos condiciones conjuntas: tiempo de isquemia prolongado y pulmón donante mayor de 55 años⁶⁴.

La introducción de soluciones de preservación extracelulares pobres en potasio ha permitido obtener resultados favorables en pacientes con tiempos de isquemia superiores a 10 horas.

1.4.1.3 COMPATIBILIDAD ABO y HLA⁶²

El trasplante de órganos en pacientes que no son ABO compatibles tiene como resultado un rechazo hiperagudo que conduce al fallo inmediato del injerto y la muerte.

No hay diferencias significativas respecto a la supervivencia entre los pacientes ABO idénticos frente a los ABO compatibles. Sin embargo, según el registro de la ISHLT, la presencia de 4 incompatibilidades HLA se relaciona con un riesgo relativo de fallecer durante el 1º y 5º año de 1,18 y 1,23 respectivamente.

1.4.1.4 SEXO

No se considera que el donante y receptor pulmonar sean del mismo sexo según los criterios clásicos y los ampliados.

Sin embargo se ha observado un riesgo relativo protector RR 0,91 en la supervivencia a los 5 años en aquellos trasplantes en los que tanto la donante como la receptora han sido mujeres⁵⁸.

1.4.1.5 TAMAÑO

Se requiere que los diámetros torácicos sean compatibles con una variabilidad en el tamaño donante-receptor de $\pm 10\%$. Habitualmente las medidas pulmonares se

suelen tomar desde el ápex pulmonar a la cúpula diafragmática y del seno costofrénico derecho al seno costofrénico izquierdo.

Las resecciones pulmonares realizadas durante el implante para adecuar el tamaño donante-receptor no se han relacionado con una mayor mortalidad postoperatoria⁶².

1.4.1.6 CAUSA DE MUERTE

Actualmente no hay evidencia para excluir un posible donante pulmonar exclusivamente por la causa de muerte⁶².

1.4.1.7 VENTILACIÓN MECÁNICA

Clásicamente se han rechazado aquellos donantes con ventilación mecánica prolongada por el riesgo de sobreinfección respiratoria.

En el registro de la ISHLT no hay datos recogidos en relación a la duración de la ventilación mecánica. Los estudios publicados al respecto obtienen resultados contradictorios.

No hay evidencia para excluir donantes pulmonares basándose de forma aislada en la duración de la ventilación mecánica⁶².

1.4.1.8 RADIOGRAFÍA DE TÓRAX

La radiografía de tórax es una exploración estándar para la valoración del donante pulmonar. Hay que tener en cuenta que existe una gran variedad inter-observador a la hora de interpretar dichas radiografías y que de forma aislada, su valor predictivo para rechazar o aceptar unos pulmones es bajo⁶⁵.

McCowin y colaboradores demuestran que el 37% de los posibles donantes presentan infiltrados en la radiografía a la hora de ser evaluados y que con un adecuado manejo del donante hasta el 51% de los infiltrados se resuelven completamente⁶⁶.

Por lo tanto, es lógico concluir que un infiltrado bilateral que no se resuelve tras el manejo adecuado del donante es criterio suficiente para rechazar esos pulmones. Ante la presencia de patología unilateral, se debe emplear el pulmón contralateral para el trasplante si no hay contraindicación alguna.

Una vez más, se deduce que una sola exploración aislada no es suficiente motivo para rechazar unos pulmones.

1.4.1.9 PRESENCIA DE MICROORGANISMOS

Clásicamente se ha requerido la ausencia de infecciones respiratorias para que los pulmones sean aceptables para el trasplante.

La evidencia actual muestra que la tinción Gram positiva en el aspirado traqueobronquial del donante, no aumenta la incidencia de neumonías o la duración de la ventilación mecánica en el periodo postoperatorio⁶⁷.

Sin embargo, se ha observado que el riesgo de infección y la disfunción primaria del injerto aumentan cuando la muestra es obtenida de la vía aérea inferior mediante fibrobroncoscopia. Estos hallazgos no tienen repercusión sobre la supervivencia⁶⁸.

La mayoría de los grupos de trasplante pulmonar aceptan pulmones con cultivos respiratorios positivos bajo la premisa de emplear la profilaxis antibiótica adecuada según el antibiograma.

La presencia de la *Burkholderia cepacia* aumenta la mortalidad postoperatoria en un 80%. Los pulmones infectados por este microorganismo no se suelen emplear para el trasplante a no ser que el posible receptor ya esté colonizado, en cuyo caso la decisión final dependería del criterio de cada equipo de trasplante⁶².

1.4.1.10 GASOMETRÍA ARTERIAL

La gasometría arterial es el mejor parámetro para la valoración del funcionalismo pulmonar. Se realiza tras cinco minutos de ventilación con oxígeno al 100% con PEEP de 5 cm H₂O y parámetros respiratorios que permitan conseguir normocarbia. En estas condiciones la PaO₂ debe ser superior a 300 mmHg.

La relación PaO₂/FiO₂ suele oscilar mucho ante la presencia de secreciones, edema o atelectasia, por eso, tras realizar la aspiración de las secreciones con el fibrobroncoscopio, forzar la diuresis y realizar maniobras de reclutamiento alveolar aumentando la PEEP hasta 10 mmHg, se debe repetir la gasometría con los parámetros estándares.

Ante la escasez de donantes existentes, algunos grupos realizan esta prueba de forma independiente en ambos pulmones, sobre todo ante la sospecha de que uno de los pulmones pueda presentar alguna alteración. Para ello, se realiza intubación selectiva, ventilación exclusiva del pulmón sano y clampaje de la arteria pulmonar del lado dañado. Si la PaO₂ obtenida es superior a 300 mmHg, ese pulmón será válido para un trasplante unipulmonar.

Los trabajos publicados por Luckraz⁶⁹ y Lardinois⁷⁰ con donantes cuya gasometría fue inferior a 350, no hallaron diferencias respecto a la mortalidad global, mientras que Thabut⁶³ y colaboradores observaron un aumento del riesgo postoperatorio de fallecer del 1,43. El uso de pulmones con gasometrías subóptimas queda a criterio del equipo trasplantador.

1.4.1.11 EXPOSICIÓN TABÁQUICA

Históricamente se ha considerado que el donante pulmonar óptimo es aquel con un consumo tabáquico inferior a 20 paquetes por año.

Actualmente, no hay estudios que indiquen una exposición límite a la hora de seleccionar los pulmones, pero a mayor exposición mayores serán los cambios en la función pulmonar, así como el riesgo de trasplantar un pulmón con neoplasia no conocida.

Por lo tanto, en donantes fumadores es muy importante realizar una inspección manual y visual exhaustiva a la hora de realizar la extracción pulmonar.

1.4.1.12 HISTORIA ONCOLÓGICA

La inmunosupresión puede tener consecuencias letales en el paciente al que se le ha trasplantado un órgano que contiene células tumorales debido a que la inmunosupresión dispara la velocidad de diseminación de dicho tumor.

Por lo tanto, no se deben aceptar pulmones de donantes con historia oncológica salvo tres excepciones: el carcinoma basocelular cutáneo, el carcinoma de cérvix in situ y los tumores del sistema nervioso central salvo el meduloblastoma, el glioblastoma y el astrocitoma de alto grado.

1.4.2 MANTENIMIENTO DEL DONANTE PULMONAR⁷¹

Una vez instaurada la muerte encefálica, la isquemia-necrosis de las estructuras neurológicas provoca una serie de alteraciones fisiopatológicas secundarias a la ausencia de la función cerebral, órgano regulador por excelencia. Lo previamente mencionado provoca:

- Ausencia de respiración espontánea.
- Inestabilidad hemodinámica.
- Pérdida del control de la temperatura corporal.
- Alteraciones de la secreción hormonal.

Las complicaciones más frecuentes que aparecen en situaciones de muerte encefálica son la hipotensión, la hipotermia y la diabetes insípida neurogénica, que a su vez contribuyen a agravar la inestabilidad hemodinámica al provocar intensas poliurias y producir secundariamente alteraciones electrolíticas.

Todos estos aspectos ponen en peligro la viabilidad de los órganos a trasplantar, convirtiendo el donante multiorgánico en un paciente crítico que obliga a realizar un control estricto y monitorización adecuada.

MONITORIZACIÓN DEL DONANTE PULMONAR
EKG
Presión venosa central
Diuresis horaria
Gasometría arterial
Saturación de oxígeno mediante pulsioximetría y gasometría
Temperatura
Tensión arterial

Tabla 13. Monitorización del donante pulmonar.

El donante de pulmón requiere ser mantenido con respiradores de tipo volumétrico y el uso rutinario de 5 cmH₂O de PEEP para prevenir atelectasias pulmonares que contraindicarían la extracción de este órgano. En estos donantes la FiO₂ debe ser ajustada estrictamente para evitar la toxicidad pulmonar por oxígeno; la presión venosa central es deseable mantenerla entre 5-10 cmH₂O evitando las sobrecargas de volumen que pueden producir edema pulmonar; utilizar un volumen

tidal de 8-10 ml/kg y conseguir un pico máximo de presiones en vías aéreas inferior a 30 cmH₂O para evitar el daño pulmonar por hiperpresión.

OBJETIVOS DEL MANTENIMIENTO PULMONAR
Frecuencia cardiaca \leq 100 latidos por minuto
Tensión arterial sistólica \geq 100 mmH
Presión capilar pulmonar: 8-14 mmHg
Diuresis: > 1 cc/kg/h en adultos <ul style="list-style-type: none"> ○ 2 cc/kg/h en niños
Temperatura > 35°C
Gasometría arterial: <ul style="list-style-type: none"> ○ pH 7,35-7,45 ○ PaO₂ 90-100 mmHg ○ PaCO₂ 35-45 mmHg
Hematocrito \geq 30% (si el donante es multiorgánico > 35%)

Tabla 14. Objetivos del mantenimiento pulmonar.

Debido a la masiva carga simpática que ocurre durante la muerte encefálica, los donantes pueden presentar un edema pulmonar neurogénico, lo que puede provocar una hipoxia severa que puede poner en peligro la viabilidad de los órganos a trasplantar.

No existe un tratamiento específico del edema pulmonar neurogénico, aunque la terapéutica correcta del mismo debe incluir maniobras como el uso de PEEP de 5 cmH₂O, que ya se ha comentado como recomendable en todo potencial donante de pulmón, la restricción en la expansión del volumen intravascular, la administración de agentes inotrópicos y la monitorización invasiva⁷².

Las complicaciones infecciosas son una causa muy importante de muerte en el paciente trasplantado pulmonar por lo que se recomienda el uso de profilaxis antibiótica en el donante según los resultados de los cultivos de esputo obtenidos a partir de las aspiraciones recogidas de la vía aérea inferior. Así mismo, se sigue recomendando el tratamiento antibiótico en el receptor de acuerdo con el cultivo obtenido del donante.

1.5 TÉCNICA QUIRÚRGICA EN EL EXPLANTE PULMONAR

1.5.1 TÉCNICA QUIRÚRGICA EN EL EXPLANTE PULMONAR

La técnica del explante no ha variado apenas desde que se describió en el año 1983⁷³. Los distintos equipos han continuado realizando esta técnica con pequeñas variaciones en función de la curva de aprendizaje.

Una vez en el hospital, se reevalúa al enfermo y se solicita una nueva gasometría arterial con el paciente ventilado con FiO₂ del 100% y PEEP de 5. Si el resultado es superior a 300 mmHg se procede a la extracción:

1. Esternotomía media.
2. Apertura del pericardio de forma cráneo-caudal en forma de T invertida.
3. Apertura de pleuras.
4. Inspección de pulmones. Liberación de adherencias en el caso que existan. Valoración de atelectasias que no se resuelven con la ayuda de la ventilación mecánica. Valoración de granulomas, nódulos o masas pulmonares. Valoración de contusiones en caso de donantes politraumatizados. Valoración de existencia de líquido pleural.
5. Se avisa al equipo de implantación de la validez del órgano.
6. Disección intrapericárdica de la aorta.
7. Realización de una bolsa de tabaco a nivel del tronco de la arteria pulmonar mediante prolene 4/0 con puntos subtotales.
8. Canulación de la arteria pulmonar.
9. Administración de prostaglandinas para la vasodilatación del lecho pulmonar.
10. Clampaje de la aorta, sección de la vena cava inferior, sección de la orejuela de la aurícula izquierda e inicio de la perfusión de pulmoplejia. La hora de clampaje de la aorta determinará la hora de inicio del tiempo de isquemia pulmonar.
11. Enfriamiento del pulmón mediante suero salino a 4°C en ambas cavidades pleurales.
12. Levantamiento del corazón para exponer su cara posterior y sección de la aurícula izquierda dejando un reborde muscular donde se procederá a la sutura de las venas pulmonares del receptor.
13. Extracción de ambos pulmones. Se disecciona la traquea y se sutura y secciona con una máquina de autosutura.

14. Cirugía de banco: Se retira en tejido innecesario para la realización de un correcto implante. Se realizan lavados retrógrados del órgano donante, de vena a arteria, con solución de Perfadex® a 4°C.
15. Almacenaje de dicho pulmón en bolsas independientes rellenas de Perfadex® y embalaje en una caja termoaislante recubierta de hielo.

1.6 TÉCNICA QUIRÚRGICA EN EL IMPLANTE UNIPULMONAR Y BIPULMONAR SECUENCIAL^{74,75,76}

1.6.1 TRASPLANTE UNIPULMONAR

Generalmente se extrae el pulmón más dañado mediante una toracotomía anterolateral y se realiza la anastomosis bronquial, arterial y auricular en este orden. Las ventajas de esta intervención son su corta duración y la posibilidad de que de un mismo donante se puedan beneficiar dos receptores.

1. Neumectomía clásica manteniendo la máxima longitud de los vasos una vez seccionados para facilitar el implante. Ligadura extrapericárdica de las venas pulmonares. Clampaje de la arteria pulmonar. Si el paciente no tolera el clampaje se realizará una asistencia circulatoria veno-arterial.
2. Introducción del pulmón donante en el campo operatorio.
3. Anastomosis bronquial: Se realiza con puntos sueltos de Monocryl® 3/0. La pars membranosa se realiza mediante sutura continua y la cartilaginosa mediante puntos sueltos anudados en el exterior de la luz bronquial.
4. Anastomosis arterial: Se coloca un clamp de Satinsky. Se recorta la zona de ligaduras dejando el extremo arterial similar al del donante. Sutura arterial continua con puntos de Prolene® 4-0. Anudar la sutura arterial.
5. Anastomosis auricular: Se clampa la aurícula con un clamp de Satinsky lo más proximal posible sin comprometer el retorno venoso contralateral. Sutura continua de la aurícula con puntos de Prolene® 3-0. Se comienza por la cara posterior. Las dos superficies endoteliales deben estar en contacto.
6. Desclampar la aurícula y dejar salir el aire a través de los últimos puntos de la sutura antes de anudar. Desclampar el clamp arterial.
7. Hemostasia, drenajes y cierre de toracotomía.

1.6.2 TRASPLANTE BIPULMONAR SECUENCIAL

Se accede a la caja torácica mediante toracotomía bilateral con esternotomía transversa y se implantan los pulmones de forma independiente y secuencial. Las anastomosis se realizan en el mismo orden que el trasplante unipulmonar.

1. Toracotomía anterior bilateral con esternotomía transversa (incisión Clamshell).
2. El primer pulmón a trasplantar será el que tenga la menor perfusión cuantificada mediante la gammagrafía ventilación-perfusión.
3. La técnica de implantación es la misma descrita para el trasplante unipulmonar.
4. La reperfusión del pulmón una vez implantado es un momento crítico por la posibilidad de la aparición del edema de reperfusión, la hipovolemia secundaria al relleno del lecho capilar y las alteraciones hemodinámicas secundarias al paso del Perfadex® al torrente circulatorio.
5. Clampaje de la arteria pulmonar del pulmón a neumectomizar. El intercambio gaseoso depende únicamente del pulmón recién implantado. Si aparece hipoxemia o fracaso cardíaco se debe valorar la utilización de bypass cardiopulmonar. Independientemente de la circulación extracorpórea, para la realización del segundo implante pulmonar se siguen los mismo pasos que para el primero.
6. Hemostasia, drenajes y cierre de toracotomía.

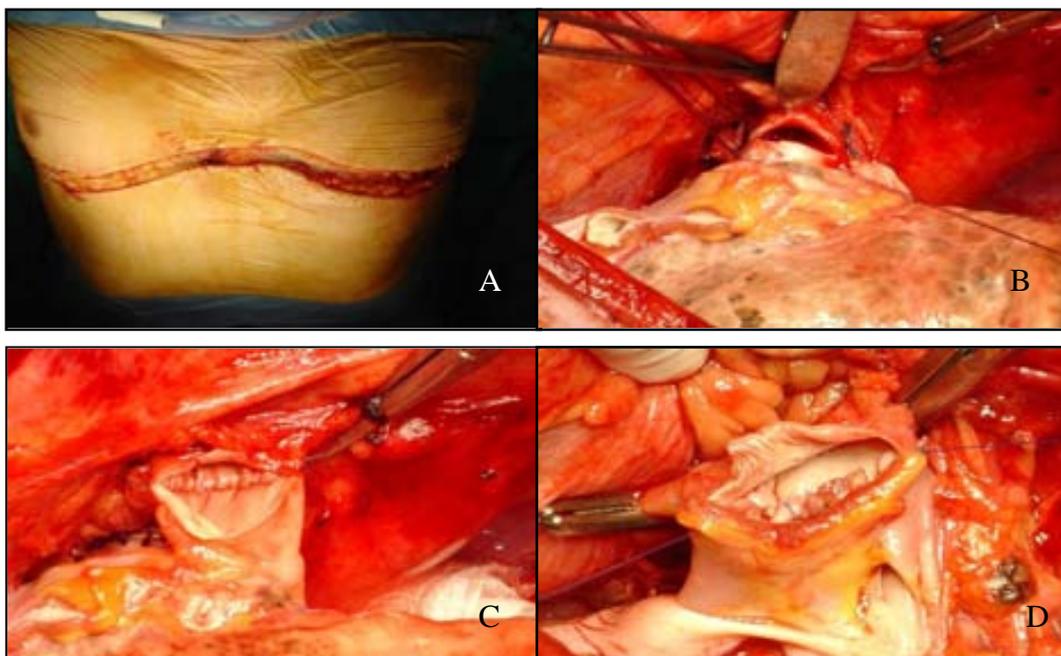


Figura 7. A) Incisión Clamshell. B) Anastomosis bronquial termino-terminal, parte cartilaginosa. C) Anastomosis arterial termino-terminal cara posterior. D) Anastomosis atrial termino-terminal cara posterior.

1.7 COMPLICACIONES DEL TRASPLANTE PULMONAR

El trasplante pulmonar se asocia a una importante morbilidad en el periodo postoperatorio a pesar de los grandes avances obtenidos en el campo preoperatorio y en las técnicas quirúrgicas.

A continuación se analizarán las complicaciones más importantes tras el trasplante pulmonar.

1.7.1 DISFUNCIÓN PRIMARIA DEL INJERTO⁷⁷

La disfunción primaria del injerto conlleva el fallo del mismo debido al daño por isquemia-reperfusión. Es la complicación más frecuente en el postoperatorio inmediato (10-15%) y se caracteriza por la aparición precoz de edema no cardiogénico y daño pulmonar progresivo.

La disfunción del injerto depende de factores relacionados con el donante, el receptor y el procedimiento quirúrgico. El tiempo de isquemia y las soluciones de preservación son factores directamente asociados con la aparición de la disfunción pulmonar.

Al realizar la perfusión pulmonar tras un tiempo de isquemia, se produce una activación de los neutrófilos que se acumulan en el tejido pulmonar. Se produce un aumento de la permeabilidad vascular secundaria a la liberación de enzimas proteolíticas y radicales libres poniéndose en marcha la respuesta inflamatoria lo que determinará alteraciones en el endotelio capilar y la producción del edema.

Se debe prevenir el edema de perfusión reduciendo el tiempo de isquemia, limitando el aporte de líquidos y mejorando la preservación. Una vez establecida la lesión se deberán administrar diuréticos y soporte ventilatorio.

1.7.2 RECHAZO AGUDO^{78,79}

El rechazo agudo del injerto es muy frecuente en el trasplante pulmonar. Puede ocurrir en cualquier momento de la vida del receptor aunque es más frecuente en los 3 primeros meses del postoperatorio con una incidencia del 55-80% en el primer año.

El diagnóstico se basa en la histología de las biopsias transbronquiales donde se observan infiltrados linfocitarios perivasculares.

No existen criterios clínicos capaces de distinguir el rechazo de otras complicaciones como la infección y la disfunción primaria del injerto. Dicha clínica incluye: disnea, hipoxemia, fiebre, infiltrados radiológicos difusos y derrame pleural.

La actitud terapéutica a seguir se basa en descartar la existencia de infección y administrar bolus de metilprednisolona. La ausencia de respuesta a los corticoides indicaría la necesidad de descartar la existencia de otras etiologías.

El rechazo agudo es una complicación muy frecuente que predispone al rechazo crónico o bronquiolitis obliterante en un número importante de pacientes trasplantados.

1.7.3 INFECCIÓN^{80,81,82}

Las infecciones son una causa frecuente de morbilidad en los trasplantados pulmonares y la causa de muerte de cerca de la mitad de ellos.

La inmunosupresión y la exposición crónica al ambiente exterior son las principales causas de que el pulmón sea el órgano sólido trasplantado con mayor incidencia de infecciones por agentes bacterianos comunes y por gérmenes oportunistas.

La inmunosupresión, la denervación, la depresión del reflejo tusígeno y mucociliar, y la disrupción de los linfáticos son factores que favorecen la infección.

Las infecciones bacterianas son muy frecuentes con una incidencia en torno al 60%. Con elevada frecuencia ocurren durante los 6 primeros meses post-trasplante. Los gérmenes más habituales son los típicos de la neumonía nosocomial convencional e incluyen tanto gram negativos (*Pseudomonas aeruginosa*) y gram positivos (*Staphylococcus aureus*). Esta incidencia se reduce de forma significativa al aplicar la profilaxis antibiótica rutinaria.

La infección por el citomegalovirus (CMV) es la segunda infección más frecuente en el postoperatorio. Suele acontecer los primeros 1-4 meses tras el trasplante pulmonar con una incidencia variable dependiendo del estado serológico del

donante y del receptor. Su presentación más común suele ser la neumonitis, seguida por la gastroenteritis y la hepatitis.

La profilaxis con ganciclovir 5mg/12h ev durante 14 días y valganciclovir 900 mg/24h vo ha disminuido la incidencia de la infección significativamente a pesar de que el citomegalovirus sigue siendo una causa importante de morbilidad.

Las infecciones fúngicas pueden acontecer tanto en el postoperatorio temprano como en el tardío. Lo más habitual es hallar la colonización de la vía aérea superior por *Cándida albicans* durante el periodo postoperatorio. Sin embargo, el *Aspergillus fumigatus* es el responsable de la mayor parte de las infecciones fúngicas con una incidencia estimada del 20-40%. Se debe realizar profilaxis antifúngica con Anfotericina B inhalada durante el postoperatorio.

El *Pneumocystis jiroveci* se asocia a una elevada morbimortalidad en los trasplantes de órganos sólidos, pudiendo presentar una mortalidad de hasta el 50%. La profilaxis ha disminuido considerablemente la frecuencia de esta complicación, por lo que la administración de trimetropin-sulfametoxazol es mandataria de por vida.

1.7.4 COMPLICACIONES DE LA VÍA AÉREA⁸³

A pesar de los adelantos en el proceso quirúrgico, en la selección de pacientes y en la inmunosupresión, las complicaciones de la vía aérea siguen siendo gran fuente de morbilidad postoperatoria. De hecho, su incidencia no ha oscilado en los últimos 15 años manteniéndose en torno al 18%-20%. Las principales complicaciones bronquiales son la dehiscencia, la estenosis y la broncomalacia, y son consecuencia fundamentalmente de la isquemia bronquial secundaria a una pobre vascularización colateral.

El diagnóstico se realiza mediante la TC tórax o la broncoscopia (figura 8). Dependiendo de la localización, longitud y calibre de la estenosis se realizarán broncoscopias para su dilatación, se aplicará la terapia láser para eliminar el tejido de granulación o se planteará la colocación de una prótesis bronquial.

En casos de dehiscencia bronquial parcial se debe mantener una actitud conservadora, mientras que las dehiscencias de sutura de mayor calibre deben ser tratadas de forma quirúrgica en las primeras 48 horas a pesar de su alta tasa de fracaso.

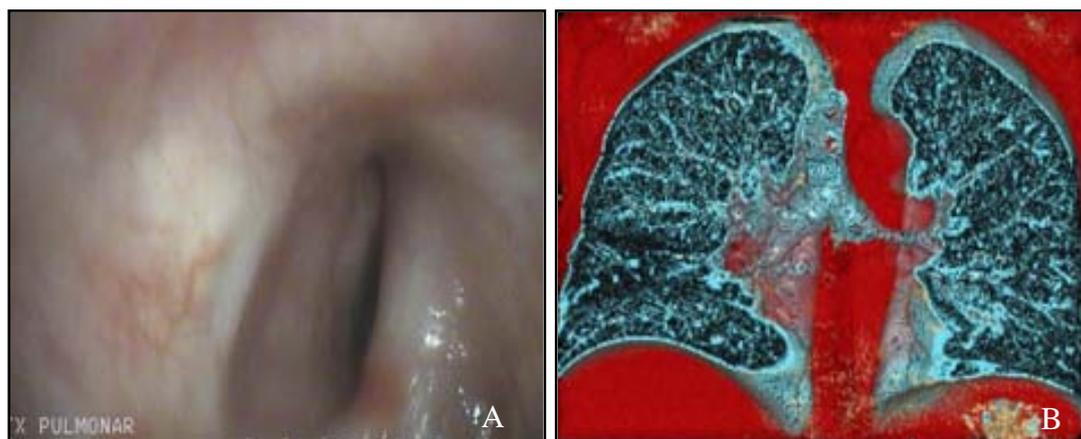


Figura 8. A) Fibrobroncoscopia, estenosis bronquial. B) TC tórax, reconstrucción, estenosis bronquial izquierda.

1.7.5 DISFUNCIÓN DIAFRAGMÁTICA^{84,85}

La parálisis diafragmática es una complicación frecuente en la cirugía cardíaca. La disfunción diafragmática se ha relacionado con la elongación del nervio frénico como consecuencia de la aplicación del separador esternal, la manipulación del pericardio o la instilación de solución de preservación fría provocando una lesión al nervio frénico como consecuencia de la hipotermia.

Durante el trasplante pulmonar se realiza tanto la disección mediastínica como la disección del pericardio con riesgo de lesionar el nervio frénico.

La hipofunción del nervio frénico provoca una insuficiencia diafragmática que impide el destete temprano de la ventilación mecánica. Se debe sospechar ante el fracaso del weaning así como ante la presencia de movimientos respiratorios paradójicos. El diagnóstico definitivo se realiza mediante fluoroscopia o ecografía.

Su incidencia es muy variable (1-30%) ya que posiblemente sea una complicación infradiagnosticada debido a los diferentes grados de afectación diafragmática (desde la paresia hasta la parálisis completa). A pesar de que puede hacer más lento el destete de la ventilación mecánica, no produce secuelas a largo plazo.

1.7.6 BRONQUIOLITIS OBLITERANTE^{86,87,88}

El trasplante pulmonar es una alternativa terapéutica válida en casos de patología pulmonar en estadio terminal. A pesar de los beneficios que aporta, las tasas

de mortalidad son superiores a las de cualquier otro tipo de trasplante de órgano sólido alcanzando unas cifras de mortalidad de hasta el 50% a los 5 años.

La supervivencia a largo plazo está limitada por la disfunción crónica del injerto conocida como síndrome de bronquiolitis obliterante.

La bronquiolitis obliterante afecta al 40% de los pacientes trasplantados a los 5 años y supone la primera causa de mortalidad después del primer año post-trasplante. Hasta la fecha no hay evidencia de que ningún tratamiento sea realmente efectivo para disminuir la mortalidad de los pacientes con bronquiolitis obliterante.

El síndrome de bronquiolitis obliterante define la disminución mantenida del VEF₁ superior al 20% de su valor basal no explicable por otras causas como el rechazo agudo o infección.

La etiología es multifactorial y comprende factores aloinmunes y no aloinmunes. La bronquiolitis obliterante se ha relacionado con la frecuencia e intensidad de episodios de rechazo agudo; con las infecciones respiratorias, especialmente con la producida por el CMV y con la lesión por isquemia fría del injerto entre otros.

Su manifestación clínica más frecuente es la tos acompañada de disnea progresiva. Dado que la lesión fibrótica que provoca es irreversible la estrategia actual consiste en prevenir su aparición evitando los factores de riesgo conocidos.

Histológicamente se caracteriza por la inflamación fibrosante de los bronquiolos terminales y los bronquiolos respiratorios. La afectación pulmonar suele ser parcheada por lo que realizar el diagnóstico mediante biopsia transbronquial es a menudo difícil.

1.7.7 NEOPLASIAS TRAS EL TRASPLANTE PULMONAR^{89,90}

Los pacientes trasplantados presentan una mayor incidencia de enfermedades malignas como consecuencia de su inmunosupresión adquirida.

Las neoplasias que con mayor frecuencia se hallan en los pacientes trasplantados son los linfomas, carcinomas de piel, labios, vulva, periné, cérvix y el sarcoma de Kaposi. La incidencia de enfermedades linfoproliferativas es del 16%, de las cuales el linfoma no Hodgkin de estirpe B comprende el 95% .

Además de los linfomas existen otros trastornos linfoproliferativos que afectan aproximadamente al 6% de los trasplantes pulmonares durante el primer año post-trasplante.

El riesgo de los trastornos linfoproliferativos es mayor ante la presencia de un donante virus Epstein-Barr positivo y un receptor Virus Epstein-Barr negativo. Una vez se diagnostica la enfermedad linfoproliferativa el tratamiento consiste en disminuir la inmunosupresión. Dependiendo de la estirpe y la afectación de dicha enfermedad podrían ser necesarios tratamientos adyuvantes.

1.8 DISTRIBUCIÓN DE ÓRGANOS Y LISTA DE ESPERA

El desarrollo de las técnicas relacionadas con el trasplante de pulmón, el aumento de las indicaciones y el aumento de centros con programa de trasplante pulmonar han engrosado la lista de espera de receptores debido a la escasez de órganos.

La mortalidad en lista de espera varía dependiendo de los centros trasplantadores y de los diferentes países. Según la base de datos estadounidense Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN)⁹¹ durante el año 2008 fallecieron el 13% de los pacientes en lista de espera. Ese mismo año, un 15% de pacientes fallecieron en la lista de espera del Eurotransplant⁹² organización para la distribución de órganos de pacientes residentes en Austria, Bélgica, Alemania, Croacia, Luxemburgo, Los Países Bajos y Eslovenia.

La mortalidad en la lista de espera es mayor entre los pacientes con fibrosis pulmonar, fibrosis quística e hipertensión pulmonar, mientras que los pacientes con enfisema pulmonar presentan las menores tasas de mortalidad⁹³. En respuesta a esta realidad, se han introducido algoritmos para la distribución de órganos basados en la gravedad de cada paciente, de tal forma que aquellos pacientes con mayor probabilidad de fallecer en lista de espera recibirían un órgano con mayor rapidez. Este modelo pionero se introdujo en Estados Unidos en el año 2005 (Lung Allocation Score).

1.8.1 LISTA DE ESPERA Y DISTRIBUCIÓN DE ÓRGANOS EN ESPAÑA⁹⁴

En España la Organización Nacional de Trasplantes (www.ont.es) nació en el año 1989. La ONT es un organismo coordinador de carácter técnico, perteneciente al Ministerio de Sanidad y Consumo, encargado de desarrollar las funciones relacionadas con la obtención y utilización clínica de órganos, tejidos y células. De esta manera se puede obtener un registro estratificado que permite observar la actividad trasplantadora intercomunitaria.

La Organización Nacional de Trasplantes es la entidad distribuidora de los órganos ofertados. Su estructura se basa en una organización a tres niveles: Coordinación Nacional, Coordinación Autonómica y Coordinación Hospitalaria. En el caso particular de Cataluña, la OCAT (Organización Catalana de Trasplantes) es quien realiza la oferta directamente al centro hospitalario.

La oficina central de la ONT se constituye como una agencia de servicios que proporciona apoyo a todo el sistema. Esto implica la distribución de órganos, la organización de los transportes, el manejo de las listas de espera, la estadística, la información general y especializada y en general cualquier proceso que pueda contribuir a mejorar el proceso de donación y trasplante.

1.8.1.1 CRITERIOS TERRITORIALES DE DISTRIBUCIÓN DE ÓRGANOS EN ESPAÑA

Los criterios territoriales de distribución de órganos son decididos por los representantes de las distintas comunidades autónomas y aprobados en la sede del consejo interterritorial.

El territorio español se divide en seis zonas para facilitar la adjudicación de donantes y órganos según su localización geográfica.

Por lo tanto, España queda dividida en seis zonas con sus correspondientes equipos de trasplante pulmonar.

Zona 1: Galicia, Asturias, Cantabria, País Vasco, Navarra, La Rioja y Norte de Castilla-León.

Zona 2: Cataluña, Baleares.

Zona 3: Comunidad Valenciana.

Zona 4: Madrid, Extremadura, Murcia, Aragón, Castilla la Mancha y Sur de Castilla-León.

Zona 5: Andalucía, Ceuta y Melilla.

Zona 6: Canarias.

1.8.1.2 TRASPLANTE PULMONAR ELECTIVO

Incluye a todos los pacientes en lista de espera con excepción de aquéllos que estén priorizados. La prioridad en este grupo tiene carácter interno en cada equipo de trasplante.

La distribución de órganos se realizará en base a la compatibilidad donante-receptor. Si el hospital generador es a su vez trasplantador, será decisión propia realizar el implante isogrupo ateniéndose a criterios de compatibilidad. Por otra parte, si el hospital no es trasplantador y en la misma ciudad existen varios equipos trasplantadores, las ofertas se realizarán en primer lugar aplicando los siguientes criterios de compatibilidad.

Donante → Receptor

O para O

A para A

B para B y AB

AB para AB

Antes de pasar el nivel de la Comunidad Autónoma, se agotarán las posibilidades de receptor con compatibilidad ABO. Siempre que la oferta pase al turno de zona o general, primero se aplicarán los criterios correctores previamente aplicados (ver pacientes priorizados) y una vez agotados, se podrá aplicar la compatibilidad ABO.

1.9 LUNG ALLOCATION SCORE^{95,96,97,98}

1.9.1 SIGNIFICADO DEL LUNG ALLOCATION SCORE

En Mayo de 2005, la organización para la distribución de órganos estadounidense (United Network for Organ Sharing-UNOS), sustituyó el modelo cronológico de lista de espera por un sistema de puntuación objetivo basado en la gravedad del paciente, el "lung allocation score (LAS)". Este sistema determina el

orden en el que los pulmones son ofertados a los candidatos de la lista de espera basándose en una estimación matemática que contempla la urgencia médica del paciente previa al trasplante y su probabilidad de éxito tras recibir el trasplante pulmonar.

Este método está basado en el “beneficio neto” que supondría realizar un trasplante pulmonar. Prioriza aquellos candidatos que requieren un trasplante con mayor urgencia y aquellos pacientes que obtendrían un mayor beneficio en el caso de ser trasplantados.

El LAS emplea la información clínica de aquellos pacientes mayores de 12 años para realizar el cálculo que determinará cómo distribuir los órganos. Esta información incluye parámetros de laboratorio, pruebas de funcionalidad cardio-respiratoria y diagnóstico de la enfermedad.

El sistema emplea estos datos en una fórmula que estima la urgencia médica del paciente y la probabilidad de sobrevivir después del trasplante. Estos resultados se utilizan para calcular el denominado *lung allocation score*. Los valores que arroja el LAS oscilan de 0 a 100 para cada candidato.

El LAS se debe aplicar en los pacientes ABO compatibles y además se debe de tener en cuenta la distancia entre el hospital que genera el donante y el hospital donde se realizarán los implantes a la hora de escoger al receptor óptimo.

Los pulmones que se originen de donantes pediátricos y adolescentes serán ofertados en primer lugar a este colectivo. Así mismo, como excepción a lo anteriormente mencionado, aquellos pacientes menores de 12 años, serán trasplantados siguiendo el sistema cronológico.

1.9.2 ORIGEN DEL LUNG ALLOCATION SCORE

El lung allocation score nació con el objetivo de reducir la mortalidad en la lista de espera, priorizar los candidatos en base a su urgencia y restar importancia al tiempo de espera.

La creación de este nuevo sistema de asignación de órganos implicó identificar los factores de riesgo asociados a la mortalidad durante la lista de espera y los factores asociados a la mortalidad tras el trasplante.

En primer lugar se identificaron las cuatro indicaciones que conducen al trasplante pulmonar con mayor frecuencia representando el 80% de los trasplantes realizados: EPOC, fibrosis quística, enfermedad pulmonar intersticial e hipertensión pulmonar. A continuación se recogieron las supervivencias obtenidas durante el primer año post-trasplante. Esta recogida de datos se limitó al primer año post-trasplante debido a que dicha supervivencia se relaciona con mayor intensidad con el trasplante en sí que con la patología subyacente, que puede aparecer a medida que el tiempo avanza. Mediante este sistema se identificaron los factores de riesgo relacionados con la supervivencia.

Una vez identificados los factores de riesgo principales, se seleccionaron únicamente los factores objetivos que no pudieran ser susceptibles de manipulación.

Además se examinaron el resto de patologías que representan el 20% de los trasplantes realizados, identificándose a su vez los factores de riesgo relacionados con la mortalidad.

Una vez establecidos los predictores de mortalidad se creó un modelo multivariable para el cálculo de la mortalidad pre-trasplante y la supervivencia post-trasplante.

1.9.3 EL TIEMPO DE ESPERA Y EL LUNG ALLOCATION SCORE

El tiempo de espera desempeña un papel muy limitado en el sistema LAS. Tan solo se emplea como factor añadido para dilucidar el orden en que se trasplantarían dos candidatos con la misma puntuación del LAS.

Sin embargo en la población pediátrica con edades comprendidas entre 0 y 12 el tiempo en lista de espera es el principal factor empleado para distribuir los pulmones a los candidatos.

1.9.4 REGISTRO DE LOS CANDIDATOS A TRASPLANTE EN EL SISTEMA LAS

Una vez el paciente es aceptado como candidato para el trasplante pulmonar, se debe comprobar que el estudio de valoración pre-trasplante incluya todas las variables solicitadas para el cálculo del LAS. A continuación estos valores serán

introducidos en la página UNetSM perteneciente a la UNOS (United Network for Organ Sharing).

Las variables que no se actualicen periódicamente o aquellas a las que no se les haya asignado un valor estimado se considerarán incompletas. En el caso de que alguna variable sea dejada en blanco, el UNetSM empleará un valor predeterminado para poder calcular la puntuación LAS como se puede observar en la tabla 15.

Las variables *diagnóstico*, *fecha de nacimiento*, *peso*, y *talla*, son estrictamente necesarias para que el paciente pueda ser registrado en la UNetSM y de esta manera poder formar parte de la lista de espera.

Así mismo, las variables *estado funcional* y *ventilación asistida* deben ser completadas con un valor actualizado puesto que para estas variables no existe el “Valor Menos Favorable” por lo que el candidato a trasplante obtendrá un LAS de *cero* y no podrá recibir ninguna oferta.

1.9.5 CANDIDATOS QUE NO PUEDEN REALIZAR TEST DIAGNÓSTICOS

La mayor parte de la información clínica recogida para el cálculo del LAS se obtiene mediante las exploraciones diagnósticas, procedimientos médicos y test de laboratorio. Durante el periodo de evaluación o en el seguimiento del paciente, el equipo médico puede determinar que el paciente no debe realizar alguna exploración por la severidad de su patología. Ante estas circunstancias el centro que evalúa al paciente debe remitir un valor estimado que represente lo más certeramente posible el valor que se obtendría en aquella exploración no realizada.

Es necesario un cateterismo cardiaco para obtener los valores de la presión arterial pulmonar sistólica, la presión arterial pulmonar media y la presión de enclavamiento pulmonar, por lo que estas variables se introducirán una sola vez. En el caso de que el cateterismo cardiaco no esté indicado en la valoración pre-trasplante, se asignará un valor que esté dentro de la normalidad, o se empleará un valor estimado remitido por el centro que estudia al paciente.

El Consejo de Revisión de Candidatos a trasplante de pulmón perteneciente a la UNOS revisará y aprobará los valores estimados antes de ser incluidos para el cálculo del LAS.

VARIABLE	Valor menos favorable si falta dato	Valor menos favorable si dato caducado	Valor cero si falta o dato caducado	Valor estimado si dato no actualizado	Valor normal si falta dato	Absolutamente necesario para registrar paciente
Diagnóstico	X					
Fecha de Nacimiento	X					
Peso/Talla	X		X			
Diabetes		X	X			
Suplemento de oxígeno		X	X			
6-WT*		X	X		X	
PAPS*					X	X
PAPM*					X	X
PEP*					X	X
CVF*					X	
Cr*				X	X	
Estado funcional						
V asistida*				X		
PCO ₂						X

Tabla 15. Variables empleadas para el cálculo del LAS.

* 6-WT, Test de caminar 6 minutos; PAPS, Presión sistólica de arteria pulmonar; PAPM, Presión pulmonar arterial media; PEP, Presión enclavamiento pulmonar; CVF, Capacidad vital forzada; Cr, Creatinina.

1.9.6 ACTUALIZACIÓN DE LA BASE DE DATOS

El LAS determina la prioridad de las ofertas pulmonares en base a la información clínica del paciente por lo que la actualización de los datos adquiere vital importancia.

Los datos emitidos a la UNetSM deben ser actualizados cada 6 meses como mínimo, de no ser así, la información no actualizada se considerará caducada recibiendo el valor menos favorable o un valor dentro de la normalidad dependiendo de la variable en cuestión. Si las variables *ventilación asistida* y *estado funcional*

caducan, se les asignará un valor *cero* en LAS por lo que el candidato no podrá recibir ninguna oferta pulmonar.

1.9.7 PACIENTES PEDIÁTRICOS

Los pacientes pediátricos menores de 12 años no son tributarios del sistema LAS debido al desafío que supone hallar una combinación donante-receptor adecuada. Por este motivo la donación pulmonar se rige por el tiempo en lista de espera, compatibilidad ABO y distancia entre los centros de donación y el centro implantador.

Las ofertas pulmonares se realizan siguiendo el siguiente orden de prioridad (Tabla16).

	EDAD DONANTE <12	EDAD DONANTE 12-17	EDAD DONANTE > 18
Receptor de 1º prioridad	Edad < 12 años	Edad 12-17 años	Edad > 12 años
Receptor de 2º prioridad	Edad 12-17 años	Edad < 12 años	Edad < 12 años
Receptor de 3º prioridad	Edad > 18 años	Edad > 18 años	n/a

Tabla 16. Orden de prioridad de donación según edad donante-receptor.

n/a: no aplica

1.9.8 CANDIDATOS CON SITUACIONES CLÍNICAS NO REFLEJADAS EN EL LAS

Existen situaciones en las que los pacientes presentan alguna característica excepcional que no se refleja en su lung allocation score. En el caso de que el equipo de trasplante lo crea necesario se solicitará un nuevo valor LAS para el candidato en cuestión. El Consejo de Revisión de Candidatos a trasplante de pulmón perteneciente a la UNetSM será quien dictamine en última instancia si es necesario ajustar el LAS en ese caso particular.

1.9.9 PUNTUACIÓN LAS Y OFERTA PULMONAR

No existe ningún valor del LAS específico que garantice la realización de una oferta pulmonar. Una vez se obtienen los pulmones para la donación, se confecciona

una lista con los candidatos compatibles que incluye el grupo sanguíneo ABO, la distancia entre hospital donante-centro trasplantador y el grupo de edad. El candidato con la puntuación del lung allocation score más alta es el que obtendrá prioridad sobre el resto. En el caso de que no se halle un receptor adecuado en ningún grupo de edad de la región correspondiente, la oferta se realizará a candidatos pertenecientes a centros más lejanos.

No hay que olvidar que en todo momento el equipo trasplantador será el que tiene la última palabra a la hora de valorar la idoneidad donante-receptor.

1.9.10 CÁLCULO LUNG ALLOCATION SCORE

El lung allocation score se emplea como medida objetiva para priorizar los candidatos en la lista de espera en base a dos conceptos: *urgencia en lista de espera* y la *supervivencia post-trasplante*.

En este contexto la *urgencia en lista de espera* se define como lo que se espera que le ocurra a un candidato durante el próximo año si no recibe un trasplante. Por otro lado la *supervivencia post-trasplante* se define como lo que se espera que le ocurra a un candidato durante el próximo año si recibiera un trasplante.

Por lo tanto el cálculo del LAS comprende realizar los siguientes pasos:

- 1.- Calcular la probabilidad de supervivencia en lista de espera durante el próximo año.**
- 2.- Calcular el valor de urgencia en lista de espera.**
- 3.-Calcular la probabilidad de supervivencia post-trasplante durante el primer año post-trasplante.**
- 4.-Calcular el valor de la supervivencia post-trasplante.**
- 5.-Calcular el valor LAS crudo.**
- 6.-Normalizar el valor del LAS crudo.**

El lung allocation score se define como la resta entre el valor del beneficio de trasplante y el valor de la urgencia en lista de espera:

LAS= Valor beneficio lista de espera – Valor de urgencia el lista de espera.

Valor beneficio lista de espera= Valor de supervivencia post-trasplante – Valor de urgencia en lista de espera.

LAS crudo= Valor beneficio de trasplante – Valor de urgencia en lista de espera.

LAS crudo= Valor de supervivencia post-trasplante – 2x(Valor de urgencia en lista de espera).

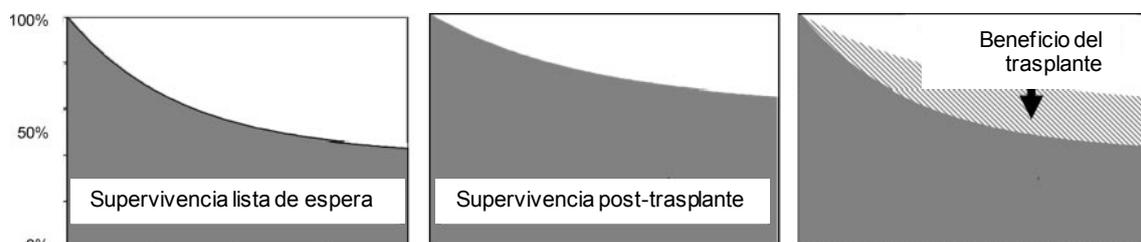


Figura 9. Curvas de supervivencia: lista de espera y post-trasplante.

El *valor de urgencia en lista de espera* se obtiene del área bajo la curva de la supervivencia a un año en lista de espera que se calcula mediante un modelo de regresión multivariable generado en base a predictores de mortalidad (Figura 9).

De forma similar, el *valor de supervivencia post-trasplante* se obtiene del área bajo la curva de la supervivencia a un año post-trasplante (Figura 9).

En ambos casos el área bajo la curva representa el número de días con vida en un periodo de un año.

Los factores más significativos del modelo LAS se recogen en la tabla 17.

Debido a que los valores LAS crudos pueden oscilar entre -730 y + 365 el valor LAS crudo se normaliza en una escala del 0 a 100 mediante la siguiente fórmula:

$$\text{LAS} = 100 \times \frac{[\text{LAS crudo} + (2 \times 365)]}{(3 \times 65)}$$

MODELO LISTA DE ESPERA	MODELO POST-TRASPLANTE
SEVERIDAD -CVF -PAPS -O ₂ en reposo -Ventilación	SEVERIDAD -CVF -PEP -Ventilación
RESERVA FISIOLÓGICA -Edad -IMC -Diabetes -Estado funcional -6-MWT	RESERVA FISIOLÓGICA -Edad -Creatinina -Estado funcional
DIAGNÓSTICO (11 grupos)	DIAGNÓSTICO

Tabla 17. Principales factores empleados para el cálculo del LAS.

1.9.11 MODELO MATEMÁTICO

El cálculo del lung allocation score implica realizar una serie de complejas operaciones matemáticas que se traducen en el cálculo de las siguientes medidas (Tabla 18).

CÁLCULO DEL LUNG ALLOCATION SCORE
1.-Calcular la probabilidad de supervivencia en lista de espera durante el próximo año
2.-Calcular el valor de urgencia en lista de espera
3.-Calcular la probabilidad de supervivencia post-trasplante durante el primer año post-trasplante
4.-Calcular el valor de la supervivencia post-trasplante
5.-Calcular el valor LAS crudo
6.-Normalizar el valor del LAS crudo

Tabla 18. Operaciones para el cálculo del lung allocation score.

1.-Calcular la probabilidad de supervivencia en lista de espera durante el próximo año:

$$S_{WL,i}(t) = S_{WL,0}(t)e^{\beta_1 X_{1i} + \beta_2 X_{2i} + \dots + \beta_p X_{pi}}$$

Donde:

$S_{WL,i}(t)$ representa la probabilidad de supervivencia en lista de espera en el tiempo t para el candidato i .

$S_{WL,0}(t)$ representa la probabilidad preliminar de supervivencia en lista de espera en el tiempo t .

$\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_p$ representan los valores estimados empleados para el cálculo de la lista de espera (Tabla 19).

X_{ji} representa el valor de la característica j para el candidato i .

$i = 1, 2, \dots, N$ representa la identificación del candidato.

El cálculo de la probabilidad de supervivencia esperada en lista de espera durante el próximo año implica 3 operaciones:

- (i) Sumar los valores estimados para el cálculo de la lista de espera y los valores de las características para el candidato i : $\beta_1 X_{1i} + \beta_2 X_{2i} + \beta_3 X_{3i} + \dots + \beta_p X_{pi}$ (Para obtener los valores β consultar tabla 19).
- (ii) Realizar el exponencial de la suma previamente mencionada:

$$e^{\beta_1 X_{1i} + \beta_2 X_{2i} + \dots + \beta_p X_{pi}}$$

- (iii) Aplicar el exponencial a la supervivencia preliminar en cada punto de tiempo durante el próximo año.

$$S_{WL,0}(t)e^{\beta_1 X_{1i} + \beta_2 X_{2i} + \dots + \beta_p X_{pi}}$$

2.-Calcular el valor de urgencia en lista de espera

El valor de urgencia en lista de espera (WL_i) se define como el área bajo la curva de la probabilidad de supervivencia en lista de espera durante el próximo año. Lo previamente mencionado se puede interpretar como el número de días que se espera que viva un candidato según sus propias características durante el próximo año en la lista de espera.

La supervivencia preliminar, $S_{WL,0}(t)$, se basa en la información recogida día a día (por ejemplo: pacientes vivos o muertos por día). Como resultado se obtiene una “curva” formada por múltiples escalones (días).

De forma similar la curva de supervivencia de un candidato en lista de espera, $S_{WL,i}(t)$, es también una función escalonada con diferentes alturas para cada escalón (como se observa en la figura 8).

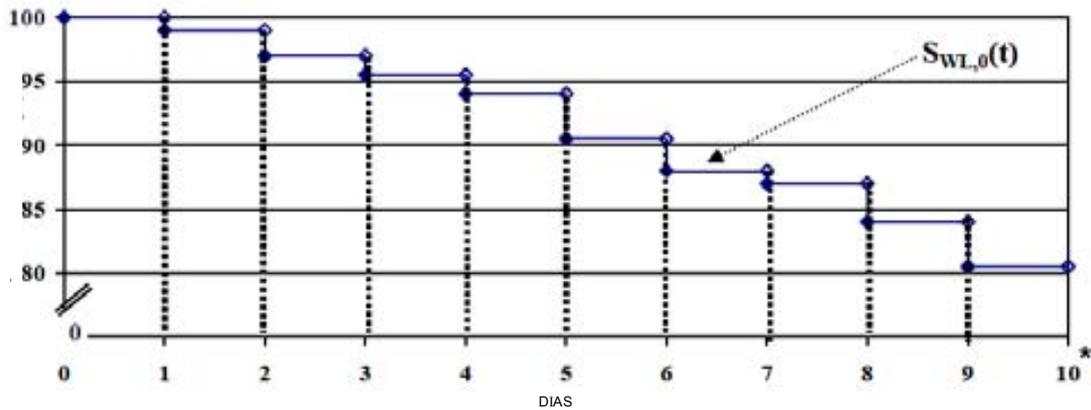


Figura 10. Curva de supervivencia preliminar.

En este ejemplo se puede observar que la curva de la supervivencia preliminar, $S_{WL,0}(t)$ se puede computar como el sumatorio de las áreas de los rectángulos, donde la anchura de dicho rectángulo representa un día y la altura la tasa de supervivencia en dicho día.

Las características individuales de cada candidato modificarán la altura de cada rectángulo: $S_{WL,0}(t)$ se transforma en $S_{WL,i}(t)$ según las características del paciente. La altura del rectángulo para el candidato i desde el día 0 al 1 será $S_{WL,i}(0)$, desde el día 1 al 2 será $S_{WL,i}(1)$ y así sucesivamente. La anchura de cada rectángulo permanece constante para todos los pacientes y será de 1 día.

El valor de la urgencia en lista de espera (WL_i) y el área bajo la curva de la probabilidad de supervivencia durante el próximo año, se pueden representar en lenguaje matemático de la siguiente manera:

$$WL_i = \sum_{k=1}^{365} \text{Altura}_k * \text{Anchura}_k = \sum_{k=1}^{365} S_{WL,i}(k-1) * 1$$

3.-Calcular la probabilidad de supervivencia post-trasplante esperada durante el primer año post-trasplante

$$S_{TX,i}(t) = S_{TX,0}(t)e^{\alpha_1 Y_{1i} + \alpha_2 Y_{2i} + \dots + \alpha_q Y_{qi}}$$

Donde:

$S_{TX,i}(t)$ es la probabilidad de supervivencia post-trasplante esperada en el tiempo t para el candidato i .

$S_{TX,0}(t)$ representa la supervivencia post-trasplante preliminar en el tiempo t . Representa la supervivencia para un candidato con valores basales para sus variables.

$\alpha_1, \alpha_2, \dots, \alpha_q$ son los parámetros empleados en este modelo de supervivencia post-trasplante (ver tabla 20)

Y_{ji} representa el valor de la característica j para el candidato i .

$i = 1, 2, \dots, N$ representa la identificación de cada candidato.

El cálculo de la probabilidad de supervivencia esperada post-trasplante implica 3 operaciones:

(iv) Sumar los valores estimados para el cálculo de la supervivencia post-trasplante y los valores de las características para el candidato i : $\alpha_1 Y_{1i} + \alpha_2 Y_{2i} + \dots + \alpha_q Y_{qi}$ (Para obtener los valores α consultar tabla 20).

(v) Realizar el exponencial de la suma previamente mencionada:

$$e^{\alpha_1 Y_{1i} + \alpha_2 Y_{2i} + \dots + \alpha_q Y_{qi}}$$

(vi) Aplicar el exponencial a la supervivencia preliminar a cada punto de tiempo durante el primer año post-trasplante.

$$S_{TX,0}(t)e^{\alpha_1 Y_{1i} + \alpha_2 Y_{2i} + \dots + \alpha_q Y_{qi}}$$

4.-Calcular el valor de la supervivencia post-trasplante

El valor de la supervivencia post-trasplante para el candidato i (PT_i) es el área bajo la curva de supervivencia post-trasplante durante el primer año. Se puede calcular realizando el sumatorio del área de los rectángulos cuya altura representa el $S_{TX,i}(t)$ y la anchura la representa 1 día.

$$PT_i = \sum_{k=1}^{365} \text{Altura}_k * \text{Anchura}_k = \sum_{k=1}^{365} S_{TX,i}(k-1) * 1$$

5.-Calcular el valor LAS crudo

El valor del beneficio del trasplante para el candidato i (Benefit i) se representa de la siguiente manera:

$$\begin{aligned} \text{Benefit } i &= PT_i - WL_i \\ &= \text{días de vida esperados durante el primer año post-trasplante} \\ &\quad - \text{días de vida esperados durante un año adicional en lista de espera} \\ &= \text{días de vida adicionales vividos con el trasplante en comparación a sin trasplante} \end{aligned}$$

El allocation score crudo es:

$$\begin{aligned} \text{Score crudo} &= \text{Benefit}_i - WL_i \\ &= PT_i - 2 * WL_i \end{aligned}$$

Tanto WL_i como PT_i oscilan entre 0 y 365 por lo que el score crudo puede tomar valores de -730 a + 365.

6.-Normalizar el valor del LAS crudo

El score crudo se normaliza con el objetivo de conseguir una escala cuyos valores estén comprendidos entre 0 y 100.

Después de haber sido normalizado, el valor crudo de -730 se corresponderá con un valor LAS de 0 mientras que el valor crudo 365 se corresponderá con un valor LAS de 100.

Por lo tanto:

$$\begin{aligned} \text{LAS}_i &= 100 * \frac{[\text{Score crudo}_i - \text{mínimo}]}{\text{Rango}} \\ &= 100 * \frac{[\text{Score crudo}_i - (-730)]}{1095} \\ &= 100 * \frac{[\text{Score crudo}_i + 730]}{1095} \end{aligned}$$

CARACTERÍSTICA (X)	VALOR PRELIMINAR	β
Edad en el momento de la oferta para los grupos de diagnóstico A,B,C	0 años	0,015097
Edad en el momento de la oferta para el grupo diagnóstico D	0 años	0,021223
Índice de masa corporal (kg/m ²)	0 kg/m ²	-0,051781
Diabetes	No diabetes	0,158821
Estado funcional -Requiere alguna asistencia para actividades de vida diaria	No requiere	0,182250
Estado funcional: -Requiere asistencia total para las actividades de vida diaria	No requiere	0,115024
CVF (%)	0%	-0,019675
Presión arterial pulmonar sistólica para los grupos diagnósticos A,C y D (mmHg)	0 mmHg	0,015889
O ₂ requerido en reposo para los grupos diagnósticos A y D (L/min)	0 L/min	0,187599
O ₂ requerido en reposo para el grupo diagnóstico B (L/min)	0 L/min	0,040766
O ₂ requerido en reposo para el grupo diagnóstico C (L/min)	0 L/min	0,125568
Test de la marcha 6 minutos < 46 metros	Distancia > 46 m	0,330752
Ventilación mecánica continua	No ventilación mecánica continua	1,213804
PCO ₂ arterial -40 mmHg	40 mmHg	0,005448
Incremento superior a 15% del PCO ₂ en los últimos 6 meses	Sin cambio o incremento < 15%	0,076370
Grupo diagnóstico*	-Grupo B -Grupo C -Grupo D	2,376700 0,943377 0,996936
Diagnóstico detallado	-Bronquiectasias -Sd Eisenmenger -Linfangioleiomiomatosis -Bronquiolitis obliterante -Fibrosis pulmonar -Sarcoidosis y PAPM > 30mmHg -Sarcoidosis y PAPM ≤ 30mmHg	0,157212 -0,627866 -0,197434 -0,256480 -0,265233 -0,707346 0,455348

Tabla 19. Parámetros preliminares para el modelo de supervivencia en lista de espera.

CARACTERÍSTICA (Y)	VALOR PRELIMINAR	α
Edad en la que se realiza el trasplante	0 años	0,003510
Creatinina en el momento del trasplante	0 mg/dl	0,061986
Estado funcional: Requiere alguna o ninguna asistencia para actividades de vida diaria	Requiere asistencia total	-0,488525
CVF (%) para los grupos B y D	0%	-0,002751
Presión de enclavamiento capilar pulmonar > 20 mmHg para el grupo diagnóstico D	<20 mmHg	0,033046
Ventilación mecánica continua en el momento del trasplante	No	0,312846
Grupo diagnóstico*	-Grupo B -Grupo C -Grupo D	0,623207 0,008514 0,413173
Diagnóstico detallado	-Bronquiectasias -Sd Eisenmenger -Linfangioleiomiomatosis -Bronquiolitis obliterante -Fibrosis pulmonar -Sarcoidosis yPAPM > 30mmHg -Sarcoidosis yPAPM ≤ 30mmHg	0,056116 0,393526 -0,624209 -0,443786 -0,172243 -0,122351 -0,016505

Tabla 20. Parámetros preliminares para el modelo de supervivencia post-trasplante.

* Los grupos diagnósticos son los siguientes:

Grupo A = Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Grupo B = Enfermedad vascular pulmonar

Grupo C = Fibrosis quística e inmunodeficiencias

Grupo D = Enfermedad pulmonar restrictiva

1.9.12 RESULTADOS TRAS LA INTRODUCCIÓN DEL LUNG ALLOCATION SCORE^{98,99}

El lung allocation score ha representado una reforma significativa en la distribución de los pulmones donantes y en el manejo de la lista de espera en Estados Unidos. Este sistema análogo al Model for End Stage Liver Disease (MELD) en el trasplante hepático, proporciona un modelo matemático que ayuda a realizar un reparto de órganos ponderado y además, permite examinar la supervivencia post-trasplante de forma sistemática.

Los primeros estudios realizados tras la introducción del LAS demuestran diferencias significativas en el diagnóstico de los pacientes trasplantados a pesar de que no se hallan diferencias en el diagnóstico de los pacientes en lista de espera.

La introducción del LAS se ha traducido en un aumento en el número de los pacientes trasplantados por fibrosis pulmonar intersticial. Debido a que el LAS fue

diseñado para maximizar la utilidad de las ofertas pulmonares en base a la combinación de la urgencia del paciente en la lista de espera y la supervivencia post-trasplante, los candidatos más deteriorados son los que mayor prioridad presentan. Sin lugar a dudas, la patología pulmonar intersticial representa a un grupo de pacientes con alta mortalidad en la lista de espera por su evolución rápidamente progresiva¹⁰⁰.

Además, se ha observado que la mediana del LAS es superior en aquellos pacientes trasplantados tras la introducción de este sistema de distribución de órganos en comparación con el modelo cronológico. Esta tendencia se explica porque algunos pacientes que no eran aceptados en lista por estar muy deteriorados (en su mayoría afectados de fibrosis quística o enfermedad pulmonar idiopática) y presentar una ínfima posibilidad de sobrevivir el tiempo necesario para el trasplante; actualmente son trasplantados con éxito gracias a su priorización^{101,102}.

Por último, no se han encontrado diferencias en la supervivencia condicionada al empleo del modelo cronológico frente al LAS. Estos hallazgos indicarían que los pacientes que son trasplantados en peor estado y por lo tanto presentan un LAS más elevado, no tienen menores supervivencias que aquellos pacientes trasplantados en mejor estado basal (por ejemplo, pacientes EPOC estabilizados)¹⁰³. No obstante, el grupo de trasplante pulmonar de la Universidad de Columbia, Nueva York, ha publicado un estudio basado en el LAS como factor predictivo de supervivencia donde se observa que valores de $LAS > 75$ se relacionan con una supervivencia menor y una mayor morbilidad y estancia hospitalaria¹⁰⁴. El LAS como modelo predictivo de morbi-mortalidad es el principal objetivo de esta tesis doctoral y será analizado en las páginas sucesivas.

2.

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

2.1 JUSTIFICACIÓN

El trasplante pulmonar es a día de hoy una alternativa terapéutica válida para aquellos pacientes con patología pulmonar no tumoral en estadio terminal. Debido a que el número de posibles receptores de un trasplante pulmonar es superior a la oferta de donantes, en los últimos años se han elaborado una serie de guías para acondicionar los recursos existentes a los candidatos óptimos.

El Lung Allocation Score nació en Estados Unidos en Mayo 2005 como sistema para priorizar los candidatos a trasplante en base al beneficio que obtendrían en el caso de que se llevara a cabo dicha intervención.

El LAS es un modelo matemático complejo que calcula la probabilidad de sobrevivir después del trasplante frente a la probabilidad de fallecer en la lista de espera mediante la introducción de datos demográficos y funcionales preoperatorios del paciente. De esta manera, y en base a la puntuación obtenida, se confecciona la lista de espera.

En España, como ocurre en el resto de los países del mundo con la excepción de Estados Unidos, la lista de espera se realiza en base al orden cronológico en el que los pacientes son aceptados para el trasplante. Como consecuencia, de forma habitual no se tiene en cuenta la gravedad de cada paciente en particular, ni la evolución natural de la patología subyacente. La fibrosis pulmonar o la hipertensión pulmonar pueden tener una evolución rápida que lleve al fallecimiento del paciente en unos meses, mientras que en algunos casos de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la evolución puede ser lenta sin variaciones significativas a lo largo del año.

Actualmente hay numerosos estudios que analizan el valor del LAS como factor pronóstico independiente, pero ninguno que analice su aplicabilidad fuera del sistema estadounidense.

2.2 OBJETIVOS

1.- El objetivo principal de este trabajo es analizar si el “Lung allocation score” habría sido útil como factor pronóstico en los 170 pacientes trasplantados durante los años 2006-2009 en el Hospital Vall d’Hebron de Barcelona.

2.- El objetivo secundario lo constituye el examen de los factores pronósticos que inciden en el cálculo del “Lung allocation store”.

3.1 PACIENTES

Se ha realizado un estudio de cohortes retrospectivo de todos los pacientes que fueron sujeto de un trasplante pulmonar en este centro desde el 1 de Enero del año 2006 hasta el 31 de Diciembre del año 2009.

3.1.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN DE PACIENTES

-Pacientes sometidos a un trasplante pulmonar en el periodo comprendido entre el 1 de Enero del año 2006 y el 31 de Diciembre de 2009 en el Hospital Vall d'Hebron.

3.1.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN DE PACIENTES

- Pacientes trasplantados pulmonares menores de 12 años.
- Pacientes trasplantados pulmonares cuyo LAS no se ha podido calcular por falta de disponibilidad de datos.
- Pacientes trasplantados pulmonares cuyo seguimiento no se ha podido realizar por falta de disponibilidad de datos.

3.1.3 EVALUACIÓN PREOPERATORIA

Todos los pacientes trasplantados fueron sometidos a un estricto estudio de extensión preoperatorio que validó la indicación para dicho trasplante (Tablas 21,22).

ESTUDIO PREOPERATORIO ESTÁNDAR
Test de laboratorio: Grupo ABO; hemograma, bioquímica y perfil hepático; serologías virales: VIH, Ag VHBs, Ac VHB, Ac VHBc, Ac VHC, inmunidad para el CMV, virus Epstein-Barr, virus varicela-zoster y Toxoplasma; aclaramiento de creatinina, cultivos de esputo.
Densitometría ósea
Radiografía de tórax
TC tórax
Gammagrafía de ventilación-perfusión
Pruebas funcionales respiratorias completas
Prueba de caminar 6 minutos
Test de tuberculina
Evaluación cardiaca: ECG, Ecocardiografía.

Tabla 21. Estudio preoperatorio estándar.

EVALUACIÓN PREOPERATORIA > 40 AÑOS

Angiografía coronaria y cateterismo derecho en varones > 45 años, mujeres > 50 años o si indicado dependiendo de los factores de riesgo cardíacos.

Tabla 22. Evaluación preoperatoria en pacientes mayores de 40 años.

Aquellos pacientes que presentaban reflujo gastroesofágico o esclerodermia fueron sujeto de estudios gastrointestinales adicionales como la pHmetría o endoscopia digestiva.

Una vez obtenidos los resultados de las exploraciones complementarias cada paciente fue presentado ante un comité multidisciplinar compuesto por cirujanos torácicos, neumólogos, anestesistas e intensivistas para valorar la idoneidad del candidato al procedimiento quirúrgico.

3.1.4 TIPO DE TRASPLANTE

Todos los pacientes fueron evaluados y presentados ante un comité multidisciplinar donde se decidió el tipo de trasplante a realizar en base fundamentalmente a la patología pulmonar subyacente y a la edad del paciente.

Los pacientes EPOC, los pacientes con patología séptica pulmonar como la fibrosis quística y las bronquiectasias, los pacientes con hipertensión pulmonar y LAM fueron sujeto de un trasplante bipulmonar.

La edad de los pacientes pediátricos reclutados en este estudio osciló entre los 12 y 17 años. En todos los casos se realizó trasplante bipulmonar independientemente de la patología pulmonar subyacente, debido a que la supervivencia en estos pacientes es superior a la de los adultos.

Los pacientes con fibrosis pulmonar, sarcoidosis y algún caso aislado de linfangoiomiomatosis y patología pulmonar obstructiva crónica fueron sujeto de trasplante unipulmonar. El motivo de indicar un trasplante unipulmonar en la linfangoiomiomatosis se debió a la presencia de paquipleuritis y adherencias pleurales significativas visibles en el TC tórax como consecuencia de pleurodesis previas. La dificultad técnica y el riesgo beneficio fueron valorados en un comité multidisciplinar previo a la cirugía.

Patología pulmonar	Trasplante unilateral	Trasplante bilateral
EPOC		X
Enfermedad restrictiva pulmonar	X	
Enfermedad séptica pulmonar		X
Hipertensión pulmonar		X
LAM	X	X
Paciente pediátrico		X

Tabla 23. Tipos de trasplante en base a la patología pulmonar subyacente.

3.2 MÉTODOS

3.2.1 BASE DE DATOS

Para la identificación de los casos se revisaron las historias clínicas y se recogieron los datos demográficos, los datos sobre la funcionalidad respiratoria, los datos microbiológicos y de laboratorio de los pacientes, así como los datos en relación al tipo de trasplante realizado y los eventos quirúrgicos acontecidos, y finalmente se recogieron los datos del periodo postoperatorio. Para la recolección de dichos datos se realizó una plantilla protocolizada en el programa Microsoft Excel v. 2003® (Tabla 24).

Variables pre-trasplante		Variables intraoperatorias	Variables post-trasplante
Nº historia clínica	TLCO	Fecha trasplante	Estancia en UCI (días)
Sexo	Gammagrafía cuantificada	Tipo trasplante	Ventilación mecánica (días)
Grupo ABO	PAP (mmHg)	C.E.C	Traqueostomía
Fecha nacimiento	PAPM (mmHg)	Tiempo C.E.C (min)	Disfunción primaria de injerto
Peso (kg)	PEP (mmHg)	Tiempo isquemia 1º implante (min)	Rechazo
Talla (cm)	pCO ₂ (mmHg) actual	Tiempo isquemia 2º implante (min)	Infección
Índice masa corporal	pCO ₂ (mmHg) máx.		Estenosis bronquial
Diagnóstico	pCO ₂ (mmHg) mín.		Dehiscencia esternal
Diagnóstico detallado	Diferencial pCO ₂ %		VEF ₁ post
Estado funcional	6-WT (m)		Inmunosupresión
Diabetes	Cr (mg/dL)		Fecha último seguimiento
Ventilación	LAS		
Suplemento O ₂	Colonización bacteriana		
VEF ₁	Densitometría ósea		
CVF	Fecha de inclusión en lista		

Tabla 24. Tabla de recogida de variables objeto del estudio.

En cuanto a las variables objeto del estudio cabe realizar las siguientes puntualizaciones:

-El **índice de masa corporal** se definió como la relación entre el peso y la talla de cada paciente según la expresión matemática que viene a continuación¹²⁶:

$$\text{IMC} = \frac{\text{Masa (Kg)}}{\text{Estatura}^2 \text{ (m)}}$$

-El **diagnóstico** de la patología pulmonar subyacente se realizó siguiendo el patrón de oro establecido para cada enfermedad:

- La enfermedad obstructiva crónica se definió por la obstrucción crónica poco reversible al flujo aéreo asociada a un valor < 0.7 en la relación FEV₁/CVF acompañada de respuesta inflamatoria anormal a la exposición de partículas inhaladas¹⁰⁵.
- Los pacientes con enfermedad intersticial pulmonar (neumonía intersticial usual, neumonía intersticial no específica, linfangioleiomiomatosis, sarcoidosis) obtuvieron el diagnóstico de certeza mediante la realización de una biopsia transbronquial, y en el caso de que el material obtenido fuera insuficiente, mediante biopsia pulmonar abierta¹⁰⁶.
- La hipertensión pulmonar se definió como un aumento en la presión arterial pulmonar media ≥ 25 mmHg en reposo calculada mediante cateterismo cardiaco derecho¹⁰⁷.
- El diagnóstico de certeza de la fibrosis quística se realizó mediante el test del sudor con una detección de concentración de cloro superior a 60 mmol/L, mediante el estudio genético con detección de dos mutaciones reconocidas de fibrosis quística o demostrando alteraciones en el transporte iónico a través del epitelio nasal¹⁰⁸.
- Los pacientes afectados de bronquiectasias¹⁰⁹ se diagnosticaron empleando la tomografía computerizada como patrón de oro. Los criterios diagnósticos de bronquiectasias fueron: a) dilatación bronquial con una relación broncoarterial de 1-1,5, falta de afilamiento de los

bronquios y visualización de los bronquios a 1 cm de pleura, y b) engrosamiento de pared bronquial, pérdida de volumen lobar, patrón en mosaico, nódulos en árbol en brote y tapones de moco.

-El **estado funcional** se clasificó en base a la escala de disnea de la New York Heart Association (NYHA). Ver tabla 6.

-Se consideraron pacientes **diabéticos** aquellos candidatos que cumplieron al menos uno de los siguientes criterios^{110,111}:

- Glucemia basal > 126 mg/dL en plasma venoso, en dos ocasiones
- Resultado de la prueba de la tolerancia oral de glucosa \geq 200mg/dL a las dos horas de su realización, en dos ocasiones.
- Clínica típica: poliuria, polidipsia, pérdida de peso y glucemia al azar \geq 200 mg/dL.
- Hemoglobina glicosilada \geq 7,3 %.

-La variable **ventilación** se estratificó en 4 grupos en función de las necesidades del paciente: a) uso de ventilación mecánica continua, b) aplicación de CPAP, c) aplicación de BiPAP, ó d) no requerimiento de ventilación mecánica.

-El factor **suplementos de oxígeno**, se categorizó en a) necesidad de suplementos de oxígeno en reposo, b) suplementos de oxígeno de noche, c) suplementos de oxígeno con el ejercicio, d) no requerimiento de suplementos de oxígeno.

-Los parámetros **VEF₁**, **CVF** y **TLCO** fueron medidos con espirómetros electrónicos y se han expresado en porcentajes.

-La **presión arterial pulmonar sistólica**, la **presión arterial pulmonar media** y la **presión de enclavamiento pulmonar** se midieron mediante cateterismo derecho¹⁰⁷.

-La **pCO₂** se determinó mediante la realización de gasometría arterial en aire ambiente.

-La **colonización pulmonar**¹¹² se definió mediante la obtención de cultivo de esputo positivo en dos ó más ocasiones en ausencia de clínica compatible con infección respiratoria activa (fiebre, aumento de tos, expectoración, viscosidad del esputo y purulencia).

-El **tiempo de isquemia** se determinó como el periodo transcurrido entre el clampaje aórtico en el donante pulmonar y la reperfusión sanguínea en el pulmón implantado.

-La **disfunción primaria del injerto**¹¹³ se definió como una relación $PaO_2/FiO_2 < 200$ en las primeras 24 horas de más de 4 horas de duración habiéndose descartado la presencia radiológica de atelectasia, hemotórax, neumotórax o edema pulmonar cardiogénico.

-Debido a que no existen criterios clínicos capaces de distinguir el **rechazo** de otras complicaciones como la infección y la disfunción primaria de injerto, el diagnóstico de certeza se obtuvo en todos los casos mediante la biopsia transbronquial.

-La presencia de **infección respiratoria** se identificó mediante criterios clínicos como disnea, hipoxemia, fiebre, infiltrados radiológicos y/o derrame pleural acompañados de cultivos respiratorios positivos.

-La fibrobroncoscopia fue el patrón de oro empleado para la identificación de la **estenosis bronquial**. Se estableció como punto de corte a partir del cual se diagnostica la estenosis una diferencia de calibre entre el bronquio del receptor y el bronquio donante superior al 15%.

-El diagnóstico de la **dehiscencia esternal** fue tanto clínico al observar inestabilidad esternal con los movimientos respiratorios, como radiológico al identificar la disrupción de la tabla esternal en la proyección lateral de la radiografía de tórax.

3.2.2 CÁLCULO DEL LUNG ALLOCATION SCORE⁷⁶

En este trabajo el lung allocation score se ha calculado empleando el software disponible en la página web de la United Network for Organ Sharing (www.unos.org).

Las variables empleadas para el cálculo del “Lung allocation score” se recogen en la tabla 25. Dichos factores han sido definidos en el apartado anterior.

Factores pronósticos empleados en el cálculo del LAS	
Fecha de nacimiento	pCO ₂ actual
Peso	pCO ₂ mínima
Talla	pCO ₂ máxima
Diagnóstico	CVF
Diabetes	6-WT
Suplementos de oxígeno	PAPS
Estado funcional	PAPM
Ventilación asistida	PEP
Creatinina	

Tabla 25. Variables empleadas para el cálculo del LAS.

* pCO₂, Presión parcial de CO₂; CVF, Capacidad vital forzada; 6-WT, Test de caminar 6 minutos; PAPS, Presión sistólica de arteria pulmonar; PAPM, Presión pulmonar arterial media; PEP, Presión enclavamiento pulmonar.

3.2.3 TÉCNICA QUIRÚRGICA

La secuencia quirúrgica empleada en todos los trasplantes, tanto uni- como bipulmonares fue la siguiente: anastomosis bronquial, anastomosis arterial y por último la anastomosis venosa. La descripción de la técnica quirúrgica se recoge en el capítulo correspondiente de este texto.

3.2.4 TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR EN EL TRASPLANTE PULMONAR

3.2.4.1 TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR DE INDUCCIÓN^{114,115}

El tratamiento inmunosupresor comenzó en el postoperatorio inmediato (inmunosupresión de inducción) mediante la combinación de varios fármacos en los que se incluyeron los corticoides, inhibidores de la síntesis de la interleucina 2 (Tacrolimus y Ciclosporina), fármacos inhibidores de la síntesis de purinas (Micofenolato mofetil y Azatioprina) y anticuerpos monoclonales (Basiliximab®).

En este hospital, por decisión del equipo de trasplante de pulmón se empleó la siguiente pauta de inmunosupresión: Tacrólimus, Micofenolato y corticoides.

El Basiliximab, anticuerpo monoclonal contra los receptores de interleucina 2, se empleó temporalmente en el postoperatorio inmediato en aquellos pacientes que presentaron insuficiencia renal aguda para sustituir la acción de los inhibidores de la calcineurina.

La pauta de inmunosupresora estándar se modificó en base a la presencia de los efectos secundarios o estado clínico del paciente

3.2.4.2 TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR DE MANTENIMIENTO

La inmunosupresión de mantenimiento fue la misma que se empleó en la terapia de inducción con pequeñas variaciones de las dosis de los diferentes fármacos.

3.2.4.3 MODIFICACIÓN DE LA INMUNOSUPRESIÓN ANTE EL RECHAZO AGUDO

Los pacientes que fueron diagnosticados de rechazo agudo recibieron el siguiente tratamiento (Tabla 26) dependiendo del grado y de las manifestaciones clínicas del rechazo.

TIPO DE RECHAZO	TRATAMIENTO
Primeras 6 semanas del post-operatorio	Metilprednisolona 10-15mg/kg/día durante 3 días + 1mg/kg/día durante 1 semana + descenso lento a la dosis previa del episodio.
Rechazo agudo asintomático	Metilprednisolona 1mg/kg/día durante 1 semana + descenso lento a la dosis previa del episodio
Rechazo agudo tardío	Metilprednisolona 1mg/kg/día durante 1 semana + descenso lento a la dosis previa del episodio
Rechazo agudo corticorresistente	Optimización de la inmunosupresión basal + anticuerpos antilinfocitarios
Rechazo agudo recurrente	Optimización de la inmunosupresión basal + anticuerpos antilinfocitarios

Tabla 26. Tratamiento del rechazo agudo.

3.2.5 PROFILAXIS ANTIINFECCIOSA

3.2.5.1 PROFILAXIS ANTIMICROBIANA^{116,117,118}

La profilaxis antimicrobiana abarca un amplio espectro de microorganismos (gram negativos, gram positivos y anaerobios) y varía en función de los patógenos aislados en el donante y el receptor en el periodo pre-trasplante.

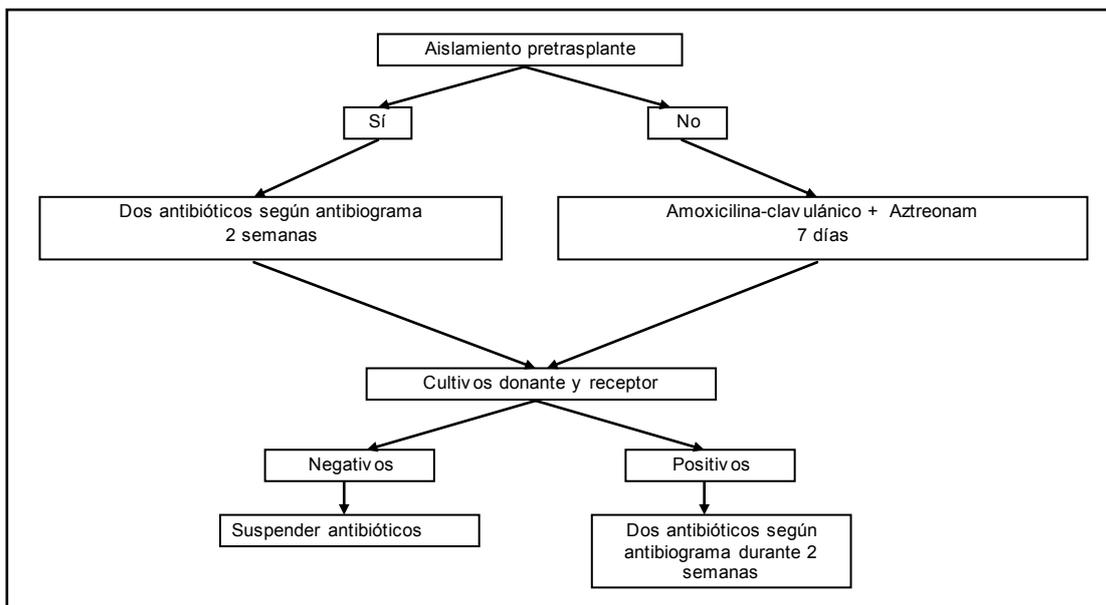


Figura 11. Algoritmo de la profilaxis antimicrobiana

La pauta profiláctica estándar aplicada a los pacientes trasplantados en este centro se recoge en la tabla 27. En aquellos pacientes que disponían de antibiograma, se pautó la profilaxis según la sensibilidad hallada.

PROFILAXIS ANTIMICROBIANA

Amoxicilina-clavulánico 1gr/8h ev. + Aztreonam 1/12h ev. durante 7 días

Tabla 27. Profilaxis antimicrobiana habitual.

3.2.5.2 PROFILAXIS ANTIVIRAL^{119,120,121,122}

La profilaxis antiviral se centra en el citomegalovirus puesto que es la segunda causa más frecuente de infección en pacientes con trasplante de pulmón. La profilaxis que se realizó en este centro fue la siguiente (Tabla 28).

PROFILAXIS CITOMEGALOVIRUS

Ganciclovir 5mg/kg i.v. durante 14 días

Valganciclovir 900 v.o. durante 12 semanas

Tabla 28. Profilaxis de citomegalovirus.

El seguimiento de la carga viral se realizó mediante la antigenemia-CMV en sangre periférica cada 7 días y en las muestras del lavado broncoalveolar en los casos en los que se realizó una broncoscopia.

3.2.5.3 PROFILAXIS ANTIFÚNGICA^{123,124}

La profilaxis de la infección fúngica se realiza de forma universal con Anfotericina B nebulizada. La *Candida albicans* y el *Aspergillus spp.* son los hongos que se aíslan con mayor frecuencia y una vez detectados, el tratamiento se inicia sin necesidad de que la infección dé manifestaciones clínicas.

Los pacientes de este centro recibieron la siguiente pauta antimicótico (Tabla 29).

PROFILAXIS ANTIFÚNGICA
Anfotericina B liposomal nebulizada: 6ml/24h

Tabla 29. Profilaxis antifúngica.

3.2.5.4 PROFILAXIS ANTI-PNEUMOCYSTIS JIROVECI¹²⁵

Los pacientes de este estudio recibieron trimetoprim-sulfametoxazol /72 horas comenzando la 2º semana post-trasplante (Tabla 30).

PROFILAXIS ANTI PNEUMOCYSTIS JIROVECI
Trimetoprim-sulfametoxazol 900 mg/72 horas v.o. de por vida

Tabla 30. Profilaxis anti pneumocystis jiroveci.

3.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todos los datos estadísticos obtenidos fueron analizados mediante el paquete estadístico SPSS®, versión 17.0.

Para la descripción de las variables nominales se utilizaron medidas de frecuencia absolutas y porcentajes. Las variables cuantitativas se expresaron mediante estadísticos de centralización (media, mediana, amplitud intercuartílica) y de dispersión (desviación estándar). Las comparaciones entre las variables en diferentes

grupos se realizaron mediante las pruebas de t de Student, X_2 , U de Mann-Whitney o test exacto de Fisher según corresponda al tipo variable. Un valor de $p < 0,05$ se consideró significativo.

Se realizó un análisis univariante para identificar las variables asociadas con la mortalidad en el primer año postrasplante. Las variables que presentaron significación estadística se sometieron a análisis multivariante, mediante el modelo de regresión de Cox. Los resultados se expresan en Hazard Ratio (HR) y su intervalo de confianza (IC) del 95%. La Hazard Ratio se definió como la relación entre las posibilidades de muerte en el grupo con el factor de riesgo presente y las posibilidades de muerte en el grupo sin dicho factor de riesgo.

La estimación de probabilidad de supervivencia se realizó mediante el método de Kaplan-Meier. El tiempo de supervivencia se calculó desde la fecha de intervención quirúrgica hasta la fecha de muerte o finalización del estudio.

4.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO

4.1.1 RESULTADOS EVALUACIÓN PRE TRASPLANTE

De los 170 pacientes sometidos a trasplante pulmonar en el Servicio de Cirugía Torácica del Hospital Vall d'Hebron entre Enero del 2006 y Diciembre del 2009, se excluyeron 13 por no cumplir los criterios de inclusión expuestos anteriormente.

La mediana de edad de inclusión en la lista de espera, para la población estudiada (n=157), fue de 50 años (r: 13-65). El 57,32% fueron hombres y el 42,68% mujeres.

La distribución de los receptores según el grupo sanguíneo fue de: grupo A el 50,3% (n=79), grupo O el 40,1% (n=63), grupo B el 7% (n=11) y grupo AB el 2,5% (n=4). Figura 11.

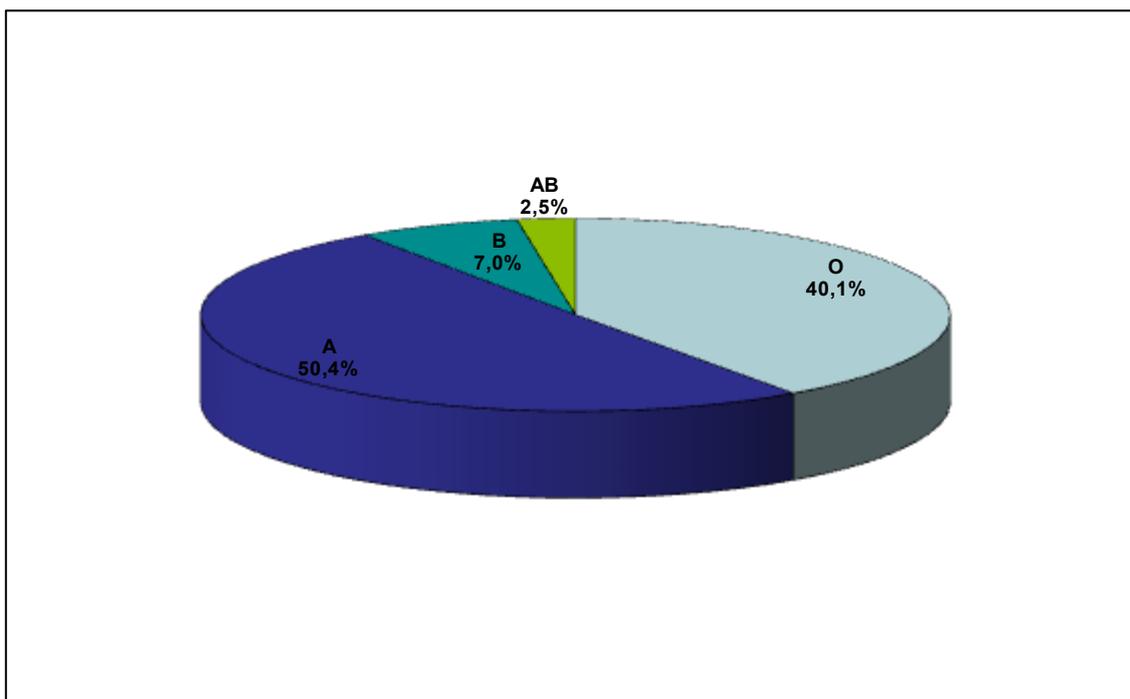


Figura 11. Distribución de grupo sanguíneo en candidatos a trasplante pulmonar.

El Índice de Masa Corporal (IMC) medio fue de $24 \pm 4,85$ Kg/m². Según la estratificación realizada por la Organización Mundial de la Salud¹²⁶, la distribución de los pacientes fue la siguiente:

MI		Frecuencia	Porcentaje (%)
< 20	Delgadez	37	23,6
20<25	Normopeso	48	30,6
25<30	Sobrepeso	56	35,7
30<35	Obesidad	15	9,6
≥35	Obesidad mórbida	1	0,6

Tabla 31. Índice de masa corporal.

Las patologías obstructiva y restrictiva pulmonares fueron las indicaciones más frecuentes, abarcando entre ambas el 72,6% de los trasplantes realizados (36,3% cada una). La fibrosis quística representa el 11,5% (n=18) frente al 3,2% de pacientes trasplantados por patología vascular pulmonar (n=5). Otro grupo compuesto por una miscelánea de enfermedades; como las bronquiectasias, la linfangioleiomiomatosis y la histiocitosis X, completan la totalidad de las indicaciones con una representación del 12,7% (n=20). Tabla 32. Figura 12.

El estado funcional previo al trasplante, en base a la clasificación empleada por la UNOS (United Network of Organ Sharing) fue la siguiente; los pacientes que no requirieron soporte para las actividades de la vida diaria representaron el 25,5% (n=40), los que precisaron algo de soporte abarcaron el 23,6% (n=37) y el 51% (n=80) precisaron soporte total.

El 85,4% (n=134) de los pacientes no eran diabéticos antes de la realización del trasplante pulmonar. Entre los pacientes diabéticos, el 9,6% (15) pertenecía al grupo de pacientes insulina dependientes, mientras que el 3,2% (n=5) no presentó dependencia. Se desconocía la dependencia del 1,9% (n=3) de los pacientes diabéticos.

Respecto a los suplementos de oxígeno empleados; el 58% (n=91) de los candidatos a trasplante precisaron oxigenoterapia domiciliaria en reposo, el 15,9% (n=25) la requirió durante el ejercicio, y el 9,6% (n=15) durante la noche. Por otra parte, el 15,9% restante no fue tributario de oxigenoterapia.

DIAGNOSTICO	FRECUENCIA	PORCENTAJE (%)
PATOLOGÍA OBSTRUCTIVA	57	36,3
-Enfisema/EPOC*	57	36,3
PATOLOGIA RESTRICTIVA	57	36,3
-FPI*	50	31,8
-BOS*	4	2,5
-Neumopatía intersticial	2	1,27
-Sarcoidosis	1	0,64
FIBROSIS QUÍSTICA	18	11,5
PATOLOGÍA VASCULAR	5	3,2
-HTP*	4	2,55
-TEP*	1	0,64
OTROS	20	12,7
-LAM*	9	5,73
-Bronquiectasias	6	3,82
-Histiocitosis X	2	1,27
-Proteinosis alveolar	1	0,64
-Re-trasplante	1	0,64

Tabla 32. Indicaciones trasplante pulmonar.

*EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FPI, Fibrosis pulmonar idiopática; BOS, Bronquiolitis obliterante; HTP, Hipertensión pulmonar; TEP, Tromboembolismo pulmonar; LAM, Linfangioleiomiomatosis.

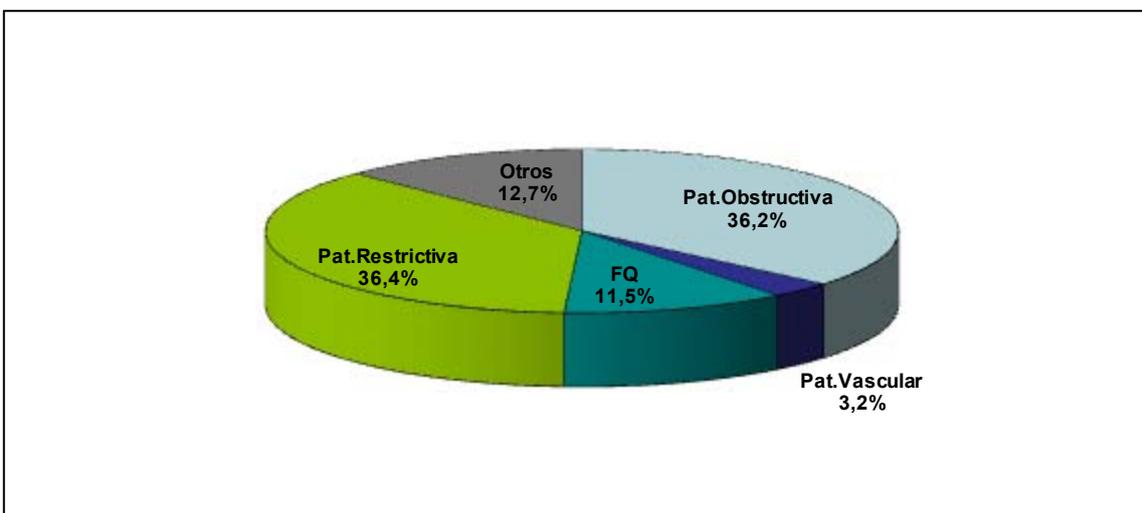


Figura 12. Indicaciones de trasplante pulmonar

Respecto a la necesidad de ventilación, el 82,2% (n=129) no la precisaron durante su estancia en la lista de espera, mientras que el 12,8% fueron portadores de ventilación no invasiva (11,5%, n=18, portadores de BIPAP-bilevel positive airway pressure-, y el 1,3%, n=2, de CPAP-continous positive airway pressure-). Por otra

parte, una minoría de los pacientes precisaron ventilación mecánica, de los cuales el 3,8% (n=6) fueron portadores de ventilación mecánica continua y el 1,3% (n=2) de ventilación mecánica intermitente.

En el momento de la valoración para el trasplante pulmonar, todos presentaban insuficiencia respiratoria crónica grave. Los parámetros espirométricos analizados fueron el VEF_1 , el CVF y la TLC_{CO}/VA (difusión libre de CO corregida por volumen alveolar). La mediana de VEF_1 fue de $24,20 \pm 17,38$ (n=154); la media de FVC (n=154) fue de $42,43 \pm 14,83$; y la difusión media (n=100) de $36,08 \pm 20,72$ (Figuras 13 y 14). Respecto a la difusión, cabe destacar que para su cálculo es preciso realizar una apnea de diez segundos, y algunos pacientes, debido al estado avanzado de su patología respiratoria, no fueron capaces de tolerarla, lo que explica que no todos ellos realizasen esta prueba (n=100).

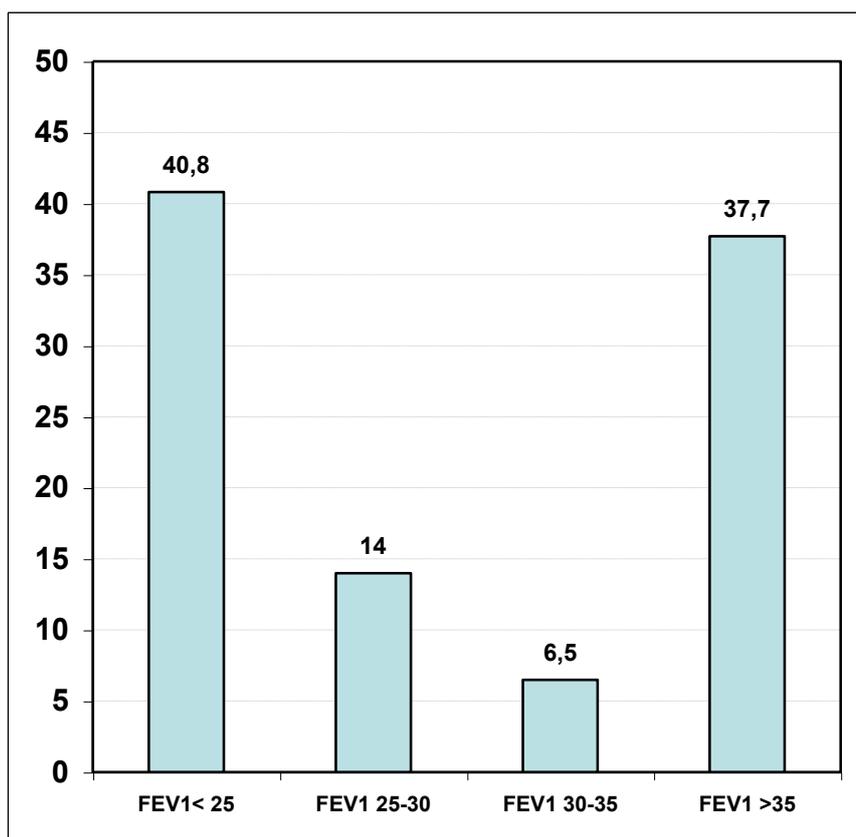


Figura 13. Valores espirométricos FEV_1 estratificado expresados en porcentaje de acuerdo al peso y la talla de cada paciente.

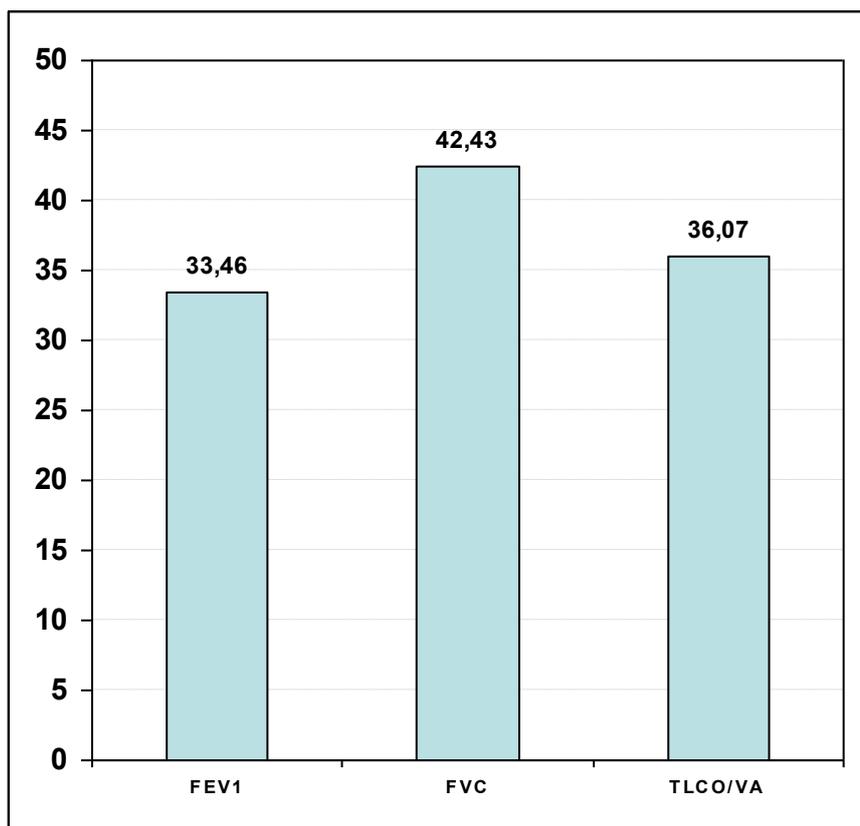


Figura 14. Valores espirométricos. Los valores se expresan como porcentaje de acuerdo al peso y talla de los pacientes.

La realización de la gammagrafía de ventilación-perfusión cuantificada mostró una perfusión media del pulmón derecho (n=139) de $50,87 \pm 13,61$, frente a $47,75 \pm 12,89$ del pulmón izquierdo (n=139).

La pCO_2 (presión parcial de CO_2 en sangre) media de los candidatos durante la permanencia en la lista de espera fue de 45,72 mmHg (r: 31-89). En la prueba de caminar 6 minutos, los pacientes recorrieron una distancia media de 258 ± 108 metros (r: 10-520).

En relación a la función renal, la mediana de la creatinina de los candidatos a trasplante fue de 0,87 (r: 0,23-3,86).

En el momento de la evaluación como posible candidato a trasplante pulmonar, el 70,7% de los pacientes no presentaron colonización del tracto respiratorio por ningún germen. Entre el grupo de pacientes colonizados, la *Pseudomonas spp* fue el germen más frecuente (12,7%), seguida por el *Staphylococcus spp* (1,9%) y el

Streptococcus spp (0,6%). En 22 pacientes (14%) se aislaron gérmenes menos frecuentes como el *Aspergillus spp*, la *Stenotrophomona maltophilia* y la *Burkholderia cepacia*.

A todos los pacientes se les realizó un estudio de metabolismo óseo y densitometría. Se objetivó la presencia de osteopenia y osteoporosis en el 39,5% y 38,5% de los pacientes. En todos los pacientes se indicó tratamiento específico para este problema.

El valor medio del LAS de los pacientes candidatos a trasplante pulmonar fue de $36,36 \pm 8,37$ (r: 29,41-90,58).

Los grupos diagnósticos en función del LAS fueron los siguientes; entre los pacientes con $LAS < 36$; el 51,4% (n=56) padecían EPOC, el 20,2% (n=22) patología restrictiva, el 9,2% fibrosis quística (n=10), el 3,7% patología vascular, y el 15,2% pertenecía al grupo "otros" (n=17) descrita anteriormente. Por otra parte, la mayoría de los pacientes con $LAS > 36$; pertenecían al grupo de patología restrictiva pulmonar 72,9% (n=35), mientras que la fibrosis quística representaba el 16,7% (n=8), la EPOC el 2,1% (n=1), la patología vascular pulmonar 2,1% (n=1) y el grupo "otros" el 6,3% (n=3). Figura 15.

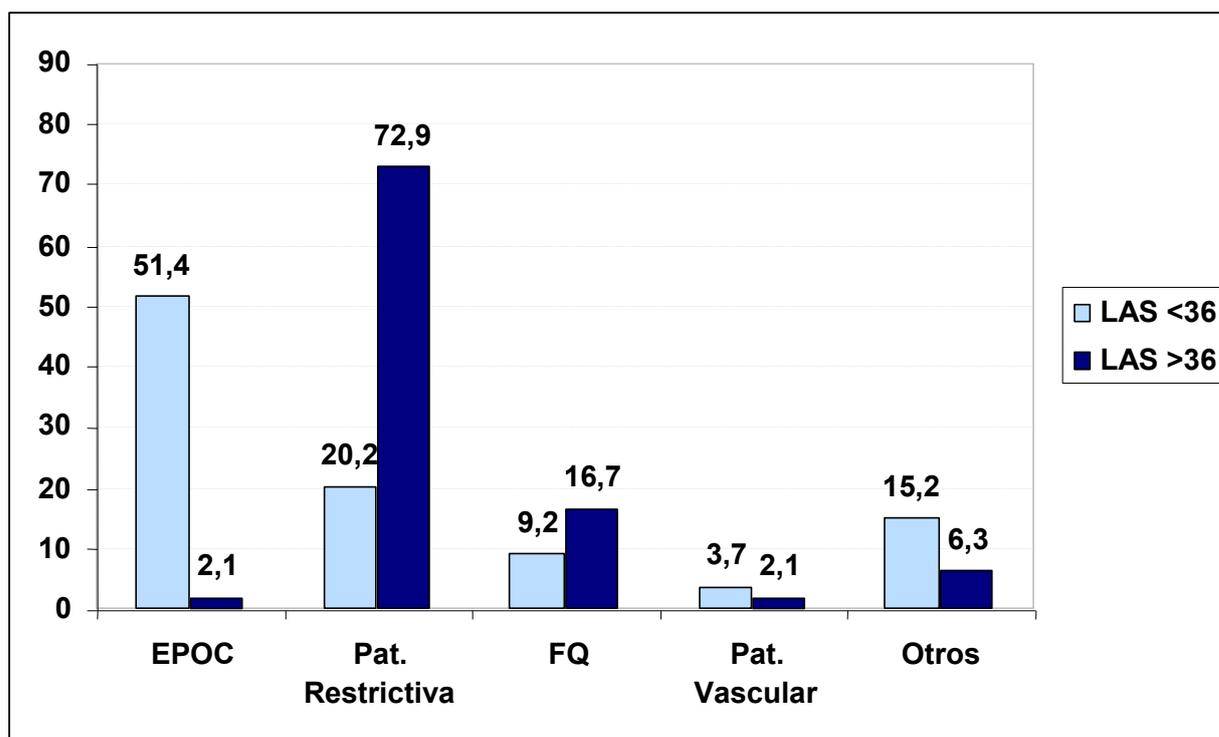


Figura 15. Distribución de los diagnósticos en función del lung allocation score.

4.1.2 RESULTADOS PEROPERATORIOS

La mediana de edad de los candidatos a la hora de ser sometidos al trasplante pulmonar fue de 51 años (r: 14-65).

La mediana de tiempo en la lista de espera hasta la consecución del trasplante pulmonar fue de 247 días (r: 3-1333).

El tiempo de permanencia en lista de espera dependiendo del grupo sanguíneo fue de 557 días (IC 95% 483-631) para el grupo O, 249 días (IC 95% 186-311) para el grupo A, 227 días (IC 95% 33-421) para el grupo B y 229 (IC 95% 13-445) para el grupo AB. Figura 16.

Así mismo, el tiempo de permanencia en lista en base a la patología pulmonar subyacente fue la siguiente: 516 días (IC 95% 370-663) en pacientes con fibrosis quística, 451 días (IC 95% 356-546) en pacientes con patología pulmonar obstructiva, 308 días (IC 95% 236-381) para los casos de patología restrictiva, 77 días (IC 95% 10-215) para la patología vascular y 244 días (IC 95% 119-368) para el grupo de miscelánea. Figura 17.

Se realizaron 101 (64,3%) de trasplantes bipulmonares secuenciales, 31 (19,7%) trasplantes pulmonares izquierdos y 25 (15,9%) unipulmonares derechos, en base a los criterios de tipo de trasplante adecuado para cada patología específica mencionado en el capítulo correspondiente.

La decisión intraoperatoria de utilización de circulación extracorpórea se tomó en 44 ocasiones (28%), siendo la causa más frecuente la hipoxemia y/o hipercapnia grave, seguida por la hipertensión pulmonar y la inestabilidad hemodinámica. El tiempo medio de circulación extracorpórea fue de 160 ± 95 minutos.

El tiempo medio de isquemia del primer injerto pulmonar fue de $4 \pm 1,28$ horas, mientras que la realización del segundo precisó tiempos de isquemia de $5,98 \pm 1,31$ horas.

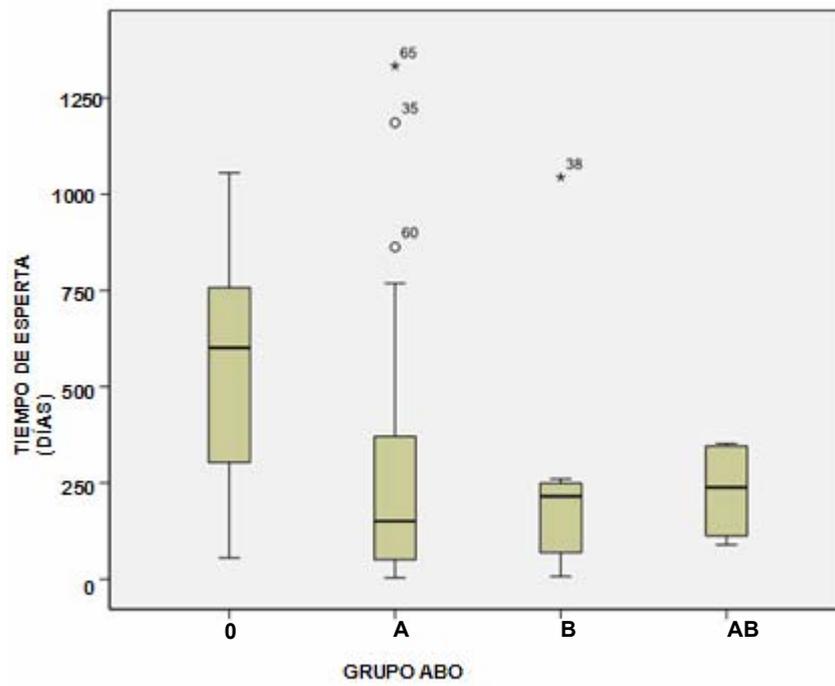


Figura 16. Tiempo en lista de espera según grupo sanguíneo.

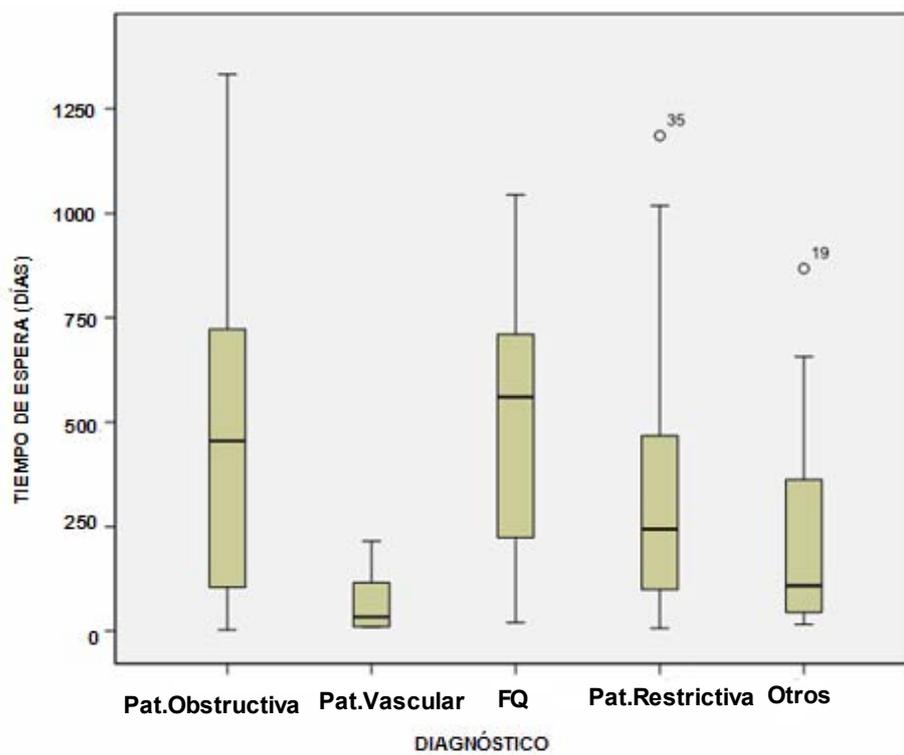


Figura 17. Tiempo en lista de espera según etiología del trasplante pulmonar.

4.1.3 RESULTADOS POSTOPERATORIOS

La estancia mediana en la unidad de cuidados intensivos tras la realización del trasplante pulmonar fue de 12 días (r: 1-152). Durante este periodo la mediana de días de ventilación mecánica fue de 4 (r: 1-115). Al 49% (n=77) de los pacientes se les realizó una traqueostomía por imposibilidad de destete temprano.

El 15,3 % de los pacientes (n=24) presentaron una disfunción primaria del injerto, definida como hipoxemia grave (relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ mmHg) en las primeras 24 horas, habiéndose descartado la presencia radiológica de atelectasia, hemotórax, neumotórax o edema pulmonar cardiogénico.

La paresia frénica como complicación del trasplante, se presentó en 33 pacientes (21%). Se diagnosticó mediante ecografía ante el fracaso del destete de la ventilación mecánica y la presencia de movimientos respiratorios paradójicos.

El rechazo agudo se diagnosticó mediante biopsia transbronquial en el 14,6% (n=23) de los pacientes (rechazo tipo A1 2,5%, tipo A2 7%, tipo A3 6% y tipo B 1,3% según los criterios anatomopatológicos establecidos por la ISHLT¹²⁷).

La infección respiratoria durante la estancia hospitalaria se presentó en el 55,4% de los pacientes (n=87). Los gérmenes fueron *Pseudomonas spp* (12,7%), *Staphylococcus spp* (7%), *Streptococcus spp* (4,5%) y una miscelánea de gérmenes menos frecuentes (31,2%) tales como el *Aspergillus spp*, la *Stenotrophomonas maltophilia*, *Serratia marcescens*, *Klebsiella oxytoca* etc.

En cuanto a las complicaciones bronquiales, 17 pacientes (10,8%) precisaron fibrobroncoscopia y dilatación bronquial por estenosis durante su ingreso. Así mismo, en 3 pacientes (1,9%) se diagnosticó una dehiscencia de la sutura bronquial (derecha en los 3 casos) cuyo desenlace fue la muerte. Por otra parte, en 4 pacientes se diagnosticó una dehiscencia esternal completa (2,5%) que precisó corrección quirúrgica mediante resutura esternal con resultados satisfactorios.

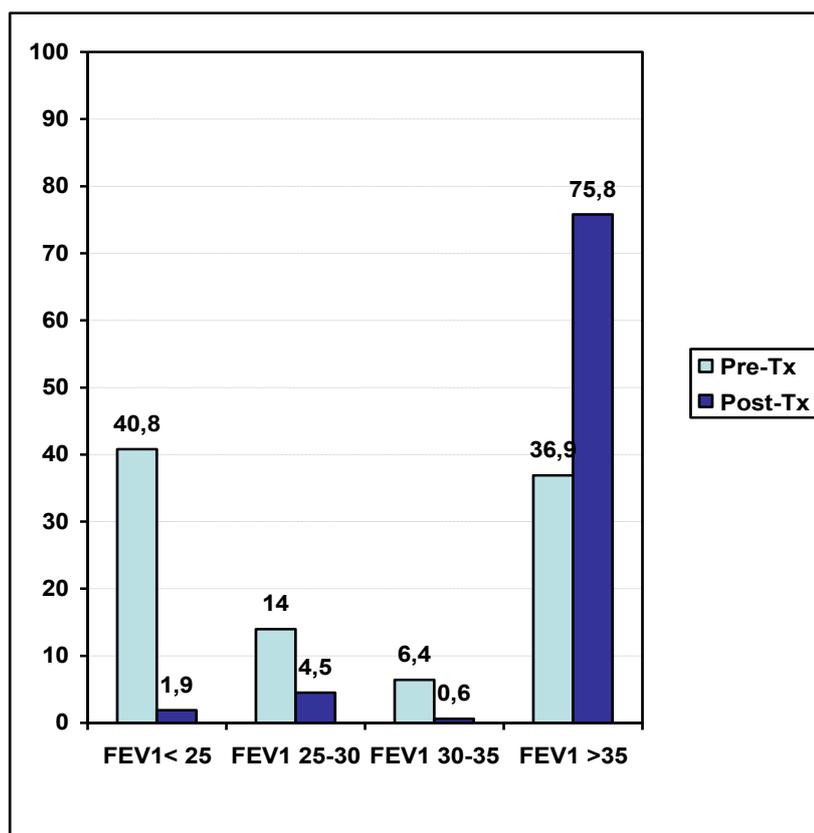


Figura 18. Comparativa entre valores de VEF₁ pre y post trasplante (Tx).
Los valores se expresan como porcentaje.

La pauta de inmunosupresión empleada en los pacientes trasplantados durante el año 2006 (n=22) fue ciclosporina, azatioprina y corticosteroides. A partir de esta fecha, el protocolo hospitalario de inmunosupresión de mantenimiento se modificó y pasó a ser la compuesta por el tacrólimus, el micofenolato mofetilo y los corticosteroides.

El 87,3% de los pacientes recibió la pauta inmunosupresora habitual, mientras que un 12,7% (n=20) empleó una de las siguientes combinaciones: everolimus, micofenolato mofetil y corticosteroides (n=7); basiliximab, everolimus y corticosteroides (2); ciclosporina, micofenolato mofetil y corticosteroides (9) ó tacrolimus, azatioprina y corticosteroides (2). Las principales causas de modificación del tratamiento fueron la toxicidad causada por el tacrólimus y/o la presencia de insuficiencia renal severa.

No hubo ningún caso de mortalidad intraoperatoria en la serie. Las causas de muerte durante el tiempo de seguimiento fueron: infecciosas en 18 casos (48%), el desarrollo de una neoplasia no conocida en 4 casos (11%), el shock hemorrágico en 4

casos (11%), el rechazo crónico en 3 casos (8%), la dehiscencia de sutura en 3 casos (8%), el shock cardiogénico en 3 casos (8%), el accidente cerebro-vascular en 1 caso (3%) y en el otro caso restante, la causa primaria de la muerte se atribuyó al fallo del injerto (3%).

El shock hemorrágico ocurrió en las siguientes circunstancias: en contexto de una dilatación bronquial (n=1), perforación gástrica (n=1), durante la colocación de un drenaje pleural (n=1) y en contexto de hemoptisis (n=1) en un paciente con aspergiloma pulmonar.

La mortalidad al año por cada grupo diagnóstico según el LAS<36 y LAS>36, fue la siguiente; entre el grupo de LAS<36, fallecieron el 75% (n=3) de los pacientes afectados de hipertensión pulmonar, el 21,4% (n=12) de los candidatos EPOC; el 13,6% (n=3) de los pacientes afectados de patología restrictiva pulmonar, el 10% (n=1) de los pacientes con fibrosis quística, y el 5,9% (n=1) de los pacientes de la categoría “otros”.

Respecto a los pacientes con LAS>36, la mortalidad al año del trasplante, para los pacientes afectados de hipertensión pulmonar (n=1) y la categoría “otros” (n=3) fue del 100%; la fibrosis quística (n=3) y la patología restrictiva pulmonar (n=13) presentaron una mortalidad del 37,5% y no hubo ninguna muerte entre los pacientes EPOC.

4.2 ESTADÍSTICA ANALÍTICA

4.2.1 ANÁLISIS INFERENCIAL

Las variables pre-, pero- y postoperatorias se analizaron en base al LAS estratificado en los siguientes grupos: LAS bajo (<32,5), LAS intermedio 32,5-36) y LAS alto (>36). Tabla 33.

4.2.1.1 VARIABLES PREOPERATORIAS

El grupo LAS bajo (LAS-B) estuvo compuesto por 58 pacientes, el LAS intermedio (LAS-I) por 51 y el LAS alto (LAS-A) por 48. La edad media de cada grupo fue de $49,78 \pm 10,81$; $48,50 \pm 13,39$ y $44,49 \pm 16,69$ años respectivamente, sin hallar diferencias estadísticamente significativas entre ellos.

No se halló significación estadística entre los diferentes IMC de los pacientes de cada grupo: $24,98 \pm 4,33$ (LAS-B), $24,089 \pm 4,76$ (LAS-I) y $22,94 \pm 5,39$ (LAS-A) respectivamente.

El 10,3% del grupo LAS-B, el 15,75% del grupo LAS-I y el 18,8% del grupo LAS-A eran diabéticos antes de la realización del trasplante pulmonar, sin que estas diferencias alcanzasen la significación estadística.

El 10,3%, el 15,7% y el 29,2% de los pacientes que pertenecían a los grupos LAS-B, LAS-I y LAS-A respectivamente, precisaron la ventilación mecánica (tanto no invasiva como invasiva) antes de recibir un trasplante pulmonar. Las diferencias observadas entre el grupo del LAS alto y bajo fueron significativas con un valor $p=0,014$.

Respecto a las pruebas funcionales respiratorias, el VEF_1 , CVF y TLCO/VA medios fueron: $32,61 \pm 19,14\%$; $50,07 \pm 16,02\%$ y $36,34 \pm 17,83\%$ para el grupo LAS-B; $31,06 \pm 16,79\%$; $39,99 \pm 11,05\%$ y $37,05 \pm 19,15\%$ para el grupo LAS-I; y $37,09 \pm 15,47\%$; $35,99 \pm 13,15\%$; y $34,62 \pm 26,31\%$ para el grupo LAS-A.

Se observó que la diferencias entre el VEF_1 del grupo LAS-B (32,61%) y LAS-A (37,09%) eran significativas $p=0,033$. Así mismo, la CVF fue estadísticamente diferente entre los tres grupos: 50,07% (LAS-B), 39,9% (LAS-I) y 35,9% (LAS-A) con un valor $p<0,001$.

No se observaron diferencias en los valores de la TLCO/VA.

La pCO_2 fue de $44,92 \pm 10,19$ mmHg (LAS-B); $47,41 \pm 11,43$ mmHg (LAS-I) y $44,85 \pm 9,90$ mmHg (LAS-A) sin alcanzar diferencias significativas.

El 70,7% de los pacientes que presentaron LAS-B, el 88,2% del LAS-I y el 95,8% del LAS-A, precisaron oxigenoterapia domiciliaria. Las diferencias observadas entre el grupo LAS-B y LAS-I ($p=0,02$) y las halladas entre LAS-I y LAS-A ($p=<0,001$) fueron significativas.

El 19% de los candidatos con LAS bajo, el 41,2% del LAS intermedio y el 29,2% del LAS alto, tenían la vía aérea colonizada por diversos gérmenes al realizar el trasplante pulmonar sin que se hallasen diferencias entre grupos ($p>0,05$).

La distancia recorrida en la prueba de caminar fue similar entre grupos ($p>0,05$): $253,33 \pm 92,68$ metros (LAS-B), $252,42 \pm 108,93$ (LAS-I) y $272,95 \pm 108,66$ (LAS-A).

En relación a la función renal, el valor de creatinina de los tres grupos fue parecido ($p>0,05$): $0,91 \pm 0,22$; $1,53 \pm 4,62$ y $0,83 \pm 0,24$ para los grupos LAS-B, LAS-I y LAS-A respectivamente.

4.2.1.2 VARIABLES PEROPERATORIAS

El 27,6% (LAS-B), el 23,5% (LAS-I) y el 34% (LAS-A) de los pacientes precisaron la circulación extracorpórea durante el trasplante pulmonar. Los tiempos de isquemia para el primer pulmón fueron de $3,82 + 1,16h$; $4,13 + 1,23h$ y $4,11 + 1,47$ horas respectivamente. No se observaron diferencias entre grupos en ninguna de las dos variables.

4.2.1.3 VARIABLES POSTOPERATORIAS

La estancia media en UCI fue de $25,16 \pm 25,78$ (LAS-B), $22,48 \pm 25,21$ (LAS-I) y $31 \pm 34,09$ días (LAS-A) respectivamente. No se obtuvo la significación estadística al comparar los distintos grupos.

La ventilación mecánica se mantuvo durante una media $20,22 + 24,52$; $15,68 + 21,44$ y $24,38 + 29,42$ días en los pacientes que presentaron LAS bajo, intermedio y alto respectivamente. El valor p no fue significativo.

El 53,4% (LAS-B), el 56,9% (LAS-I) y el 56,3% (LAS-A) de los pacientes presentaron algún episodio de infección del tracto respiratorio durante su estancia hospitalaria. Estas diferencias no fueron significativas.

La disfunción primaria del injerto se diagnosticó en el 17,2% de los pacientes del grupo LAS-B, el 11,8% del LAS-I y el 16,7% del LAS-A con un valor $p>0,05$.

El rechazo del injerto se diagnosticó por biopsia transbronquial en el 19% del grupo LAS-B, en el 9,8% del LAS-I y en el 14,6% del LAS-A ($p>0,05$).

En relación a las complicaciones bronquiales, la estenosis bronquial se observó en el 5,2% (LAS-B), 9,8% (LAS-I) y el 18,8% (LAS-A) de los pacientes durante su

estancia hospitalaria. Las diferencias observadas entre el grupo de receptores con LAS bajo y alto fueron significativas ($p < 0,028$).

	LAS-B	LAS-I	p	LAS-A	p
Edad (DS)	49,78 (10,81)	48,50(13,39)	n.s	44,49(16,65)	n.s
IMC (DS)	24,98 (4,33)	24,089(4,46)	n.s	22,94(5,39)	n.s
DM (%)	10,3	15,7	n.s	18,8	n.s
VM preoperatoria (%)	10,3	15,7	n.s	29,2	0,01
VEF ₁ (DS)	32,61(19,14)	31,06(16,79)	n.s	37,09(15,47)	0,03
CVF (DS)	50,07(16,02)	39,99(11,05)	0,001	35,99(13,15)	<0,001
TLCO/VA (DS)	36,34(17,83)	37,05(19,15)	n.s	34,62(26,31)	n.s
Pco ₂ (DS)	44,92(10,19)	47,41(11,43)	n.s	44,85(9,90)	n.s
Supl. O ₂ (%)	70,7	88,2	0,02	95,8	0,001
Colonización (%)	19	41,2	0,01	29,2	n.s
6-WT (DS)	253,33(92,68)	252,42(108,9)	n.s	272,95(108,6)	n.s
Cr (DS)	0,91(0,22)	1,53(4,62)	n.s	0,83(0,24)	n.s
CEC (%)	27,6	23,5	n.s	34	n.s
Tiempo isquemia (DS)	3,82(1,16)	4,13(1,23)	n.n	4,11(1,47)	n.s
UCI días (DS)	25,16(25,78)	22,48(25,21)	n.s	31(34,09)	n.s
VM días (DS)	20,22(24,32)	15,64(21,44)	n.s	24,38(29,42)	n.s
Infección (%)	53,4	56,9	n.s	56,3	n.s
DPI (%)	17,2	11,8	n.s	16,7	n.s
Rechazo (%)	19	9,8	n.s	14,6	n.s
Estenosis bronquial (%)	5,2	9,8	n.s	18,8	0,02

Tabla 33. Los valores p se calcularon empleando el grupo LAS-B como valor de referencia.

LAS-B: LAS bajo; LAS-I: LAS intermedio; LAS-A: LAS alto; DS: Desviación estándar; IMC: Índice de masa corporal; DM: Diabetes mellitus; VM: Ventilación mecánica; VEF₁: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo; CVF: Capacidad vital forzada; TLCO/VA: Transferencia libre de monóxido de carbono corregida por volumen alveolar; pCO₂: Presión parcial de dióxido de carbono; Supl.O₂: Suplementos de oxígeno; 6-WT: Prueba de caminar 6 minutos; Cr: Creatinina; CEC: Circulación extracorpórea; DPI: Disfunción primaria de injerto; n.s: No significativo.

4.2.2 SUPERVIVENCIA

La supervivencia media de los pacientes trasplantados entre Enero 2006 y Diciembre 2009 fue de 35,10 semanas (IC 95% 31,99-38,21) con un tiempo de seguimiento medio de 17 meses (r:1-46) y una mortalidad al finalizar el estudio del 23,6% (n=37)

La supervivencia actuarial al primer, tercer y duodécimo mes fue de 92%, 86% y 77% respectivamente, tal como se puede observar en la figura 19.

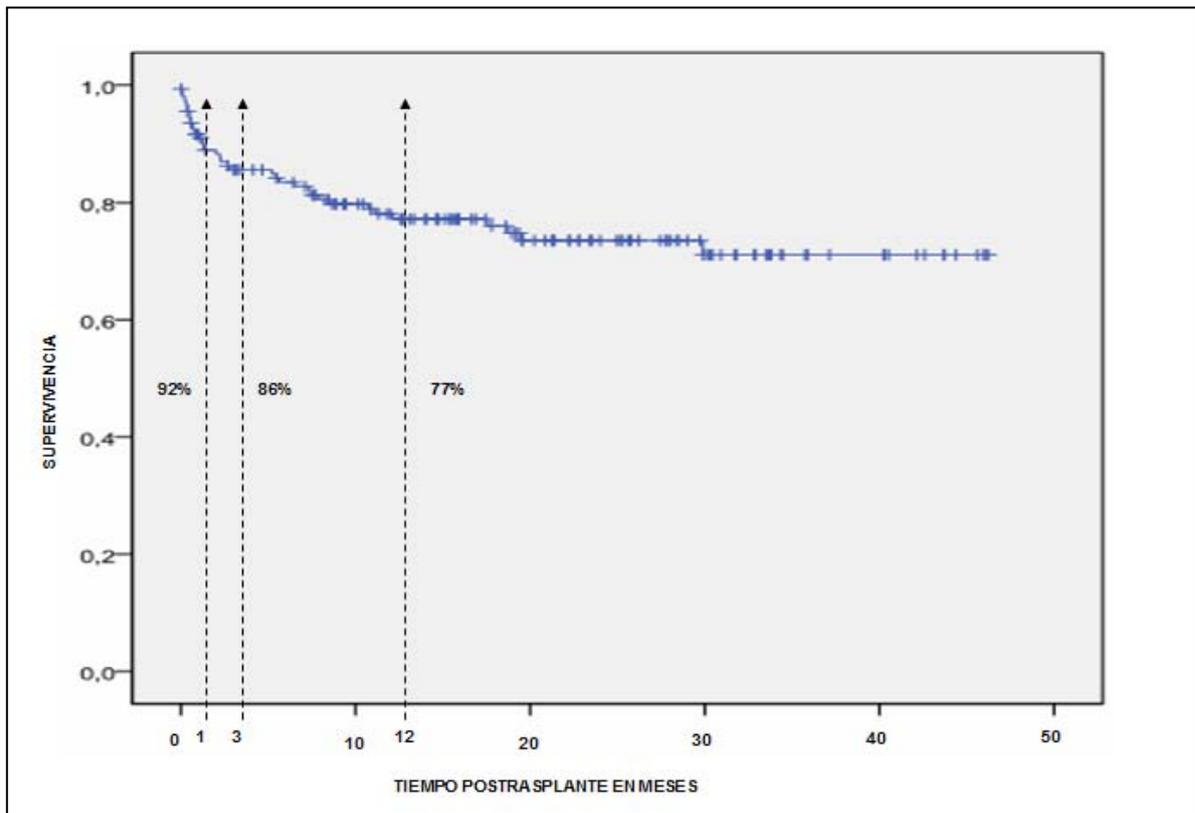


Figura 19. Supervivencia al mes, tres meses y doce meses de los pacientes de la serie (n=157).

Se aplicó el análisis univariante para identificar variables asociadas con la incidencia de mortalidad en el primer año postrasplante. Se analizaron los parámetros pre-, pero- y postoperatorios; y se observó que las variables 1) Diagnóstico, 2) Grupo ABO, 3) Circulación extracorpórea y 4) LAS, influían en la supervivencia postrasplante.

El análisis multivariable mostró que las variables 1) Diagnóstico y 2) Grupo ABO, eran factores pronósticos independientes de mortalidad con unos valores $p=0,002$;

HR 6,432 IC 95% 1,944-21,276 para el grupo AB; frente a 0,A y B; y $p=0,004$; HR 5,676, IC 1,726-18,663 para la patología vascular frente a los demás diagnósticos.

En relación a la etiología que motivó el trasplante pulmonar, se objetivó que los candidatos con hipertensión pulmonar presentaban una supervivencia significativamente menor ($p=0,001$) que el resto de patologías.

La supervivencia fue de 7,9 meses (IC 95% 0,1-16,26) para la hipertensión pulmonar, frente a 34,99 meses (IC 95% 29,75-40,22) para los pacientes con patología pulmonar obstructiva; 33,11 meses (IC 95% 25,42-40,80) para la fibrosis quística; 33,67 meses (IC 28,47-38,87) para los candidatos con enfermedad pulmonar restrictiva; y 31,28 meses (IC 95% 31,99-38,21) para el grupo compuesto por el grupo "otros" (linfangioleiomiomatosis, Histiocitosis X, etc.). Figura 20.

Los pacientes con patología vascular ($n=5$) pulmonar presentaron 5,22 veces mayor probabilidad de fallecer (HR=5,22; IC 95% 1,595-17,077) que el resto de los candidatos ($n=152$).

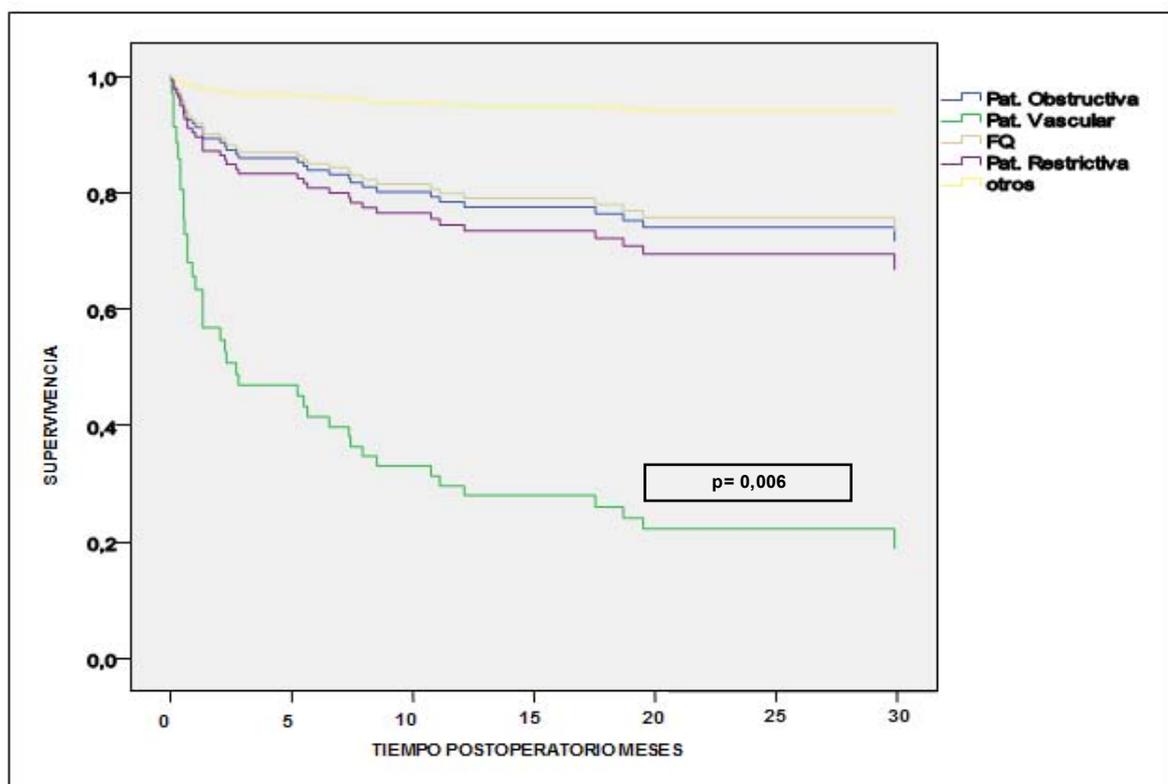


Figura 20. Comparativa de supervivencia entre las distintas patologías trasplantadas.

Así mismo, los pacientes con grupo sanguíneo AB (n=4), presentaron 5,925 veces mayor probabilidad de fallecer (HR= 5,925, IC 95% 1,8-19,505) que los candidatos con grupos O, A ó B (n=153) con un valor p=0,01. Figura 21.

La supervivencia media de los candidatos del grupo sanguíneo O (n=63) fue de 33,75 meses (IC 95% 28,97-38,52), para el grupo A (n=79) de 36,07 meses (IC 95% 31,97-40,172), para el grupo B 33,395 (IC 95% 21,614-45,175) y para el grupo AB (n=4) 5,363 meses (IC 95% 0,1-11,03).

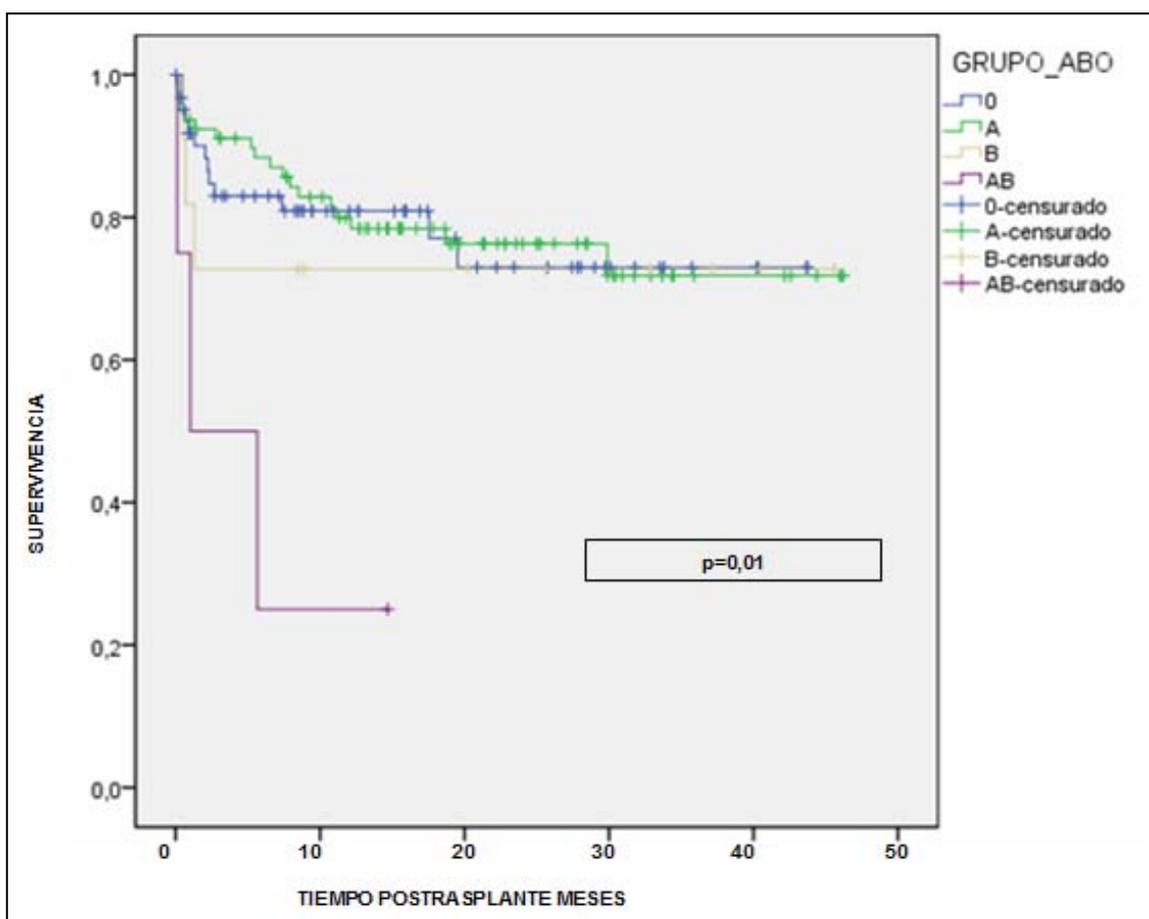


Figura 21. Comparativa de supervivencia según grupo sanguíneo.

Los pacientes que precisaron la circulación extracorpórea durante el trasplante pulmonar (n=44), tuvieron una incidencia de mortalidad 2,167 veces mayor (HR 2,167; IC 95% 1,123-4,183) que aquéllos que no requirieron su uso (n=112) con un valor p=0,021. Figura 22.

La supervivencia media de los pacientes que precisaron la utilización de la CEC fue de 29,264 meses (IC 95% 22,850-35,678), frente a 37,801 meses (IC 95% 34,514-41,089) en el caso de los candidatos que no requirieron ningún tipo de asistencia.

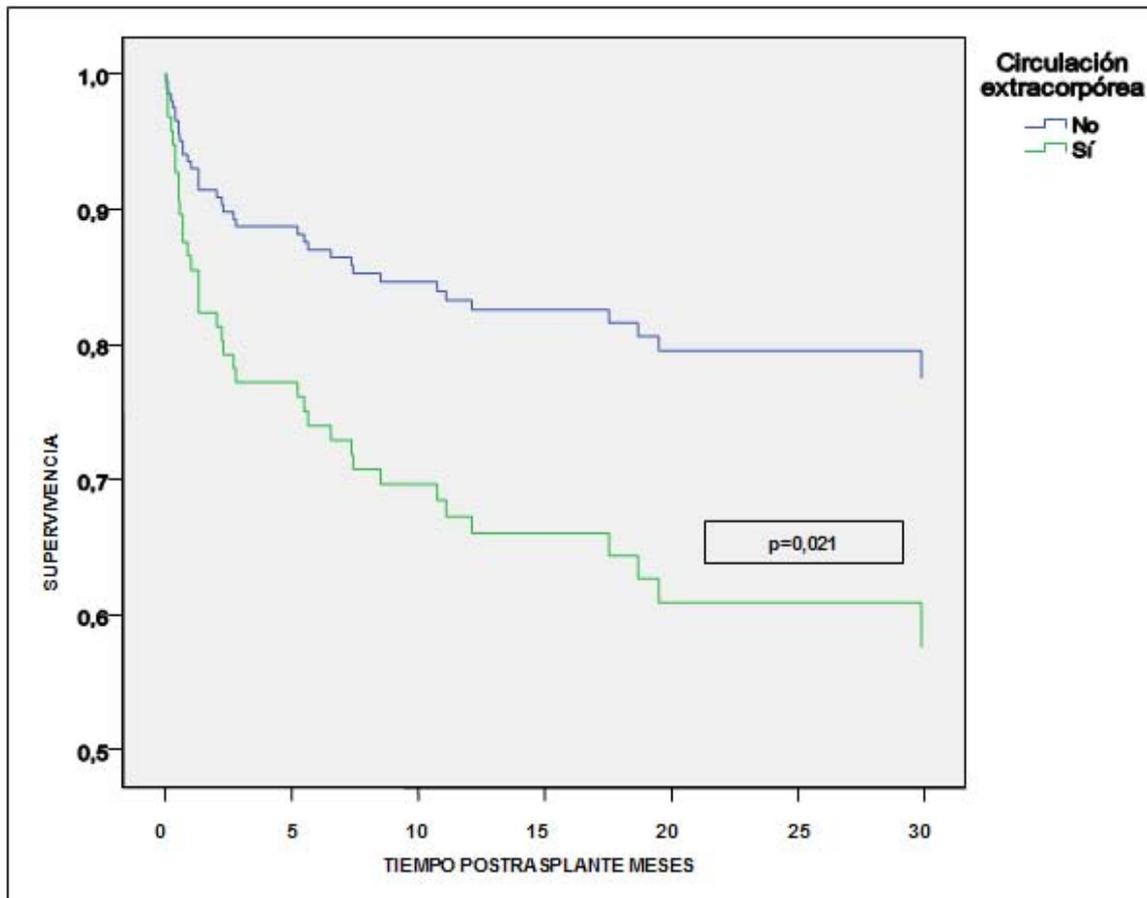


Figura 22. Comparativa de supervivencia en función del requerimiento de CEC.

Por otra parte, se aplicó el análisis de supervivencia tomando de referencia el LAS de los pacientes. Se dividió la muestra en dos grupos: $LAS < 36$ y $LAS > 36$ empleando como punto de corte la mediana (LAS 36). Se objetivaron diferencias significativas entre ambos.

La supervivencia media de los pacientes con LAS superior a 36 fue de 30,124 meses (IC 24,16-36,09); significativamente menor ($p=0,034$) que la de los pacientes con LAS inferior a 36, quienes presentaron una supervivencia de 37,45 meses (IC 95% 33,99-40,90). Figura 23.

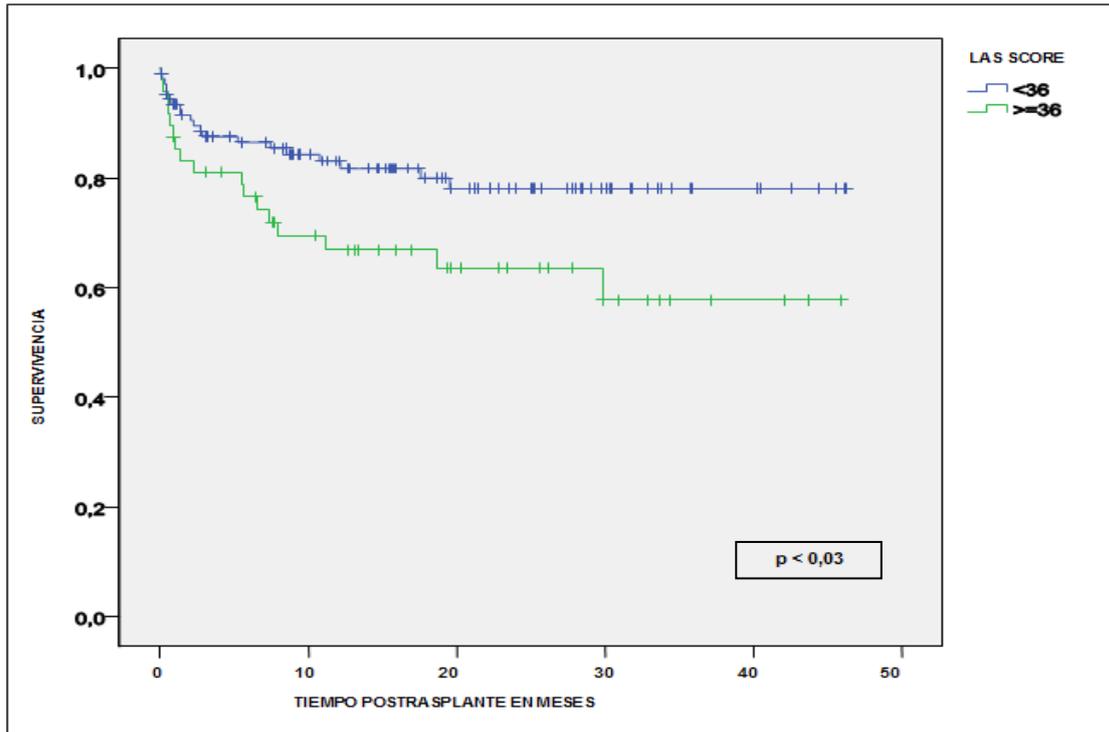


Figura 23. Comparativa de supervivencia entre candidatos con LAS < 36 y LAS ≥ 36.

La media de supervivencia para el grupo LAS < 36 al mes, tres meses y al año fue de 93,43%, 87,52% y 83,04% respectivamente. Figura 24.

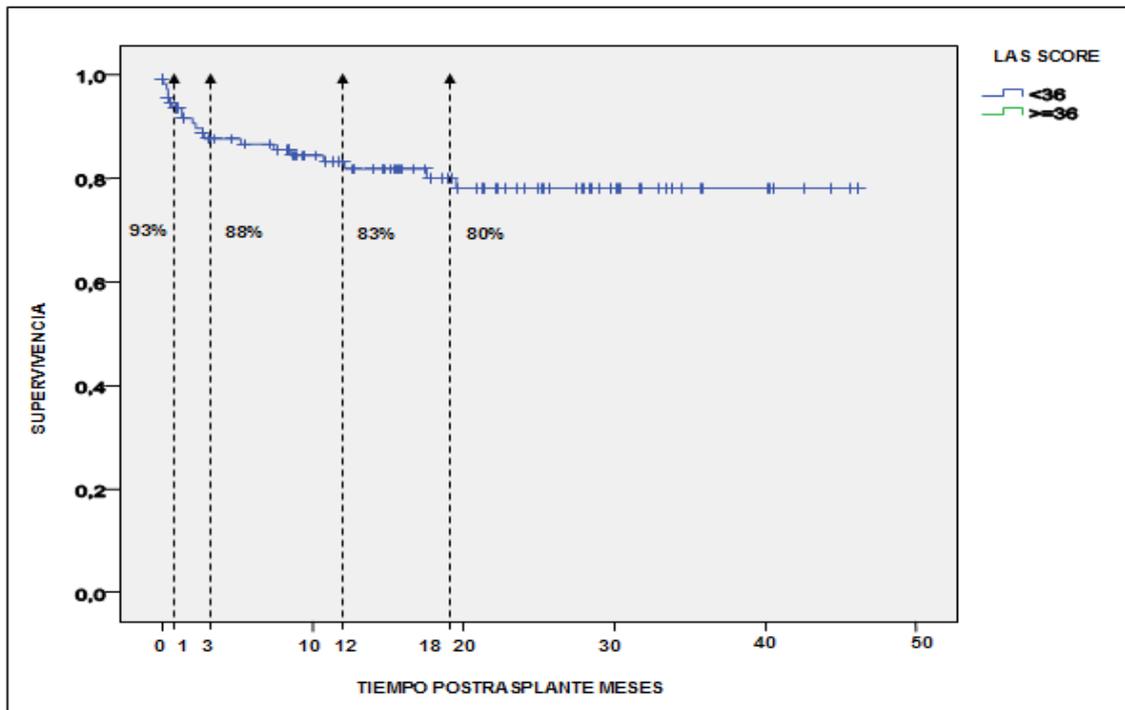


Figura 24. Supervivencia al mes, tres meses y doce meses para el grupo LAS<36.

Sin embargo, la media de supervivencia para los pacientes con $LAS \geq 36$ fue de 87,37%, 80,97% y 66,84% al mes, tres meses y al año respectivamente. Figura 25.

Se realizó la regresión de Cox y se observó que los candidatos con $LAS > 36$ presentaban 1,985 veces (Hazard Ratio= 1,985) mayor probabilidad de fallecer que aquellos pacientes con $LAS < 36$.

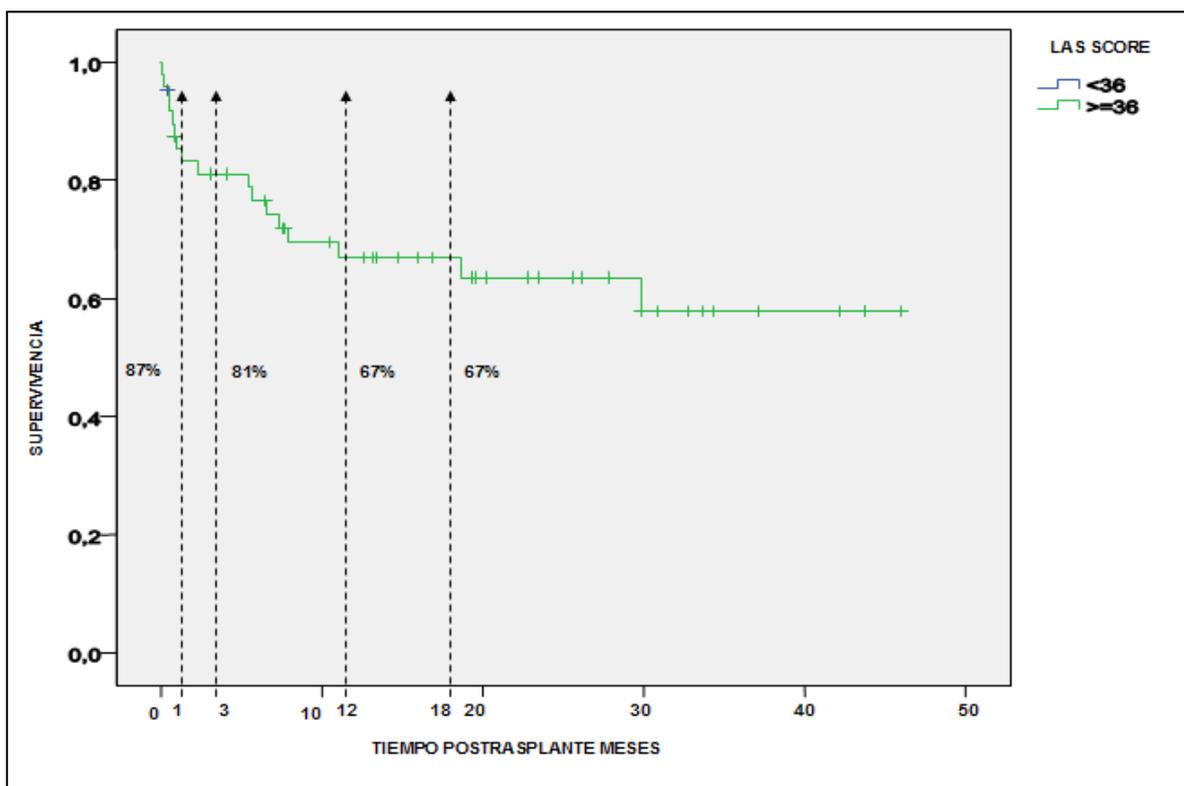


Figura 25. Supervivencia al mes, tres meses y doce meses para el grupo $LAS \geq 36$.

5.1 EL “LAS” COMO MODELO PREDICTIVO DE MORBIMORTALIDAD

El trasplante pulmonar es una opción terapéutica válida en pacientes menores de 65 años con una enfermedad pulmonar en fase avanzada y sin otras posibilidades de tratamiento.

Durante los últimos años las indicaciones de trasplante se han ido ampliando paulatinamente de tal forma que a día de hoy se considera tributaria de trasplante cualquier patología pulmonar no tumoral en fase terminal con una expectativa de vida inferior a dos años.

El trasplante pulmonar se considera desde sus inicios hace 25 años una entidad en desarrollo. Las indicaciones han ido creciendo al tiempo que la curva de aprendizaje ha permitido mejorar tanto la técnica quirúrgica como el mantenimiento del paciente en el postoperatorio, a la vez que se han disminuido de forma significativa las contraindicaciones absolutas iniciales.

Por lo tanto, el número de posibles receptores de un trasplante pulmonar es superior a la oferta de donantes, por lo que en los últimos años se han elaborado una serie de guías internacionales con el fin de acondicionar los recursos existentes a los candidatos óptimos.

Aún así, la permanencia en lista de espera supera los dos años en Estados Unidos mientras que en España oscila entre seis meses y un año con una mortalidad en lista inferior al 10%¹³³. En respuesta a esta realidad, en el año 2005 en Estados Unidos se instauró el Lung Allocation Score (LAS).

El desarrollo e implementación del LAS marcó un hito al introducir una fórmula matemática que ponderase el beneficio del trasplante para cada paciente según sus variables pre-trasplante. Este valor o puntuación es el que se empleó para priorizar los pacientes a la hora de realizar la distribución de órganos.

Los objetivos de este nuevo sistema fueron los siguientes: 1) La reducción de la mortalidad en la lista de espera. 2) La priorización de los candidatos a trasplante en base a su urgencia. 3) Restar valor tanto al tiempo de permanencia en la lista de

espera, como a los límites geográficos (dentro de los baremos permisibles de tiempo de isquemia).

Para la creación de este modelo de supervivencia se empleó la base de datos de la Organ Transplantation and Procurement (OPTN). Se recogieron los datos de los pacientes en la lista de espera, así como las variables de los pacientes que recibieron un trasplante pulmonar. Los datos obtenidos fueron sometidos a un elaborado análisis estadístico mediante el empleo de la regresión logística y de esta manera, se creó un modelo matemático que permitía estimar la supervivencia durante el primer año post-trasplante, y la supervivencia de los pacientes en el caso de seguir en la lista de espera durante un año.

Desde su puesta en marcha, el LAS ha sido analizado por la OPTN, el Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR) y por supuesto, por toda la comunidad médica dedicada al trasplante pulmonar, con diversidad de opiniones. Este escrutinio se ha centrado básicamente en el impacto del LAS en la lista de espera, que hasta la fecha, se traduce tanto en una disminución del número de pacientes en lista como en una disminución del tiempo de espera.

Sin embargo, las publicaciones más recientes están enfocadas no solo en la repercusión del LAS en la lista de espera^{128,129,130}, si no en el valor del LAS como factor pronóstico tras el trasplante pulmonar.

El objetivo de este trabajo es analizar el impacto del LAS en la morbimortalidad a corto y medio plazo en la muestra de pacientes trasplantados en el Hospital Vall d'Hebron entre Enero 2006 y Diciembre 2009.

La supervivencia global el primer año postrasplante de los pacientes de este estudio fue del 77%, superior a la recogida en la Memoria 2006-2009 de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT)¹³¹ cuyos resultados arrojan un valor del 69,7%. El registro de la ISHLT sin embargo, recoge una supervivencia al año del 81%, más cercana a la obtenida en este centro. Debe considerarse que la participación en el registro de la ISHLT es voluntaria por lo que se establece un sesgo positivo en sus resultados.

El artículo recientemente publicado por Thabut et al.¹³² estudia la variabilidad entre la supervivencia obtenida tras el trasplante, según los diferentes centros trasplantadores en Estados Unidos.

En dicho trabajo se analizan las supervivencias al año, dos años y tres años postrasplante. Se observa que las características de los donantes, receptores y técnicas quirúrgicas difieren entre los equipos; y que los grupos con mayor volumen de trasplantes (por encima de 50 al año, lo que representa el 6% de los centros estadounidenses), presentan las mejores supervivencias.

A pesar de ello, tras corregir mediante el análisis multivariante la influencia del volumen de trasplantes, y las diferencias entre los donantes, receptores y técnicas quirúrgicas, se concluye que siguen existiendo diferencias entre centros.

En este aspecto, se podría extrapolar que la supervivencia obtenida en este hospital (> 50 trasplantes/año), no es solamente achacable al mayor volumen de trasplantes realizados en comparación al resto de los equipos españoles (<40/año). Posiblemente, el carácter multidisciplinar en el manejo del paciente por parte de cirujanos torácicos, anestesiólogos, intensivistas, neumólogos, radiólogos, técnicos de laboratorio, nutricionistas, fisioterapeutas, personal de enfermería etc.; los protocolos de profilaxis e inmunosupresión establecidos, y la experiencia obtenida, influyen en la supervivencia de los pacientes trasplantados.

En este estudio, la media del LAS fue de 36 con un rango que osciló de 29 a 90. Estos datos difieren de forma significativa con los recogidos en el registro de la ONT cuyos valores varían de 23 a 48¹³³.

En ambas series el cálculo del LAS se realizó mediante la calculadora de la página web oficial de la United Network of Organ Sharing (UNOS). La disparidad en los resultados obtenidos se basa principalmente en que la ONT no disponía de todos los datos requeridos. No se introdujeron las variables 1) Ventilación mecánica, 2) Creatinina sérica y 3) Presión capilar pulmonar; por lo que obtuvieron puntuaciones más bajas.

En relación a la presión capilar pulmonar, cabe destacar que la política de la UNOS indica que ante la falta de disponibilidad de este dato, se debe asignar un valor que esté dentro de la normalidad, o bien, un valor estimado por el centro que evalúa

al paciente. Por lo tanto, dejar esta variable en blanco supone un agravio comparativo perjudicial en cuanto a asignarle un valor normal, puesto que los valores obtenidos serán más bajos en toda su serie.

Respecto a la ventilación mecánica (VM) en particular, los trabajos de Merlo¹⁰⁰, Russo¹⁰⁴ y Arnaoutakis¹³⁴ demuestran que los pacientes con LAS alto, precisaron VM en mayor porcentaje que aquéllos con LAS bajo.

Históricamente, la ventilación mecánica se consideró una contraindicación para el trasplante puesto que conlleva un importante riesgo de infección nosocomial y se asocia a la miopatía del paciente crítico que empeora las condiciones de la musculatura respiratoria. Todo ello, se ha relacionado con una mayor dificultad para el destete temprano y la recuperación postrasplante^{135,136}.

La combinación de el aumento de candidatos a trasplante y la escasez de órganos, hace que algunos pacientes presenten una claudicación respiratoria durante el periodo de lista de espera que precise de la ventilación mecánica para su resolución.

En cuanto a los pacientes EPOC, la exacerbación de su patología obstructiva puede inducir episodios de hipercapnia que se benefician de la VM. Por otra parte, los pacientes con patología intersticial pulmonar, hipertensión pulmonar o fibrosis quística, pueden presentar problemas en la oxigenación tisular como consecuencia de sobreinfecciones respiratorias, en cuyo caso la VM es mandatoria para la supervivencia del paciente¹³⁷.

Ante esta realidad se han realizado numerosos estudios que muestran resultados dispares o incluso contrarios en relación a la VM pretrasplante y la supervivencia. A falta de datos claramente concluyentes, a día de hoy, la VM se puede considerar una técnica puente que garantizaría la oxigenación del paciente hasta la consecución del trasplante^{138,139}.

El grupo de Cleveland, liderado por el Dr. Mason¹⁴⁰, recientemente ha revisado las características clínicas y antropométricas de los 586 pacientes que precisaron la VM pretrasplante desde el año 1987 hasta Enero 2008, empleando como muestra la base de datos de la UNOS (n=15934). Dicho trabajo recoge que los pacientes ventilados eran jóvenes, tenían una capacidad vital forzada más baja que el resto de

candidatos y que su patología de base era diferente a la EPOC. Además se observa una supervivencia significativamente menor en los pacientes ventilados que en aquéllos que no precisaron soporte ventilatorio. En nuestra serie, los pacientes con VM presentan un LAS más alto y además, los pacientes con LAS alto, presentan una supervivencia menor. Todo ello es compatible con los resultados del grupo de Cleveland.

Debido a que el LAS se trata de una fórmula ponderada, cabría pensar que la VM es una de las variables con mayor peso. En nuestra serie, el 29% de los pacientes de LAS alto precisaron VM, frente al 10% del grupo LAS bajo, y estas diferencias resultaron significativas ($p < 0,01$). También habría que tener en cuenta que, los pacientes que precisan VM, presentan unos niveles de pCO_2 mayores, y una capacidad vital forzada menor (variables necesarias para el cálculo del “lung allocation score”) lo que condicionaría en ambos casos una puntuación más alta.

De forma global, se puede concluir que a mayor gravedad de la función respiratoria, mayor es el deterioro multiorgánico del paciente y consecuentemente, la necesidad de ventilación mecánica. Lo anteriormente descrito contribuiría a que tanto nuestra serie como la recogida por la ISHLT presenten un rango LAS superior al de ONT donde el parámetro VM no fue introducido.

Los resultados de las variables que constituyen el LAS son significativamente diferentes entre el grupo de $LAS \geq 36$ y $LAS < 36$. En este sentido, es importante puntualizar las diferencias y similitudes halladas con las series publicadas.

En primer lugar, existen pocos trabajos que hayan analizado el LAS como factor pronóstico. Dichos estudios, estratifican los pacientes en grupos dependiendo del LAS obtenido, pero, los puntos de corte establecidos son distintos en los diferentes estudios por no existir consenso entre los diversos equipos.

Arnaoutakis¹³⁴ del grupo del Hospital Johns Hopkins de Baltimore, divide su muestra de 84 pacientes, en cuartiles (C) del mismo tamaño; C1: 30,1-34,5; C2: 34,4-37,5; C3: 37,6-44,8; C4: 44,9-94,3. El rango del LAS (30,1-94,3) y la mediana de 37,5, son similares a los datos obtenidos en el Hospital Vall d’Hebron (mediana 36; r:29-90).

Russo¹⁰⁴ et al, emplean la base de datos de la UNOS para recoger 3836 pacientes que estratifican en intervalos de 25 puntos. Debido a que en su muestra

(r:27,7-94,2) no hay pacientes con un LAS < 25, dividen su población en 3 grupos de diferentes tamaños: LAS<50 (n=3161), LAS 50-75 (411); LAS > 75 (n=197).

Merlo¹⁰⁰ y Liu¹⁵⁵ también se nutren de la base de datos de la UNOS, reclutando 4357 y 5331 pacientes respectivamente. El primero, estratifica la muestra en quintiles y el segundo en cuartiles obteniendo grupos del mismo tamaño.

Nuestra serie (n=157) está compuesta por los pacientes trasplantados en este centro y está dividida en terciles. El motivo de escoger terciles se basó en obtener muestras del mismo tamaño y suficientemente grandes, como para hacer la comparativa entre los grupos con la potencia necesaria.

Sin embargo, para el análisis de supervivencia se agruparon los terciles 1 y 2, y se compararon con el 3º. Este ejercicio, se repite en todos los estudios previamente mencionados^{134,104,100,155}, es decir de forma sistemática se comparan dos grupos; el que tiene mayor LAS frente al resto. Este hecho se debe a que al realizar el análisis de contraste entre grupos, en todos los estudios se observaron diferencias entre la muestra de mayor LAS y los demás. Consecuentemente, el análisis de supervivencia se realiza según este criterio, tanto en las series publicadas como en el presente trabajo.

La ausencia de homogeneidad al establecer el punto de corte puede deberse a que aún no existe ningún consenso al respecto. No hay que olvidar que el “lung allocation system” se introdujo en el año 2005, y que hasta los dos últimos años apenas hay publicaciones que recojan sus resultados. A lo previamente mencionado, habría que sumar el hecho de que la escasa literatura existente respecto al LAS estratificado data de finales de 2009 y el 2010, por lo que el sentido común indica que la llegada de un documento que unifique los criterios es inminente.

En segundo lugar, las series publicadas coinciden al demostrar que el grupo de LAS alto es significativamente distinto al grupo de LAS bajo en cuanto a los datos demográficos y características clínicas. En la serie de este centro, los pacientes con LAS alto difirieron respecto al grupo LAS bajo en los siguientes factores, 1) Ventilación mecánica, 2) VEF₁, 3) CVF, 4) Suplementos necesarios de oxígeno y 5) Estenosis bronquial. Así mismo, los candidatos con LAS intermedio presentaron 1) CVF y 2) Suplemento necesarios de oxígeno, significativamente diferentes que los pacientes del grupo LAS bajo.

La incidencia de 1) diabetes mellitus, y la necesidad de 2) suplementos de oxígeno y 3) ventilación mecánica, son superiores en el grupo de LAS alto en todas las series en las cuales recogen estos datos^{134,100,104}. Como se ha indicado en un apartado anterior, estos hallazgos hacen intuir que el lung allocation system sigue un modelo de cálculo ponderado, donde la diabetes mellitus, la necesidad de suplementos de oxígeno y la ventilación mecánica, tienen mayor peso que el resto de las características pretrasplante. Además, en dos estudios, se observa que a menor FEV₁¹³⁴ y CVF¹⁰⁰, mayor es la puntuación del lung allocation, lo cual ratifica los resultados de nuestra serie.

En el presente trabajo, se observó una mayor tendencia hacia la diabetes mellitus en los pacientes con LAS alto (19%) respecto al LAS intermedio (16%) y LAS bajo (10%), a pesar de que no obtuvo significación estadística.

La diabetes es un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular tanto en la población general, como en los candidatos a trasplante pulmonar^{141,142}. En nuestra serie, el 12.8% de los pacientes presentaban DM antes del trasplante, porcentaje discretamente superior al observado en otros grupos europeos como el de París (5%)¹⁴¹. Posiblemente esta discordancia sea debida a que en muchas ocasiones, el tratamiento con corticoides de la enfermedad subyacente, induce una diabetes medicamentosa. En relación a nuestra muestra, la patología pulmonar intersticial y la fibrosis quística representaban el 26.3% y el 8.9% de las indicaciones frente al 36.4% y 11.5% de nuestra casuística.

En la mayoría de las enfermedades pulmonares subsidiarias de trasplante, los corticosteroides constituyen la piedra angular del tratamiento^{143,144,145} (fibrosis pulmonar, sarcoidosis, LAM, esclerodermia etc.) Los corticoides alteran el metabolismo de la glucosa por inducción de la resistencia periférica a la insulina por lo que los tratamientos prolongados y las dosis crecientes, pueden ocasionar la aparición de diabetes mellitus. Por lo tanto, a mayor porcentaje de pacientes con enfermedad pulmonar intersticial, mayor será la frecuencia de pacientes diabéticos como consecuencia de la corticoterapia.

Por otra parte, hay que tener en cuenta que aproximadamente el 30% los pacientes adultos con fibrosis quística^{146,147,148} suele desarrollar la diabetes por insuficiencia pancreática endocrina. Debido a que la fibrosis quística es la tercera

causa de trasplante más frecuente, se puede concluir que un porcentaje no despreciable de candidatos recibirá un trasplante pulmonar siendo diabético¹⁴⁹.

Recapitulando, el perfil del paciente diabético de la serie de este trabajo, está fundamentalmente compuesta por pacientes con fibrosis quística y patología pulmonar intersticial. En cuanto a los candidatos con fibrosis quística, cabe destacar que en general son más jóvenes que los pacientes afectados de otras patologías. La edad es un elemento de gran peso en el lung allocations score, por lo que a menor edad, mayor será la urgencia para trasplantar y consecuentemente, mayor será el LAS. Por otra parte, la fibrosis pulmonar es una patología que por su naturaleza rápidamente progresiva, tiene una gran importancia en el cómputo del LAS y arroja valores más altos. A la fibrosis, habría que sumarle su asociación con presiones de arteria pulmonar altas, que a su vez, hacen que el LAS aumente.

Así pues, posiblemente, un mayor tamaño muestral hubiese permitido observar diferencias en la frecuencia de diabetes mellitus entre aquellos candidatos con LAS bajo y LAS alto.

En cuanto a la morbilidad postoperatoria, se observa una mayor incidencia de complicaciones bronquiales en el grupo de LAS alto (19%) frente al resto (5%) $p=0,02$. Estos datos no han podido ser corroborados con la literatura existente.

A pesar de los avances en la técnica quirúrgica y la preservación de órganos, las complicaciones bronquiales siguen siendo una fuente importante de morbimortalidad en el trasplante de pulmón con una incidencia en torno al 10-15%¹⁵⁰. El pulmón es el único trasplante de órgano sólido en el que la circulación sistémica no se restablece. Por ello, la anastomosis bronquial presenta la peculiaridad de no poseer un aporte sanguíneo directo que favorezca su cicatrización. De hecho, a falta del restablecimiento de la circulación arterial bronquial, la viabilidad de la vía aérea depende exclusivamente del flujo arterial retrógrado existente entre la circulación arterial pulmonar y la circulación bronquial. La neovascularización de la circulación bronquial a través de ramas colaterales ocurre durante las 3 y 4 primeras semanas postrasplante y en este periodo, es de vital importancia el mantenimiento del flujo sanguíneo a través de estos capilares para la cicatrización. Actualmente, la isquemia bronquial se considera el principal factor de las complicaciones de la vía aérea^{151,152,153}.

En cuanto a lo previamente mencionado, la relación entre los corticoides y la isquemia bronquial ha sido ampliamente estudiada. El clásico estudio del grupo de Toronto liderado por el Dr. Cooper⁷, demostró el efecto adverso de los corticoides sobre la cicatrización bronquial, por lo que su utilización fue proscrita en el postoperatorio, y además los pacientes que estaban bajo este tratamiento (dosis superiores a 0,3mg/Kg/día) eran rechazados como candidatos. Como anteriormente se ha descrito, los corticoides son esenciales en el tratamiento de la patología pulmonar y cuanto más avanzada está la enfermedad, mayor es la dosis administrada. Debido a que el trasplante pulmonar se ofrece ante el fracaso del tratamiento médico, la mayoría de los pacientes reciben dosis altas de corticoides a la hora de someterse al trasplante de pulmón.

Una mayor incidencia de pacientes diabéticos y la administración de corticoides a dosis altas previas al trasplante, podrían explicar los resultados del presente trabajo, sin embargo, serían necesarios estudios adicionales para confirmar esta hipótesis.

En nuestra serie, no se observaron diferencias entre la incidencia de infección, disfunción primaria del injerto, rechazo, días de ventilación mecánica, ni estancia prolongada en UCI entre los candidatos con LAS alto, intermedio o bajo. Estos resultados concuerdan con los obtenidos por el equipo de trasplante del Hospital Johns Hopkins de Baltimore¹³⁴. Únicamente el grupo de la Universidad de Columbia de Nueva York¹⁰⁴ halla una mayor incidencia de infección y de días de hospitalización en UCI. Existe una gran diferencia en el tamaño muestral de las series de Baltimore (n=84) y la de Nueva York (n=3836). Puede que la potencia de nuestro estudio (n=157) y la de Arnaoutakis¹³⁴ (n=84) haya sido insuficiente para detectar la morbilidad postoperatoria. Es lamentable que el grupo de Merlo et al¹⁰⁰ con un tamaño muestral de 4357 pacientes, no haya recogido la morbilidad postoperatoria. En el presente trabajo, se observa una tendencia hacia una estancia más prolongada en UCI para los pacientes con LAS alto (15 días frente a 24) pero no se alcanza la significación estadística. Posiblemente, el grupo LAS alto presenta un porcentaje más alto de pacientes críticos, lo que se traduce en la necesidad de monitorización invasiva y manejo especializado por parte de cuidados intensivos. De hecho, Russo, del equipo de Nueva York, hace hincapié en que los pacientes con LAS alto presentan un mayor porcentaje de complicaciones postoperatorias tanto a nivel respiratorio como cardiovascular a pesar de que estas diferencias no sean significativas. Por lo tanto, todos los trabajos revisados, incluido el presente, coinciden en afirmar que los candidatos que pertenecen al grupo LAS alto presentan una tendencia hacia un

postoperatorio más tórpido con mayor aparición de complicaciones y con una estancia hospitalaria mayor.

Por otra parte, los resultados del trasplante pulmonar antes y después de la introducción del LAS no muestran diferencias estadísticamente significativas⁸². No obstante, el análisis condicionado al LAS estratificado, halla una relación inversa entre el LAS y la supervivencia^{100,104,154,155}. Estos resultados no dejan de ser llamativos, puesto que el objetivo del LAS era precisamente trasplantar en primer lugar a aquellos pacientes que obtuvieran un mayor beneficio del trasplante, y sin embargo, lo que se ha observado es que tienen menor supervivencia. Estos hallazgos son fruto de la fórmula empleada en el cálculo del “lung allocation score”, debido a que el LAS prioriza el doble la urgencia en lista de espera [LAS crudo= Valor de supervivencia post-trasplante – 2x(Valor de urgencia en lista de espera)], frente a la supervivencia postrasplante. El Dr. Sweet¹⁵⁶, editor de la revista “The Journal of Heart and Lung Transplantation” defiende el LAS diciendo que los resultados obtenidos son directamente proporcionales a la formulación del LAS por lo que el sistema estaría funcionando correctamente.

Otra de las controversias en torno al LAS es la idoneidad del sistema para predecir la supervivencia al año en base a las características de los candidatos pretrasplante¹⁵⁷.

En nuestra serie, los candidatos con valores de LAS alto (LAS-A), presentaron una supervivencia más pobre que aquéllos con LAS intermedio y bajo (LAS-I, LAS-B) con un significación de $p=0,03$. Además los pacientes del grupo LAS-A presentaron 1,99 veces (Hazard Ratio=1,99) más probabilidades de fallecer que el resto.

La serie de Weiss et al¹⁵⁴ demostraron que los pacientes trasplantados por fibrosis pulmonar y que pertenecen al cuartil LAS alto (r:52-94,1) presentan una supervivencia acumulada 10% menor que aquéllos que se encuentran en el cuartil más bajo. De forma similar, Merlo et al¹⁰⁰ hallaron que los candidatos del grupo LAS alto (LAS>46) tenían una supervivencia al año inferior (75% vs. 83%) a la de los compañeros del grupo LAS-bajo (LAS<46). Estos resultados se repitieron al analizar la supervivencia por subgrupos en los pacientes con fibrosis pulmonar y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Dos estudios recientes están enfocados en los grupos de alto riesgo. El estudio de Liu et al¹⁵⁵ halla que los pacientes con LAS>80 presentan dos veces mayor probabilidad de fallecer en comparación de aquéllos con LAS<46.

Una vez más, estos resultados se repitieron en los pacientes con fibrosis pulmonar y enfermedad obstructiva crónica. Finalmente, Russo et al¹⁰⁴ encontraron que los pacientes con LAS>75 presentaban una supervivencia actuarial menor a los tres meses y al año que aquellos candidatos con LAS<50 (93% vs. 82% y 83% vs. 64%, respectivamente). También demostraron que las diferencias halladas en la supervivencia entre los grupos de LAS alto y bajo, se limitaban al primer año postrasplante.

Ante los resultados obtenidos, los estudios citados en líneas previas recomiendan estudiar de forma individual los candidatos con puntuaciones altas de LAS, con el fin de asegurar una utilización adecuada de los órganos donantes. Es sorprendente que ninguno de estos trabajos estuviera enfocado en los factores de riesgo subyacentes en relación a la mortalidad postrasplante en el grupo de pacientes de LAS-alto. Por ejemplo, y como ya se ha mencionado, los grupos de LAS alto están compuestos de un mayor porcentaje de pacientes ventilados (36% y 39% en los trabajos de Liu y Russo). Por lo tanto, el hallazgo de una mayor mortalidad en el grupo de pacientes ventilados no debería de ser inesperado, puesto que tal y como lo reflejan los registros de la ISHLT¹⁵⁸, la ventilación mecánica está relacionada con peores resultados postrasplante.

Antes de tomar alguna medida cautelara en relación a los candidatos con LAS-alto, habría que saber con cuánta fiabilidad es capaz de predecir los resultados el lung allocation system.

El grupo de la Universidad de Washington, Seattle, liderado por la Dra. Gries¹⁵⁷ responde a esta pregunta. En dicho estudio, se diseña un nuevo modelo predictivo de supervivencia a 1 y 5 años, y se compara con el lung allocation system. Para ello, se emplean las características clínicas pretrasplante recogidas en los registros de la ISHLT y la OPTN con un tamaño muestral de 18072 pacientes. A continuación, se usa la regresión de Cox para desarrollar un modelo predictivo de supervivencia y las curvas ROC (receiver operator curve) para analizar su exactitud predictiva.

Mediante este estudio, llegaron a la conclusión que ni su modelo, ni el LAS, eran buenos predictores de supervivencia.

Los resultados mostraron que los valores del área bajo la curva (AUC) oscilaban de 0,553 a 0,591 en su modelo (un valor AUC de 0,5 refleja un valor

predictivo nulo y un AUC de 1.0 refleja un valor predictivo perfecto), en tanto que el AUC para el LAS fue de 0,606. Además observaron que las variables pretrasplante significativas para la supervivencia al año, dejaban de serlo cuando se trataba de predecir la supervivencia a 5 años.

Explicaron sus resultados enumerando diversas causas. En primer lugar, hubo muchos datos que no se recogieron en el registro de la ISHLT. El 66% de las variables pretrasplante tenían más de 30% de datos vacantes; y aproximadamente el 33% de las variables, tenían más de 50% de datos vacantes. Posiblemente, esta falta de datos hizo que el valor predictivo de su modelo fuera menor. En cuanto a nuestra serie, cabe destacar que los pacientes que carecían de los datos necesarios para el cálculo del LAS fueron excluidos del estudio, lo que arrojaría unos resultados más fidedignos.

También manifestaron que sería conveniente recoger datos clínicos adicionales sobre la comorbilidad de los candidatos, como por ejemplo, el tiempo de evolución de la diabetes o la presencia de hipertensión arterial; ambas entidades universalmente reconocidas como factores de mal pronóstico¹⁵⁸.

Para terminar, Gries¹⁵⁷ et al. puntualizan que en los modelos mencionados no se emplearon datos del donante (por ejemplo, virologías CMV/Epstein Barr) ni factores peroperatorios (tiempo de isquemia). Por lo tanto, existen varios campos en los que se podría trabajar para mejorar el modelo predictivo.

Para una mejor valoración de la aportación que supone la investigación actual, es preciso tener en cuenta que existe un solo estudio¹⁵⁹ a nivel europeo que aplica los parámetros del lung allocation system en candidatos en una situación determinada (hallarse en estado de urgencia o extrema urgencia).

Dicho estudio analiza el impacto del LAS sobre la mortalidad de los candidatos hospitalizados (lo que denomina situación de urgencia) y los pacientes ingresados en la UCI (extrema urgencia) durante el periodo de lista de espera. Para ello, emplea la base de datos del Eurotransplant. Además añade diversos parámetros al cálculo del LAS, lo que denomina LASplus, y compara los resultados de ambos.

Los parámetros incorporados en el LASplus fueron los siguientes: 1) Presión sistólica del ventrículo derecho, 2) Neumotórax drenado actual, 3) Hemoptisis reciente

con embolización arterial, 4) Membrana de oxigenación extracorpórea, 5) Saturación final en la prueba de caminar 6 minutos, 6) Bilirrubina, 7) Ventilación mecánica no invasiva, 8) Corticoides endovenosos, 9) Coagulopatías.

Para la realización del análisis estadístico desglosaron el LAS y el LASplus en sus dos componentes: urgencia en lista de espera y supervivencia postrasplante (ver pág 55).

Los resultados mostraron que el LASplus estaba asociado con la mortalidad en lista de espera, en tanto que el LAS no. Sin embargo, hallaron que tanto el LAS como el LASplus eran buenos predictores de mortalidad global y de mortalidad postrasplante. De hecho, también compararon la mortalidad entre aquellos pacientes con LAS alto y bajo, y observaron que los candidatos LAS alto presentaban 1,65 veces más probabilidad de fallecer que aquellos con LAS bajo (HR 1,65; $p=0,008$). Estos datos son superponibles a los recogidos en nuestra serie (HR 1,99 $p=0,03$).

La conclusión de este estudio es que el LAS predice la supervivencia en pacientes críticos y que el hecho de enriquecer el LAS original con nuevos parámetros, podría ser útil para predecir la mortalidad en lista de espera.

El LAS presenta ciertas limitaciones que podrían frenar su implementación en Europa.

Para empezar, el LAS se construyó sobre una base de datos de 10 años de antigüedad, por lo que no reflejaría los avances actuales en trasplante pulmonar. Esto adquiere vital importancia en el caso de enfermedades sujetas a grandes cambios dinámicos en la evolución de la enfermedad y la repercusión de nuevos tratamientos, tal y como ocurre en los pacientes afectos de hipertensión pulmonar.

Además, los resultados de los diferentes estudios arrojan valores que pueden llegar a ser confusos en cuanto a que no se ha establecido un lenguaje común que defina lo que se conoce como candidato de riesgo alto, intermedio y bajo.

El valor predictivo del LAS también ha sido cuestionado, y como se muestra en los párrafos anteriores, hay estudios que arrojan resultados opuestos¹⁵⁹.

Recordemos que el LAS nació para priorizar a los pacientes que obtuvieran mayor beneficio del trasplante; y que para ello, se tuvo en cuenta la probabilidad de

fallecer en lista y la probabilidad de supervivencia postrasplante. Ahora bien; por una parte, la literatura revisada^{160,161,162} recoge una mortalidad menor en la lista de espera tras la implantación del LAS, pero por otra, también recoge una mayor mortalidad para los candidatos con LAS alto^{100,104,134,154,155,159} (dato confirmado mediante el presente estudio). ¿Qué es lo que consideramos beneficio? Se ha visto que se trasplanta a pacientes más críticos que de no ser priorizados, posiblemente fallecerían en la lista de espera, pero, a su vez, estos mismos pacientes son los que mayor mortalidad postrasplante presentan. A mi juicio, de momento no hay un beneficio claro, objetivo, ponderado, que justifique la instauración del lung allocation score en Europa. Serían necesarios más estudios, o incluso enriquecer el LAS actual con nuevas variables (tal y como lo sugieren los equipos del Eurotransplant), de tal forma que se ajustase más a su objetivo original.

5.2 FACTORES PRONÓSTICOS

La mejor prueba para valorar el trasplante como alternativa terapéutica, es analizar sus resultados en términos de mortalidad. El lung allocation system se basó en esta premisa, y seleccionó las variables preoperatorias asociadas a la mortalidad para la crear su modelo predictivo.

A continuación se analizará si las variables seleccionadas como significativas por el lung allocation system, lo fueron para nuestra población a estudio.

En este sentido, encontramos dos variables preoperatorias asociadas a mortalidad en el análisis univariante.

El primer factor preoperatorio asociado significativamente a mayor mortalidad fue el diagnóstico previo. En nuestra serie, los pacientes diagnosticados de hipertensión pulmonar (3,2%) presentaron una supervivencia menor que el resto de grupos.

La influencia de la enfermedad de base sobre la mortalidad postrasplante varía según diferentes autores, aunque existen referencias de grupos nacionales¹⁶³ como

internacionales^{164,165,166} que confirman una supervivencia más pobre en los pacientes con hipertensión pulmonar.

La existencia de nuevas líneas de tratamiento con bosentán o treprostinil han arrojado resultados esperanzadores en cuanto a la supervivencia, pero persisten casos refractarios al tratamiento conservador que presentan un aumento de las resistencias vasculares pulmonares que conducen a un fallo cardiaco derecho. Estos pacientes son los que se someten al trasplante y habitualmente presentan un índice cardiaco inferior a 2 l/min/m^2 , presiones venosas centrales $> 15\text{mmHg}$ y presiones de la arteria pulmonar $>55\text{mmHg}$ por lo que suelen precisar la entrada en circulación extracorpórea. En relación a este trabajo, cabe destacar que todos los pacientes ($n=5$) requirieron la asistencia extracorpórea.

Además, hay diversos estudios^{167,168,169} que sustentan la relación existente entre la hipertensión pulmonar y la disfunción primaria del injerto. El fallo del injerto se ocasionaría como consecuencia de las alteraciones hemodinámicas que suceden en el postoperatorio inmediato, que se traducen en cambios bruscos en la presión de la arteria pulmonar y la redistribución de flujos en la circulación cardiopulmonar.

Estos factores, entre otros, podrían justificar una supervivencia menor en nuestra serie. Sin embargo, no hay que olvidar que el tamaño de nuestra muestra en relación a la hipertensión pulmonar es muy reducida ($n=5$), por lo que habría que ser muy prudentes en su interpretación.

El segundo factor preoperatorio asociado a una supervivencia menor en el análisis univariante, fue el grupo sanguíneo AB ($n=4$, 2,6%).

La distribución de los grupos sanguíneos en la serie presentada en este trabajo, y las recogidas por la ONT¹³³ y el ISHLT¹⁷, son superponibles. En la literatura revisada no hay estudios que indiquen que pertenecer al grupo AB se acompañe de mayor mortalidad postoperatoria. Teniendo en cuenta el tamaño de la muestra, podría concluirse que, más que el grupo AB como factor independiente, son posiblemente los factores no recogidos en este estudio, como los asociados al pulmón donante, los responsables del aumento de mortalidad en este grupo de pacientes.

Finalmente, se analizaron las variables peroperatorias y postoperatorias.

En este sentido, la utilización de circulación extracorpórea (28% de los pacientes, n=44) se asoció con mayor mortalidad postoperatoria en el análisis univariante. Sin embargo, su influencia como factor independiente no se pudo confirmar en el análisis multivariante.

Los resultados del presente trabajo coinciden con los publicados en la ISHLT¹⁷, y los grupos de Copenhague¹⁶⁶, Roma¹⁷⁰ y Japón¹⁷¹ entre otros. Los efectos deletéreos de la CEC incluyen una respuesta sistémica inflamatoria como consecuencia de la liberación de los radicales libres, que provocan trastornos de la permeabilidad capilar y del tono vasomotor, alterando las funciones fisiológicas de diversos órganos. Además, el flujo no pulsátil que comporta la CEC conduce a una menor liberación basal de óxido nítrico en el endotelio vascular, predominando el tono vasopresor sobre el vasodilatador, lo que contribuye a la vasoconstricción tisular. No hay que olvidar que durante la CEC, el paciente presenta un estado de volemia caracterizado por un volumen circulante bajo, como consecuencia de la administración de diuréticos empleados como técnica de protección renal y con el objeto de eliminar el exceso de aporte de líquidos intrínseco a la CEC. Simultáneamente hay una retención hídrica por este estado de hipovolemia relativa y por la respuesta inflamatoria sistémica como consecuencia de la agresión quirúrgica. A estos efectos se añaden otras complicaciones, especialmente el riesgo hemorrágico secundario a la anticoagulación. Por lo previamente mencionado, su consideración como factor de riesgo parece justificada.

Entre todas las variables empleadas para el cálculo del LAS, únicamente el grupo ABO y el diagnóstico obtuvieron significación estadística como factores pronósticos relacionados con una supervivencia menor.

Tanto el LAS, como los factores pronósticos per- y postoperatorios, contribuyen a un mejor conocimiento y manejo del paciente trasplantado pulmonar y permiten, en la medida de lo posible, anticiparse a la aparición de diversas complicaciones. Se debería continuar realizando estudios que innoven, comparen y contrasten los conocimientos actuales, en aras a practicar una medicina que permita mejorar la supervivencia y la calidad de vida de dichos pacientes.

6.

CONCLUSIONES

El análisis del presente estudio ha permitido extraer las siguientes conclusiones:

1.- El “lung allocation score” es útil como modelo predictivo de morbilidad tras el trasplante de pulmón en la serie de pacientes del Hospital Vall d’Hebron.

En el presente trabajo, se ha observado que la supervivencia del grupo de pacientes con LAS-alto fue significativamente menor que la del resto de candidatos, de tal forma que los pacientes con LAS-alto mostraron 1,99 veces más probabilidades de fallecer que el resto durante el primer año postrasplante.

2.- En cuanto a los factores pronósticos que inciden en el cálculo del “lung allocation score”, se ha demostrado que los pacientes pertenecientes al grupo LAS-alto presentaron una mayor frecuencia de ventilación mecánica que los pacientes con LAS-intermedio y LAS-bajo durante su estancia en la lista de espera.

Además, los candidatos con LAS-alto presentaron una capacidad vital forzada significativamente menor que aquéllos con LAS bajo.

Por otra parte, los pacientes con LAS-alto e intermedio precisaron suplementos de oxígeno pretrasplante con mayor frecuencia que aquéllos con LAS bajo.

Para terminar, se ha observado que los pacientes con LAS-alto presentaron mayor frecuencia de complicaciones bronquiales que los candidatos del grupo LAS-bajo.

¹ Demikov VP et al. Transactions of the first All-Union Conference on Thoracic Surgery. The problems of Thoracic Surgery. Moscow, 1947. p. 14-21.

² Metras D. Henri Metras: a pioneer in lung transplantation. J Heart Lung Transplant 1992; 11 (6): 1213-1215.

³ Hardin CA, Kittle CF: Experiences with transplantation of the lung. Science 119:97, 1954.

⁴ Hardy JD, et al. Lung homotransplantation in man. JAMA 186:1065, 1963.

⁵ Hardy JD, et al. Autotransplantation and homotransplantation of the lung: further studies. J Thorac Cardiovasc Surg 1963; 46: 606-15.

⁶ Pearson FG, et al. Bronchial arterial circulation restored after reimplantation of canine lung. Can J Surg 1970;13: 243-50.

⁷ Lima O, et al. Effects of methylprednisolone and azathioprine on bronchial healing following lung autotransplantation. J Thorac Cardiovasc Surg 82:211, 1981.

⁸ Borel JF, et al. Effectas of the new anti-lymphocyte peptide ciclosporine A in animals. Inmunol Rev 1977; 32:1017-25.

⁹ Goldberg M, et al. A comparison between cyclosporin A and methylprednisolone plus azathioprine on bronchial healing following canine lung transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg 85:821, 1983.

¹⁰ Toronto Lung Transplant Group. Unilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis. New Eng J Med 1986; 314: 1140-5.

¹¹ Reitz B, et al. Herat-lung transplantation: succesful therapy for patients with pulmonary vascular disease. N Engl J Med 306:577, 1982.

¹² Dark J, Cooper JD. Transplantation of the lungs. Br J Hosp Med 1987; 37(5):443-445.

-
- ¹³ Patterson GA, Cooper JD, Goldman B et al. Technique of successful clinical double lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 1988; 45(6):626-633.
- ¹⁴ Noirclerc MJ, Metras D, et al. Bilateral bronchial anastomosis in double lung and heart-lung transplantation. *Eur J Cardio-thoracic Surg* 1990; 4: 314-7.
- ¹⁵ Pasque MK, Cooper JD, et al. Improved technique for bilateral lung transplantation: Racional and inicial clinical experience. *Ann Thorac Surg* 1990; 49:785-91.
- ¹⁶ Astudillo Pombo J, et al. Trasplante bipulmonar secuencial. Técnica y resultados de los tres primeros casos. *Arch Bronconeumol* 1994, 57: 348-53.
- ¹⁷ ISHLT Transplant Registry Reports. Transplants Performed during 1/1/2007-1/1/2008 in Europe. The International Society for Heart and Lung Transplantation. www.ISHLT.org.
- ¹⁸ Orens JB, et al. International Guidelines for the Selection of Lung Transplant Candidates: 2006 Update—A Consensus Report From the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006 Jul; 26(7): 745-55.
- ¹⁹ Connors A, Dawson N, Thomas C, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:959–967.
- ²⁰ Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease (role of exercise capacity and health status). *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:544–549.
- ²¹ Ong KC, et al. A multidimensional grading system (BODE index) as predictor of hospitalization for COPD. *Chest*. 2005 Dec;128(6):3810-6.
- ²² 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;350:1005–1012.

- ²³ Fishman A, Martinez F, Naunheim K, et al. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med*. 2003;348:2059–2073.
- ²⁴ Hadjiliadis D, et al. Controversias in lung transplantation: are two lungs better than one? *Semin Respir Crit Care Med*. 2006 Oct; 27(5): 561-6.
- ²⁵ Sánchez PG, et al. National Emphysema Treatment Trial redux: accentuating the positive. *J Torca Cardiovasc Surg*. 2010 Sep; 140 (3):564-72.
- ²⁶ US Department of Health and Human Services HRaSA United Network for Organ Sharing The Scientific Registry of Transplant Recipients. 2003 annual report of the US Organ Procurement and Transplantation Network. 2006; Available at http://www.ustransplant.org/annual_reports/archives/2003/default.htm. Accessed April 11, 2006.
- ²⁷ Egan TM, Detterbeck FC, Mill MR, et al. Long-term results of lung transplantation for cystic fibrosis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002;22:602–609.
- ²⁸ Avlonitis VS, et al. Bacterial colonization of the donor lower airways is a predictor of poor outcome in lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 24:601-607.
- ²⁹ Dobbin C, Maley M, Harkness J, et al. The impact of pan-resistant bacterial pathogens on survival after lung transplantation in cystic fibrosis (results from a single large referral centre). *J Hosp Infect*. 2004;56:277–282.
- ³⁰ De Soyza A, Archer L, Wardle J, et al. Pulmonary transplantation for cystic fibrosis (pre-transplant recipient characteristics in patients dying of peri-operative sepsis). *J Heart Lung Transplant*. 2003;22:764–769.
- ³¹ Liou TG, Adler FR, Huang D. Use of lung transplantation survival models to refine patient selection in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:1053–1059.
- ³² De Soyza A, McDowell A, Archer L, et al. *Burkholderia cepacia* complex genomovars and pulmonary transplantation outcomes in patients with cystic fibrosis. *Lancet*. 2001;358:1780–1781.

-
- ³³ Egan T, McCullough K, Murray S, et al. Risk factors for death after lung transplant in the U.S. *J Heart Lung Transplant*. 2003;22:S146–S147.
- ³⁴ Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1992;326:1187–1191.
- ³⁵ Nagai S, et al. Nonspecific interstitial pneumonia: a real clinical entity?. *Clin Ches Med* 2004;25:705-15.
- ³⁶ Monaghan H, Wells AU, Colby TV, du Bois RM, Hansell DM, Nicholson AG. Prognostic implications of histologic patterns in multiple surgical lung biopsies from patients with idiopathic interstitial pneumonias. *Chest*. 2004;125:522–526.
- ³⁷ Alhamad EH, Lynch JP, Martinez FJ. Pulmonary function tests in interstitial lung disease (what role do they have?). *Clin Chest Med*. 2001;22:715–750 ix.
- ³⁸ King TE, Safrin S, Starko KM, et al. Analyses of efficacy end points in a controlled trial of interferon-gamma1b for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2005;127:171–177.
- ³⁹ Lama VN, Flaherty KR, Toews GB, et al. Prognostic value of desaturation during a 6-minute walk test in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:1084–1090.
- ⁴⁰ Flaherty KR, Toews GB, Travis WD, et al. Clinical significance of histological classification of idiopathic interstitial pneumonia. *Eur Respir J*. 2002;19:275–283.
- ⁴¹ Mogulkoc N, Brutsche MH, Bishop PW, Greaves SM, Horrocks AW, Egan JJ. Pulmonary function in idiopathic pulmonary fibrosis and referral for lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:103–108.
- ⁴² Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO, Boucek MM, Keck BM, Hertz MI. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation (twenty-second official adult lung and heart-lung transplant report—2005). *J Heart Lung Transplan* . 2005;24:956–967.

- ⁴³ Morgan C, Knight C, Lunt M, Black CM, Silman AJ. Predictors of end stage lung disease in a cohort of patients with scleroderma. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:146–150.
- ⁴⁴ Kawut SM, Taichman DB, Archer-Chicko CL, Palevsky HI, Kimmel SE. Hemodynamics and survival in patients with pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis. *Chest*. 2003;123:344–350.
- ⁴⁵ Luckras H, et al. Short and long term outcomes of using pulmonary allograft donors with low pO₂. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:601-607.
- ⁴⁶ Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:487–492.
- ⁴⁷ Sitbon O, Humbert M, Nunes H, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension (prognostic factors and survival). *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:780–788.
- ⁴⁸ D’Alonzo GE, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a nacional prospective registry. *Ann Intern Med* 1991;115:343-9.
- ⁴⁹ McLaughlin VV, et al. Survival in primary pulmonary hipertensión: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002;106:1477-82.
- ⁵⁰ Sitbon O, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusión in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:780-8.
- ⁵¹ Shorr AF, et al. Pulmonary hipertensión in advanced sarcoidosis: epidemiology and clinical characteristics. *Eur Respir J* 2005;25:783-8.
- ⁵² Cohen MM, et al. Emerging clinical Picture of lymphangioleiomyomatosis. *Thorax*. 2005 Oct;60(10):875-9.
- ⁵³ Vassallo R, et al. Clinical outcomes of pulmonary Langerhans’ cell histiocytosis in adults. *N Engl J Med* 2002;364:484-90.

-
- ⁵⁴ Gómez-Román JJ, et al. Recurrence of bronchioalveolar carcinoma in donor lung after transplantation: microsatellite análisis demonstrates a recipient origin. *Pathol Int.* 2005 Sep;55(9):580-4.
- ⁵⁵ *J Heart Lung Transplant* 2008;27:937-983. The registry of the international society for heart and lung transplantation: twenty-fifth annual report.
- ⁵⁶ Harjula A, et al. Proper donor selection for heart-lung transplantation: the Stanford experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987;94:874-880.
- ⁵⁷ Orens JB, et al. Pulmonary Council, International Society for Heart and Lung Transplantation. A review of lung transplant donor acceptability criteria. *J Heart Lung Transplant* 2003;22:1183-1200.
- ⁵⁸ ISHLT Registry slides. Available from: http://www.isHLT.org/downloadables/lung_adult.ppt.
- ⁵⁹ Fischer S, et al. Lung transplantation with lungs from donors fifty years of age and older. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:919-925.
- ⁶⁰ Dahlman S, et al. Expanding the donor pool: lung transplantation with donors 55 years and older. *Transplant Proc* 2006;38:2691-2693.
- ⁶¹ de Perrot M, 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;133:525-531.
- ⁶² Van Raemdock D, et al. Lung donor selection and management. *Proc Am Thorac Soc* 2009;6:28-38.
- ⁶³ Thabut G, et al. Graft ischemic time and outcome of lung transplantation: a multicenter análisis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:786-791.
- ⁶⁴ Gammie JS, et al. Effecto of ischemic time on survival in clinical lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 1999;68:2015-2020.

⁶⁵ Bolton JS, et al. The predictive value and inter-observer variability of donor chest radiograph interpretation in lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;23:484-487.

⁶⁶ McCowin MJ, et al. Changes in radiographic abnormalities in organ donors: associations with lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:323-330.

⁶⁷ Bonde PN, et al. Impact of donor lung organisms on post-lung transplant pneumonia. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:99-105.

⁶⁸ Avlonitis VS, et al. Bacterial colonization of the donor lower airways is a predictor of poor outcome in lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;24:601-607.

⁶⁹ Luckraz H, et al. Short and long-term outcomes of using pulmonary allograft donors with low PO₂. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:1347-1353.

⁷⁰ Lardinois D, et al. Extended lung donor lungs: eleven years experience in a consecutive series. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27:762-767.

⁷¹ Venkateswaran RV, et al. Early donor management increases the retrieval rate of lungs for transplantation. *Ann Thorac Surg* 2008;85:278-286.

⁷² Avlonitis VS, et al. Early hemodynamic injury during donor brain death determines the severity of primary graft dysfunction after lung transplantation. *Am J Transplant* 2007;7:83-90.

⁷³ Sundarsen S, et al. Donor lung procurement: assessment and operative technique. *Ann Thorac Surg* 1993;56:1409-13.

⁷⁴ Courand L, et al. Transplantations Pulmonaires: Unipulmonaires, Cardiopulmonaires, Bipulmonaires. *Techniques Chirurgicales. Encycl Méd Chir. Paris: Elsevier, 1997;42.440B.*

⁷⁵ Patterson GA, et al. Technique of successful clinical double-lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 1988;45:626-33.

-
- ⁷⁶ Meyers BF, Patterson GA. Bilateral lung transplantation. Operative Techniques. Thorac Cardiovasc Surg 1999;4:162-75.
- ⁷⁷ Kuntz CL, Hadjiliadis D, et al. Risk factors for early primary graft dysfunction after lung transplantation: a registry study. Clin Transplant 2009 Feb 20.
- ⁷⁸ Burton CM et al. Acute cellular rejection is a risk factor for bronchiolitis obliterans syndrome independent of post-transplant baseline FEV1. J Heart Lung Transplante 2009 Sep;28(9):888-93.
- ⁷⁹ Dumonceaux M, et al. Complications of lung transplantation: peri-operative complications, acute and chronic rejection. Rev Mal Respir 2009 Jun;26(6):639-53.
- ⁸⁰ Valnerkar A, et al. Impact of mold infections in explanted lungs on outcomes of lung transplantation. Transplantation. 2010 Jan 27;89(2):253-60.
- ⁸¹ Faure-Dell Corte M, et al. Variability and recombination of clinical human cytomegalovirus from transplantation recipients. J Clin Viro. 2010 Feb;47(2):161-169.
- ⁸² Monforte V, et al. Feasibility, tolerability, and outcomes of nebulized liposomal amphotericin B for Aspergillus infections prevention in lung transplantation. J Heart Lung Transplant 2010 Jan 8.
- ⁸³ Murthy SC, et al. Impact of anastomotic airway complications after lung transplantation. Ann Thorac Surg 2007;84:401-409.
- ⁸⁴ Sano Y, et al. Phrenic nerve paralysis following lung transplantation. Kyobu Geka. 2007 Oct; 60(11):993-7.
- ⁸⁵ Maziak DE, et al. Diaphragmatic paralysis: a complication of lung transplantation. Ann Thorac Surg. 1996 Jan;61(1):170-3.
- ⁸⁶ Jain R, et al. Azithromycin is associated with increased survival in lung transplant recipients with bronchiolitis obliterans syndrome. J Heart Lung Transplant. 2010 Feb 2.

⁸⁷ Sharples LD, et al. Risk factors for bronchiolitis obliterans: a systematic review of recent publications. J Heart Lung Transplant. 2002 Feb; vol 21, issue 2, 271-281.

⁸⁸ Verleden GM, et al. Obliterative bronchiolitis following lung transplantation: from old to new concepts. Transpl Int 2009 Aug;22(8):771-9.

⁸⁹ Elidemir O, et al. Post-transplant lymphoproliferative disease in pediatric lung transplant recipients: recent advances in monitoring. Pediatr Transplant. 2009 Aug; 13(5): 606-10.

⁹⁰ Zafar SY, et al. Malignancy after solid organ transplantation: an overview. Oncologist. 2008 Jul; 13(7): 769-78.

⁹¹ UNOS scientific registry data. Available from: <http://www.OPTN.org>.

⁹² Eurotransplant International Foundation. Eurotransplant: donation, waiting lists, and transplants. In: Oosterlee A, Rahmel A, editors. Annual Report 2007 of the Eurotransplant International Foundation. Leiden: Eurotransplant International Foundation; 2007. pp. 24-29.

⁹³ De Meester J et al. Listing for lung transplantation: life expectancy and transplantation effect, stratified by type of end-stage lung disease, the Eurotransplant experience. J Heart Lung Transplant 2001;20:518-524.

⁹⁴ Matesanz R. El modelo español de coordinación y trasplantes. Aula Médica Ediciones. 2008.

⁹⁵ www.UNOS.org

⁹⁶ Davis SQ, et al. Organ allocation in lung transplant. Chest. 2007 Nov;132(5):1646-51.

⁹⁷ Coke M, et al. Current status of thoracic organ transplantation and allocation in the United States. Clin Transp. 2004:17-26.

-
- ⁹⁸ Levine SM, et al. Is the allocation score working? A qualified: yes. Chest 2009 Apr; 135(4):890-2.
- ⁹⁹ Gries CJ, et al. Lung Allocation Score for Lung Transplantation. Impact on Disease Severity and Survival. CHEST 2007; 132:1954-1961.
- ¹⁰⁰ Merlo CA, et al. Impact of U.S Lung Allocation Score on Survival After Lung Transplantation. J Heart Lung Transplant 2009 Aug;28(8):769-75.
- ¹⁰¹ McCue J, et al. Ninety day mortality and major complications are not affected by use of lung allocation score. J Heart Lung Transplant 2008;27:192-6.
- ¹⁰² Lingaraju R, et al. Effects of lung allocation score on waiting list rankings and transplant procedures. J Heart Lung Transplant 2006;25:1167-1170.
- ¹⁰³ Hachem R, et al. Impact of the new lung allocation system in the United States. J Heart Lung Transplant 2007;26:S65-S66.
- ¹⁰⁴ Russo MJ, et al. High Lung Allocation Score is Associated with increased morbidity and mortality following transplantation. CHEST 2010;137(3):651-657.
- ¹⁰⁵ Agustí A. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Editorial Masson. 2006.
- ¹⁰⁶ Xaubet A, et al. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas. Arch Bronconeumol. 2003;39:580-600.
- ¹⁰⁷ Barberá JA, et al. Estándares asistenciales en hipertensión pulmonar. Documento de consenso elaborado por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y la Sociedad española de Cardiología (SEC). Arch Bronconeumol. 2008;44:87-99.
- ¹⁰⁸ Ferreras-Rozman. Medicina Interna. 15 Edición. 2006.
- ¹⁰⁹ Vendrell M, et al. Diagnóstico y tratamiento de las bronquiectasias. Normativa SEPAR. Arch Bronconeumol. 2008;44(11):629-40.
- ¹¹⁰ American Diabetes Association. ADA 2006. www.diabetes.org

- ¹¹¹ American Diabetes Association. ADA 2008. www.diabetes.org
- ¹¹² Monsó E, et al. Colonización bronquial en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Arch Bronconeumol. 2004;40:543-6.
- ¹¹³ Christie JD, et al. 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;24:1454-59.
- ¹¹⁴ Korom S, et al. Immunosuppressive therapy in lung transplantation: state of the art. Eur J Cardiothorac Surg. 2009 Jun; 35(6):1045-55.
- ¹¹⁵ Bhorade SM, et al. Immunosuppression for lung transplantation. Proc Am Thorac Soc. 2009 Jan 15; 6(1):47-53.
- ¹¹⁶ Grupo de trabajo de la SEPAR. Trasplante pulmonar. Arch Bronconeumol. Vol.37, núm.8, 2001.
- ¹¹⁷ Parada MT, et al. Early and late infections in lung transplantation patients. Transplant Proc. 2010 January-February;42(1):333-335.
- ¹¹⁸ Vadnerkar A, et al. Impact of mold infections in explanted lungs on outcomes of lung transplantation. Transplantation. 2010 Jan 27;89(2):253-60.
- ¹¹⁹ Parada MT, et al. Bronchiolitis obliterans síndrome development in lung transplantation patients. Transplant Proc. 2010 January-February; 42(1):331-332.
- ¹²⁰ Snyder LD, et al. Cytomegalovirus pneumonitis is a risk for bronchiolitis obliterans síndrome in lung transplantation. Am J Respir Crit Care Med. 2010 Feb 18.
- ¹²¹ Lefeuvre S, et al. Valganciclovir prophylaxis for cytomegalovirus infection in thoracic transplant patients: retrospective study of efficacy, safety and drug exposure. Transpl Infect Dis. 2010 Jan 20.
- ¹²² Solidoro P, et al. Combined cytomegalovirus prophylaxis in lung transplantation: effects on acute rejection, lymphocytic bronchitis and herpesvirus infections. Transplant Proc. 2008 Jul-Aug; 40(6): 2013-14.

-
- ¹²³ Marino E, et al. Prophylactic antifungal agents used after lung transplantation. *Ann Pharmacother*. 2010 Feb 23.
- ¹²⁴ Walsh TJ, et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med*. 2002 Jan 24;346(4):225-34.
- ¹²⁵ Di Cocco P, et al. A systematic review of two different trimetoprim-sulfamethoxazole regimens used to prevent *Pneumocystis jirovecii* and no prophylaxis at all in transplant recipients: appraising the evidence. *Transplant Proc*. 2009 May; 41(4):1201-3.
- ¹²⁶ WHO. Physical status. The use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series 854. Geneva: World Health Organization. 1995.
- ¹²⁷ Berry GJ, et al. A working formulation for the standardization of nomenclature in diagnosis of heart and lung rejection: lung rejection study group. *J Heart Lung Transplant* 1990;9(6):593-601.
- ¹²⁸ Kozower BD, et al. The impact of the lung allocation score on short-term transplantation outcomes: a multicenter study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135:166-71.
- ¹²⁹ Chen H, et al. Impact of the lung allocation score on lung transplantation for pulmonary arterial hipertensión. *Am J Respiratory Crit Care Med* 2009;180:468-74.
- ¹³⁰ Iribarne A, et al. Despite decreased wait list times for lung transplantation, lung allocation scores continue to increase. *Chest* 2009;135:923-8.
- ¹³¹ Estadística de la ONT. Memoria 2006-2009. www.ONT.es
- ¹³² Thabut G, et al. Survival Differences Following Lung Transplantation Among US Transplant Centers. *JAMA* 2010;304(1):53-60.
- ¹³³ Registro Español de Trasplante Pulmonar. VI Forum Pulmonar. www.ONT.es

- ¹³⁴ Arnaoutakis GJ, et al. Impact of the lung allocation score on resource utilization after lung transplantation in the United States. *J Heart Lung Transplant* 2010. Ahead of print.
- ¹³⁵ O'Brien G, et al. Mechanical Ventilation as a Bridge to Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1999;18:255.
- ¹³⁶ Bartz RR, et al. Pre-transplant mechanical ventilation and outcome in patients with cystic fibrosis. *J Heart Lung Transplant*.2003 Apr;22(4):433-8.
- ¹³⁷ Vermeijden JW, et al. Lung Transplantation for Ventilator-Dependent Respiratory Failure. *J Heart Lung Transplant*. 2009 Apr;28(4):347-51.
- ¹³⁸ Elizur A, et al. Pre-transplant mechanical ventilation increases short-term morbidity and mortality in pediatric patients with cystic fibrosis. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:127-31.
- ¹³⁹ Algar FJ, et al. Lung transplantation in patients under mechanical ventilation. *Transplant Proc* 2003;35:737-8.
- ¹⁴⁰ Mason DP, et al. Should lung transplantation be performed for patients on mechanical respiratory support? The US experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010 Mar;139(3):765-773.
- ¹⁴¹ Thabut G, et al. Determinants of the survival benefit of lung transplantation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1156-63.
- ¹⁴² Plantier L, et al. Impact of previous cardiovascular disease on the outcome of lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:1470-6.
- ¹⁴³ Bando M, et al. Long-term efficacy of inhaled N-acetylcysteine in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Intern Med*.2010;49(21):2289-96.
- ¹⁴⁴ Spagnolo P, et al. Non-steroid agents for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*.2010 Sep 8;(9):cd003134.
- ¹⁴⁵ Azuma A, et al. Pirfenidone: antifibrotic agent for idiopathic pulmonary fibrosis. *Expert Rev Respir Med*. 2010 Jun;4(3):301-10.

-
- ¹⁴⁶ Costa M, et al . Diabetes: a major co-morbidity of cystic fibrosis. *Diabetes Metab.*2005 Jun;31(3Pt1):221-32.
- ¹⁴⁷ Stecenko AA, et al. Update on cystic fibrosis related diabetes. *Curr Opin Pulm Med.*2010 Nov;16(6):611-5.
- ¹⁴⁸ Nathan BM, et al. Recent trends in cystic fibrosis related diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2010 Aug;17(4):335-41.
- ¹⁴⁹ Laguna TA, et al. Managing diabetes in cystic fibrosis. *Diabetes Obes Metab.*2010 Oct;12(10):858-64.
- ¹⁵⁰ Weder W, et al. Airway complications after lung transplantation: risk factors, prevention and outcome. *Eur J Cardiothorac Surg* 35(2009)::293-298.
- ¹⁵¹ Ruttman E, et al. Evaluation of factors damaging the bronchial wall in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:275-81.
- ¹⁵² Herrera JM, et al. Airway complications after lung transplantation. Incidence, cause, management, and outcome. *Ann Thorac Surg* 2001;71:989-93.
- ¹⁵³ Van De Wauwer C, et al. Risk factors for airway complications within the first year after lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31:703-11.
- ¹⁵⁴ Weiss ES, et al. Lung allocation score predicts survival in lung transplantation patients with pulmonary fibrosis. *Ann Thorac Surg* 2009;88:1757-64.
- ¹⁵⁵ Liu V, et al. Increasing lung allocation scores predict worsened survival among lung transplant recipients. *Am J Transplant* 2010;10:915-20.
- ¹⁵⁶ Sweet SC, et al. Improving the lung allocation system: statistical significance does not guarantee predictive value. *J Heart Lung Transplant.* 2010 Jul;29(7):756-8.
- ¹⁵⁷ Gries CJ, et al. Development of a predictive model for long-term survival after lung transplantation and implications for the lung allocation score. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:731-8.

- ¹⁵⁸ Christie JD, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-sixth official adult lung and heart-lung transplantation report-2009. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:1031-49.
- ¹⁵⁹ Smits JM, et al. Evaluation of the lung allocation score in highly urgent and urgent lung transplant candidates in Eurotrasplant. *J Heart Lung Transplant*. Ahead of print.
- ¹⁶⁰ Nathan SD, et al. Comparison of wait times and mortality for idiopathic pulmonary fibrosis patients listed for single or bilateral lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:1165-71.
- ¹⁶¹ Davis SQ, et al. Organ Allocation in Lung Transplant. *CHEST* 2007;132:1646-1651.
- ¹⁶² Nunley DR, et al. The lung allocation score and survival in lung transplant candidates with chronic obstructive pulmonary disease. *Lung*. 2009 Nov-Dec;187(6):383-7.
- ¹⁶³ Román A, et al. Nuevos tratamientos par a la hipertensión pulmonar. *Arch Bronconeumol* 2003;39(6):17-21.
- ¹⁶⁴ Kamler M, et al. Pulmonary hypertension and lung transplantation. *Herz*. 2005 Jun;30(4):281-5.
- ¹⁶⁵ Fadel E, et al. Long-term outcome of double-lung and heart-lung transplantation for pulmonary hypertension: a comparative retrospective study of 219 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010 Sep, 38(3):277-84.
- ¹⁶⁶ Burton CH, et al. The Copenhagen Nacional Lung Transplant Group: Survival after single, double lung and heart-lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005;3(01):1-14.
- ¹⁶⁷ Fang A, et al. Elevated pulmonary artery pressure is a risk factor for primary graft dysfunction following lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2010 Sep 23.
- ¹⁶⁸ Saggar R, et al. Pulmonary arterial hipertensión and lung transplantation. *Semin Respir Crit Care Med*. 2010 Apr 31 (2):147-60.

¹⁶⁹ Kuntz CL, et al. Risk factors for early primary graft dysfunction after lung transplantation: a registry study. *Clin Transplant*. 2009 Nov-Dec;23(6):819-30.

¹⁷⁰ Diso D, et al. Extracorporeal circulatory support for lung transplantation: institutional experience. *Transplant Proc*. 2010 May;42(4):1281-2.

¹⁷¹ Sato K, et al . Influence of normothermic cardiopulmonary bypass on body oxygen metabolism during lung transplantation. *ASAIO J*. 2008 Jan-Feb;54(1),73-77.