



UNIVERSITAT<sup>DE</sup>  
BARCELONA

## Complicaciones en la vía aérea tras el trasplante pulmonar: Revisión actual

Anna Muñoz Fos



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement 4.0. Espanya de Creative Commons.**

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento 4.0. España de Creative Commons.**

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution 4.0. Spain License.**

# COMPLICACIONES EN LA VÍA AÉREA TRAS EL TRASPLANTE PULMONAR: REVISIÓN ACTUAL

Memoria de tesis doctoral presentada por Anna Muñoz Fos para  
optar al grado de Doctor por la Universitat de Barcelona



Dirigida por el Dr. Ricard Ramos Izquierdo - Profesor Titular del Departamento de Cirugía i Especialidades Medicoquirúrgicas de la de la Facultat de Medicina i Ciències de la Salut de la Universitat de Barcelona; en co-dirección con el Dr. Antonio Álvarez Kindelán, Profesor Profesor Asociado del Departamento de Especialidades Médico-Quirúrgicas de la Facultat Medicina de la Universidad de Córdoba

Programa de Doctorado de Medicina e Investigación Traslacional.

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud.

Universitat de Barcelona. Mayo de 2024

## **AGRADECIMIENTOS**

Quiero agradecer a todas las personas que han ayudado de alguna manera en el desarrollo de esta tesis. Primero, un agradecimiento especial a mi director, el Dr. Ricard Ramos. Su guía y apoyo fueron clave para llevar a cabo esta investigación y la escritura de la tesis. También al Dr. Antonio Álvarez, por su sabiduría, dedicación y por ser mi profesor y referente en cirugía torácica. Gracias a mis colegas del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba, especialmente a la Dra. Paula Moreno, el Dr. Ángel Salvatierra, el Dr. Carlos Bahamonde, el Dr. Cerezo y el Dr. Algar. Sus enseñanzas y sugerencias han enriquecido mi experiencia como cirujana torácica. Y por supuesto, a mis compañeros de residencia, que ahora son grandes profesionales en nuestra especialidad. Un agradecimiento especial a mis compañeros del Hospital Universitario de Bellvitge: el Dr. Déniz, la Dra. Paradela, el Dr. Macía, el Dr. Rivas, la Dra. Ojanguren, el Dr. Escobar y la Dra. Ureña. Han dejado una huella que me acompañará siempre en mi carrera profesional.

No puedo olvidar a mis colegas del día a día en el hospital: médicos, residentes y enfermeras, cuya amistad y apoyo me han brindado un ambiente cálido y motivador.

Finalmente, gracias a mi familia, que ha sido mi pilar emocional y fuente de motivación durante todo mi recorrido académico.

Gracias de corazón.

## **Financiación**

Los estudios pertenecientes a esta tesis se realizaron gracias al soporte del siguiente grupo de instituciones que mediante becas y/o ayudas a la investigación han hecho posible su realización y presentación:

- Beca SECT (Sociedad Española de Cirugía Torácica). Año 2023

# Índice

<i>i.</i>	<i>Abreviaturas y acrónimos</i> .....	<b>9</b>
<i>ii.</i>	<i>Artículo de la tesis</i> .....	<b>11</b>
<i>iii.</i>	<i>Resumen de tesis</i> .....	<b>12</b>
<b>I.</b>	<b>INTRODUCCIÓN</b>	
	1.1. Historia del trasplante pulmonar .....	p. 15
	1.2. El trasplante pulmonar en la actualidad .....	p. 16
	1.3. Selección de pacientes candidatos a trasplante pulmonar .....	p. 17
	1.4. Selección del receptor pulmonar .....	p. 21
	1.5. Selección de donantes .....	p. 23
	1.6. Ampliación del pool de donantes .....	p. 24
	1.7. Descripción de los tipos de donación pulmonar.....	p. 27
	1.8. Procedimiento quirúrgico .....	p. 32
	1.9. Tratamiento tras el trasplante pulmonar .....	p. 35
	1.10. Complicaciones postrasplante .....	p. 36
	1.11. Evolución y calidad de vida tras trasplante .....	p. 44
<b>II.</b>	<b>HIPÓTESIS DE TRABAJO</b> .....	<b>46</b>
<b>III.</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>48</b>
<b>IV.</b>	<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b>	
	4.1. Diseño del estudio .....	p. 51
	4.2. Unidad de estudio .....	p. 52
	4.3. Criterios de inclusión y exclusión .....	p. 52
	4.4. Tamaño muestral .....	p. 52
	4.5. Análisis estadístico .....	p. 53
	4.6. Definición de las variables .....	p. 54

4.7. Procedimiento de trasplante de pulmón y manejo perioperatorio. ....	p. 56
4.8. Control de calidad .....	p. 58
4.9. Plan de trabajo .....	p. 58

## **V. RESULTADOS**

5.1. Descripción de la muestra .....	p. 60
5.2. Periodo de seguimiento .....	p. 62
5.3. Análisis descriptivo .....	p. 62
5.4. Incidencia de complicaciones en la vía aérea del injerto .....	p. 66
5.5. Análisis bivariante y multivariante .....	p. 67
5.6. Clasificación de de las complicaciones de acuerdo al consenso de la ISHLT de 2018 y manejo terapéutico .....	p. 70
5.7. Análisis de mortalidad .....	p. 74
5.8. Análisis de supervivencia .....	p. 75
5.9. Análisis multivariante .....	p. 79

## **VI. DISCUSIÓN**

6.1. Incidencia .....	p. 82
6.2. Factores de riesgo asociados a complicaciones en la vía aérea del injerto .....	p. 88
6.3. Manejo de complicaciones .....	p. 93
6.4. Supervivencia y mortalidad .....	p. 95

## **VII. CONCLUSIONES ..... 98**

## **VIII. BIBLIOGRAFÍA ..... 100**

### **ANEXO I: Artículo publicado**

**i. Abreviaturas y acrónimos**

BAL - Lavado broncoalveolar

CABG - Injerto de derivación de la arteria coronaria

CMV - Citomegalovirus

CLAD - Chronic Lung Allograft Dysfunction

DCI - Disfunción crónica del injerto

DPI - Disfunción primaria del injerto

DLCO - Capacidad de difusión de monóxido de carbono

ECLS - Soporte vital extracorpóreo

EPI - Enfermedad pulmonar intersticial

EPOC - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

FEV1 – *Forced Expiratory Volume in 1 second*; Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo.

FQ - Fibrosis quística

HAP - Hipertensión pulmonar

IBP - Inhibidores de la bomba de protones

IMC – Índice de masa corporal

ISHLT – *International Society of Heart and Lung Transplantation*; Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón

LAS - Lung Allocation Score

LT-QOL - Calidad de vida tras el trasplante pulmonar

NII - Neumonía intersticial idiopática

NSIP - Neumonía intersticial no específica fibrosante

NYHA - Asociación del Corazón de Nueva York

OPTN - Organ Procurement and Transplantation Network

PAPm – Presión de la arteria pulmonar media

PG - Prostaglandinas

pTLC - Capacidad pulmonar total prevista

PAS - Presión arterial sistólica

PRN - Perfusión regional normotérmica

PVOD - Enfermedad veno-oclusiva pulmonar

RA - Rechazo agudo

SGRQ - St. George's Respiratory Questionnaire

SRTR - Scientific Registry of Transplant Recipients

TLC - Capacidad pulmonar total

## **ii. Artículo de la tesis**

Tesis en formato clásico con 1 artículo anexo

La tesis consta de 6 objetivos y 1 artículo:

**Anna Muñoz-Fos**, Paula Moreno, Francisco Javier González, Eloisa Ruiz, Jose Manuel Vaquero, Carlos Baamonde, Francisco Cerezo, Javier Algar, Ricard Ramos-Izquierdo, Ángel Salvatierra y Antonio Álvarez. *Airway Complications after Lung Transplantation—A Contemporary Series of 400 Bronchial Anastomoses from a Single Center*. *Journal of Clinical Medicine*, 2023, 12(9), 3061.

Clasificación Journal Citation Report (JCR)

Impact factor: 3.9

Cuartil (2023): Q2 (58/169)

### **iii. Resumen de la tesis**

**Introducción:** En la actualidad, el trasplante de pulmón se ha convertido en una alternativa terapéutica eficaz para pacientes con enfermedades respiratorias avanzadas. Dado que las complicaciones en la vía aérea son una fuente significativa de morbilidad y mortalidad post-trasplante, el estudio se enfoca en identificar y comprender mejor estos eventos para mejorar los resultados clínicos.

**Hipótesis:** Se plantea que a pesar de los avances en el trasplante pulmonar, el aumento del número de injertos trasplantados gracias a la liberación de criterios de aceptación de donantes y la creciente complejidad de muchos de ellos, la incidencia de complicaciones de la vía aérea no se ha visto incrementada en comparación con datos históricos.

**Objetivos:** El estudio busca analizar la incidencia de complicaciones en la vía aérea en pacientes trasplantados de pulmón, identificar los principales factores de riesgo asociados con estas complicaciones y evaluar cómo afectan la supervivencia de los pacientes trasplantados.

**Métodos:** Utilizando un diseño de estudio retrospectivo, se analizan los datos de pacientes trasplantados de pulmón en el Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba desde enero de 2007 hasta enero de 2019. Se emplean métodos estadísticos descriptivos y multivariantes para investigar la incidencia de complicaciones, identificar factores de riesgo y evaluar la supervivencia y mortalidad asociadas.

**Resultados Principales:** El estudio demuestra que, a pesar del incremento en número y complejidad de los trasplantes pulmonares efectuados en el Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba, España, la incidencia de complicaciones en la vía aérea se ha mantenido constante a lo largo de las últimas décadas, en concordancia con centros internacionales de trasplante pulmonar de referencia, y se confirma que la disfunción primaria del injerto y las infecciones respiratorias son factores de riesgo clave. Además, se ha demostrado que, a pesar de la presencia de estas complicaciones, el manejo clínico adecuado ha permitido que no impacten negativamente en la supervivencia general de los pacientes.

**Conclusiones:** Se concluye que un manejo clínico efectivo de las complicaciones en la vía aérea tras el trasplante pulmonar puede mitigar el impacto en la supervivencia de los pacientes trasplantados. El rechazo crónico, las infecciones y la edad avanzada del receptor se destacan como factores críticos para la supervivencia post-trasplante, enfatizando la necesidad de estrategias clínicas personalizadas para mejorar los resultados a largo plazo.

# **I. INTRODUCCIÓN**

# 1. INTRODUCCIÓN

En la actualidad, el trasplante de pulmón se ha convertido en una alternativa terapéutica eficaz para pacientes con enfermedades respiratorias avanzadas. Su consolidación como procedimiento rutinario ha sido el resultado de una ardua investigación y experimentación llevada a cabo durante décadas. A pesar de que el primer trasplante de pulmón humano se realizó en un momento similar al de otros trasplantes de órganos sólidos, su evolución ha sido más lenta que la de otros procedimientos debido a la complejidad técnica que involucra la correcta cicatrización de la anastomosis bronquial, la alta inmunogenicidad del pulmón y el riesgo significativo de infecciones pulmonares en el postoperatorio (1)

## 1.1. Historia del trasplante pulmonar

En 1963, después de siete años de investigación experimental en animales, Hardy y Webb de la Universidad de Mississippi obtuvieron permiso para llevar a cabo el primer trasplante de pulmón humano en un paciente con carcinoma bronquial izquierdo. La operación fue un éxito y el nuevo pulmón funcionó correctamente durante 18 días antes de que el paciente muriera por fallo renal e infección. En la autopsia, se encontró que el pulmón trasplantado estaba bien ventilado y no presentaba signos de rechazo, aunque se observó una pequeña anomalía en la membrana del bronquio que había sido sellada por la inflamación de los tejidos circundantes. Este fue el primer trasplante de pulmón no latente en ser realizado con éxito (1,2). Durante la década de los 70, otros intentos de trasplante pulmonar arrojaron resultados poco alentadores. Fue en 1978 cuando un equipo de Toronto obtuvo el éxito esperado al realizar un trasplante de pulmón derecho en un joven afectado por quemaduras respiratorias tras un incendio. Este logro se debió en gran medida a la adecuada provisión arterial del bronquio trasplantado logrando la prevención de la necrosis y la disrupción bronquial (3)

El equipo médico de Toronto optó por investigar las causas subyacentes de la dehiscencia en la anastomosis bronquial en los trasplantes pulmonares antes de

proceder con futuras intervenciones. Tres factores fueron considerados: rechazo, isquemia y fármacos inmunosupresores. Se realizaron experimentos en animales para dilucidar la posible relación entre estos factores y la disrupción bronquial. Se demostró que la administración de prednisona impedía la correcta cicatrización bronquial, mientras que se encontró que la interposición del omento mayor podía prevenir la isquemia que se produce alrededor de la anastomosis bronquial. Así pues, por medio de la introducción de la ciclosporina y la protección de la anastomosis bronquial con el omento, se pudo evitar con éxito la aparición de complicaciones en los siguientes trasplantes pulmonares realizados. (4–7)

## 1.2. El trasplante pulmonar en la actualidad

Cada año se realizan, a nivel mundial, más de 4000 trasplantes de pulmón en adultos según el Registro de la Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón (ISHLT) (8); aunque se asume que el número real es mayor debido a que no todos los centros de trasplantes están registrados en el ISHLT.

Las principales indicaciones para el trasplante pulmonar siguen siendo la neumonía intersticial idiopática (NII, 32,4%), la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC, 26,1%) y la fibrosis quística (FQ) (13,1%) (8). La supervivencia después de un trasplante ha mejorado debido a mejoras en la selección de donantes, preservación de órganos, manejo perioperatorio y manejo de complicaciones postoperatorias. Además, diremos que la supervivencia varía según la enfermedad subyacente, siendo la mayor en los casos de fibrosis quística y la más baja para la neumonía intersticial idiopática y el retrasplante. El último informe de la Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN), con datos de 69,200 trasplantes de pulmón en adultos, arroja tasas de supervivencia global de 85% al primer año, 68% a los tres años y 55% a los cinco años (9,10)

### 1.3. Selección de pacientes candidatos a trasplante pulmonar.

#### 1.3.1. Indicaciones generales y específicas según la patología de base.

La Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón (ISHLT) (11) ha desarrollado criterios generales para la selección de potenciales receptores, que incluyen:

- i. Un riesgo de fallecer por enfermedad pulmonar en los próximos 2 años superior al 50% si no se realiza un trasplante de pulmón.
- ii. Una alta probabilidad (>80%) de sobrevivir al menos 90 días después del trasplante de pulmón.
- iii. Una alta probabilidad (>80%) de supervivencia a 5 años después del trasplante, desde una perspectiva médica general, siempre y cuando el injerto tenga una función adecuada.

Además de estos criterios generales, también se utilizan criterios específicos de cada enfermedad para evaluar la carga de enfermedad de los pacientes y determinar la necesidad de un trasplante de pulmón. A continuación, pasaremos a describirlos:

- *Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)* progresiva pese al abandono del tabaco, la optimización de medicamentos, la rehabilitación pulmonar y la oxigenoterapia suplementaria, con un índice BODE > 5-6; PaCO<sub>2</sub> > 50 mmHg (6,6 kPa) y / o PaO<sub>2</sub> <60 mmHg (8 kPa), o FEV1 <25% del predicho (12)
- *Enfermedad pulmonar intersticial (EPI):*
  - Evidencia radiológica o histológica de patología pulmonar intersticial y alguno de los siguientes: Capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) < 39 % predicho; o descenso de la capacidad vital forzada (CVF) ≥ 10 % durante un seguimiento de 6 meses; o descenso en la pulsioximetría < 88 % durante el test de la marcha de 6 minutos; o «Honeycombing» en TAC de alta resolución (fibrosis score >2).
  - *Neumonía intersticial no específica fibrosante (NSIP)* con y alguno de los siguientes: DLCO <35% o descenso de 10 % de la capacidad vital forzada (CVF).

- *Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)* asociada con enfermedad reumática, sarcoidosis o histiocitosis de células de Langerhans pulmonares y clase funcional III o IV de la Asociación del Corazón de Nueva York (NYHA) (es decir, síntomas con esfuerzo mínimo o limitación grave con síntomas en reposo) o deterioro respiratorio rápidamente progresivo. *EPI* con capacidad vital forzada (FVC) <80% predicha, capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) <40% predicha o la necesidad de oxígeno suplementario, en reposo o con esfuerzo.
- *Enfermedad vascular pulmonar* y clase funcional III o IV de la NYHA; durante la escalada de la terapia, por ejemplo, la incorporación de terapia intravenosa con prostaglandina.
- Los pacientes con *enfermedad veno-oclusiva pulmonar (PVOD)* o hemangiomatosis capilar pulmonar deben ser evaluados en el momento del diagnóstico.
- Pacientes con *fibrosis quística* con un FEV1 <30% predicho, un test de la marcha de seis minutos <400 metros, desarrollo de hipertensión pulmonar y / o hemoptisis potencialmente mortal a pesar de la embolización bronquial.

### 1.3.2. Contraindicaciones absolutas y relativas

Las directrices de consenso internacional para los criterios de exclusión absolutos y relativos en el trasplante de pulmón se detallan en la *Tabla 1*(11). Sin embargo, es crucial tener en cuenta que estos criterios son meramente orientativos. A medida que se adquiere más experiencia clínica en el trasplante de pulmón y se desarrollan nuevos tratamientos y técnicas terapéuticas mejoradas (tanto para el trasplante pulmonar como para el manejo comorbilidades), estos criterios se someten continuamente a pruebas y estableciéndose nuevos límites. Un ejemplo de ello es el enfoque dado ante la presencia de neoplasias pre-trasplante, en una época en la que cada vez son más las personas curadas de esta enfermedad y con escasas complicaciones a largo plazo del cáncer o del tratamiento recibido. Además, se cuestiona el valor de la edad como contraindicación para el trasplante en una sociedad en la que la longevidad y la salud en el largo plazo se han convertido en una realidad para muchas personas.

Dada la naturaleza cambiante de la medicina y salud, es crucial que se remita a evaluación pre-trasplante a todos los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión para trasplante pulmonar, para permitir una revisión detallada de las posibles contraindicaciones y evaluar el impacto real que éstas podrían tener en el logro de un resultado favorable tras el mismo.

---

### ***Criterios de exclusión absolutos***

---

1. Historial reciente de malignidad: Un intervalo libre de enfermedad mínimo de 2 años (idealmente 5 años) combinado con un bajo riesgo de recurrencia después de un trasplante de pulmón.
2. Disfunción significativa e incurable de otro sistema de órganos principal (por ejemplo, corazón, hígado, riñón o cerebro) a menos que se considere un trasplante combinado de órganos.
3. Enfermedad aterosclerótica no corregida con sospecha o confirmación de isquemia o disfunción de órganos terminales y/o enfermedad de las arterias coronarias que no se puede someter a revascularización.
4. Inestabilidad médica aguda, incluyendo, pero no limitado a, sepsis aguda, infarto de miocardio y fallo hepático.
5. Una diátesis hemorrágica no corregible.
6. Infección crónica con patógenos altamente virulentos y/o resistentes con mal control pre-trasplante.
7. Evidencia de infección activa por *Mycobacterium tuberculosis*.
8. Deformidad significativa de la pared torácica o de la columna vertebral que se espere que cause una restricción grave después del trasplante.
9. Obesidad de clase II o III (índice de masa corporal [IMC]  $\geq 35.0$  kg/m<sup>2</sup>).
10. No cumplimiento actual con la terapia médica o una historia de episodios repetidos o prolongados de no cumplimiento con la terapia médica que se perciben como un aumento del riesgo de no cumplimiento después del trasplante.
11. Condiciones psiquiátricas o psicológicas asociadas con la incapacidad para cooperar con el equipo médico/sanitario y/o adherirse a una terapia médica compleja.

12. Ausencia de un sistema de apoyo social adecuado o confiable.
13. Estado funcional severamente limitado con un pobre potencial de rehabilitación.
14. Abuso o dependencia de sustancias (por ejemplo, alcohol, tabaco, marihuana u otras sustancias ilícitas). Se debe requerir evidencia convincente de comportamientos de reducción de riesgos (por ejemplo, participación activa a largo plazo en terapia para el abuso y/o dependencia de sustancias) antes de ofrecer un trasplante de pulmón. La abstinencia continua debe ser verificada con pruebas seriadas de sangre y orina del tóxico en cuestión.

---

### ***Criterios de exclusión relativos***

---

1. Edad > 65 años y baja reserva fisiológica y/o otras contraindicaciones relativas.
2. Obesidad de clase I (IMC 30,0-34,9 kg/m<sup>2</sup>), especialmente obesidad troncular (central).
3. Malnutrición progresiva o grave.
4. Osteoporosis grave y sintomática
5. Cirugía torácica previa extensa con resección pulmonar.
6. Ventilación mecánica y/o soporte vital extracorpóreo (ECLS). Sin embargo, los candidatos cuidadosamente seleccionados sin otra disfunción orgánica aguda o crónica pueden ser trasplantados con éxito.
7. Colonización o infección con bacterias, hongos y ciertas cepas de micobacterias altamente resistentes o altamente virulentas (por ejemplo, infección crónica extrapulmonar que se espera que empeore después del trasplante).
8. Para pacientes infectados con *hepatitis B* y/o *C*, se puede considerar un trasplante de pulmón en pacientes sin signos clínicos, radiológicos o bioquímicos significativos de cirrosis o hipertensión portal y que estén estables con la terapia adecuada. El trasplante de pulmón en candidatos con *hepatitis B* y/o *C* debe realizarse en centros con unidades experimentadas en hepatología

9. Para pacientes infectados con el *virus de inmunodeficiencia humana (VIH)*, se puede considerar un trasplante de pulmón en aquellos con enfermedad controlada con ARN-VIH indetectable y cumplimiento en la terapia antirretroviral combinada. El trasplante de pulmón en candidatos VIH positivos debe realizarse en centros con experiencia en la atención de pacientes VIH positivos.
10. Infección con *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia gladioli* y *Mycobacterium abscesses multiresistente*. Para que se considere que los pacientes con estas infecciones son candidatos adecuados para el trasplante, deben ser evaluados por centros con experiencia significativa en el manejo de estas infecciones en el entorno del trasplante, y los pacientes deben ser conscientes del mayor riesgo de trasplante debido a estas infecciones.
11. Carga de enfermedad aterosclerótica suficiente para poner al candidato en riesgo de enfermedad de los órganos después del trasplante de pulmón. En cuanto a la enfermedad coronaria, algunos pacientes serán candidatos para intervención coronaria percutánea o injerto de derivación de la arteria coronaria (CABG) preoperatoriamente o, en algunos casos, trasplante de pulmón combinado y CABG.
12. Otras afecciones médicas que no han resultado en daño de órganos en estadio terminal, como diabetes mellitus, hipertensión sistémica, epilepsia, obstrucción venosa central, enfermedad de úlcera péptica o reflujo gastroesofágico, deben tratarse de manera óptima antes del trasplante.
13. Cirugía torácica previa extensa con resección pulmonar.

Tabla 1. Criterios de exclusión absolutos y relativos del trasplante pulmonar. Versión adaptada del documento de consenso de selección de candidatos a trasplante pulmonar de Weill D et al. (11).

#### 1.4. Selección del receptor pulmonar

La selección del receptor pulmonar, considerando el tipo de injerto y las ofertas de donantes, es un papel esencial en el proceso de trasplante. La elección del receptor se basa en consideraciones específicas del donante, incluyendo el grupo sanguíneo, la edad y el tamaño. Una vez determinado el tipo óptimo de receptor,

la decisión final recae en la distribución establecida por cada centro o país, ya sea por orden de llegada, criterios de distribución como el LAS (*Lung Allocation Score*), o la existencia de algún paciente con prioridad nacional.

### **Grupo sanguíneo**

A lo largo de la historia, la tipificación sanguínea ha desempeñado un papel crucial en la selección de donantes y receptores. Tradicionalmente, la compatibilidad ABO ha demostrado prevenir la destrucción de glóbulos rojos debido a la reacción inmunitaria del donante, así como evitar la hemólisis y el rechazo del trasplante. Aunque hoy en día, se aconseja el emparejamiento donante-receptor con grupos ABO idénticos, no está claro en qué medida dicha compatibilidad idéntica de tipo ABO contribuye a la supervivencia en comparación con el emparejamiento donante-receptor compatible de ABO (13–15).

Por otro lado, no se recomienda el trasplante de pulmón entre grupos ABO incompatibles, debido al riesgo de rechazo hiperagudo, sin embargo, mencionar que han sido reportados casos trasplantados con éxitos por error, y que además, existen líneas de investigación involucradas en el desarrollo de técnicas de desensibilización ABO, que incluyen la eliminación de anticuerpos ABO circulantes mediante plasmaféresis o inmunoadsorción, e inmunomodulación mediante administración de inmunoglobulinas o depleción de células B mediante rituximab previo al trasplante (16).

### **Edad**

La práctica del trasplante pulmonar ha evolucionado desde considerar la edad superior a 65 años del receptor, como una contraindicación absoluta, a una relativa, y la edad de los donantes mayores de 55 años ya no se trata de una contraindicación absoluta (17).

### **Tamaño**

La coincidencia de tamaño es un componente esencial en la selección de donantes. Aunque se han propuesto varios criterios de coincidencia de tamaño, la capacidad

pulmonar total prevista (pTLC), que se calcula utilizando el sexo y la altura, es el criterio más utilizado (18–20) .

Para hombres:  $pTLC=7,99 \times \text{altura (m)} - 7,08$

Para mujeres:  $pTLC=6,60 \times \text{altura (m)} - 5,79$

Un pTLC del donante entre el 75% y el 125% del pTLC del receptor se considera aceptable y no causa efectos clínicos o funcionales adversos (21,22).

### **Tiempos de isquemia**

Además, se deben considerar el tiempo de isquemia, la distancia geográfica y el transporte en la selección del donante. El tiempo de isquemia del injerto pulmonar se define como el tiempo transcurrido entre el clamplaje aórtico realizada durante la cirugía de extracción del órgano, y la reperusión del injerto pulmonar durante la cirugía de trasplante (23). Esto generalmente depende del tiempo de viaje desde el hospital de obtención hasta el hospital de trasplante. Se considera seguro para el trasplante pulmonar un tiempo de isquemia inferior a 6 horas. Sin embargo, recientes informes de la ISHLT muestran que los tiempos medios de isquemia del aloinjerto han aumentado constantemente. De hecho, el tiempo de isquemia excedió las 6 horas hasta en un tercio de los trasplantes, y aun así, estos trasplantes mostraron resultados a largo plazo satisfactorios (23–25).

## **1.5. Selección de donantes**

Existen tres tipos de potenciales donantes pulmonares:

- Donantes en muerte cerebral.
- Donantes tras parada cardiaca o donantes en asistolia. (*Tabla 2*) (26–29)
- Donantes vivos (no utilizados actualmente)

Actualmente, la gran mayoría de los pulmones para trasplante provienen de donantes en muerte encefálica, bien de causa traumática o, más frecuentemente, secundaria a hemorragia cerebral. El registro de la ONT, computó que del total

de trasplantes pulmonares de 2022 (N=415), el 63% correspondía a donantes en muerte encefálica, 32% a pulmones de donantes es asistolia controlado (Mastricht III) y 4,5% de donantes tras eutanasia (Maastrich V)

Donante en asistolia NO CONTROLADA:		
I.	Fallecimiento en un entorno extrahospitalario.	1A. Muerte cardiocirculatoria fuera del hospital sin testigos. Totalmente no controlada. 1B. Muerte cardiocirculatoria fuera del hospital con testigos e intento de reanimación rápida. No controlada.
II.	Intento de reanimación sin éxito.	2A. Muerte cardiocirculatoria inesperada en la UCI. No controlada. 2B. Muerte cardiocirculatoria inesperada en el hospital (sala de emergencias o sala común), con testigos e intento de reanimación rápida. No controlada.
III.	Esperando el paro cardíaco.	3A. Muerte cardiocirculatoria esperada en la UCI. Controlada. 3B. Muerte cardiocirculatoria esperada en el quirófano (fase de retiro >30 minutos). Controlada. 3C. Muerte cardiocirculatoria esperada en el quirófano (fase de retiro <30 minutos). (Altamente) controlada.
Donante en asistolia CONTROLADA:		
IV.	Paro cardíaco mientras se está en estado de muerte cerebral.	4A. Paro cardiocirculatorio inesperado en un donante en muerte cerebral (en la UCI). No controlado. 4B. Paro cardiocirculatorio esperado en un donante en muerte cerebral (en el quirófano o UCI). (Altamente) controlado.
V.	Eutanasia.	5A. Muerte cardiocirculatoria asistida médicamente en la UCI o sala común. Controlada. 5B. Muerte cardiocirculatoria asistida médicamente en el quirófano. Altamente controlada.

Tabla 2. Clasificación modificada de donantes en asistolia (Detry, 2012) (30)

### 1.6. Ampliación del pool de donantes

Sólo un 10-20% de los donantes multiorgánicos terminan siendo donantes de pulmón. Esto es debido a que los pulmones de donantes en muerte cerebral son frágiles y más sensibles a situaciones traumáticas, comparados con otros órganos, y pueden resultar dañados antes y después de la muerte encefálica, ya sea por

trauma directo, maniobras de reanimación, edema neurogénico, broncoaspiración y neumonía o barotrauma secundario a la ventilación mecánica (31)

Diremos pues que uno de los factores limitantes en el progreso del trasplante pulmonar es la escasez de donantes. Además, esta escasez impacta negativamente en los tiempos en lista de espera de los receptores, repercutiendo sobre su mortalidad. Solo el 70% de los pacientes son trasplantados después de primer año de haber sido incluidos en la lista (32). Los enfoques para aumentar el número de donantes incluyen:

- **Ampliación de criterios de validez de donantes multiorgánicos (33–35).**: Durante la década inicial del éxito del trasplante pulmonar en los años ochenta, se establecieron criterios de selección conservadores y rigurosos para los donantes. Estos criterios, conocidos como criterios estándar o del donante “ideal”, se describen a continuación: Edad <55 años, compatibilidad idéntica de grupo sanguíneo, radiografía de tórax clara, presión parcial de oxígeno >300 mmHg con una fracción inspirada de oxígeno de 1.0 ( $P_{aO_2}/F_{iO_2} > 300$  mmHg) y una presión positiva al final de la espiración de 5 cmH<sub>2</sub>O, antecedentes de tabaquismo <20 paquetes-año, ausencia de traumatismo de tórax, ausencia de cirugía cardiopulmonar previa, ausencia de evidencia de broncoaspiración, lavado broncoalveolar y cultivos sanguíneos estériles y ausencia de secreciones purulentas en la broncoscopia.

Sin embargo, tener criterios tan estrictos a la hora de seleccionar los pulmones de los donantes conlleva un tiempo en lista de espera más prolongado y aumentando así la mortalidad en la misma. A medida que ha avanzado la experiencia clínica y se han logrado avances en la atención tras el trasplante, los criterios de validez de pulmones de donantes se han visto ampliados, surgiendo el concepto de “ampliación del pool de donantes” o “donantes de criterios extendidos”. Estudios actuales informan que más de la mitad de los pulmones trasplantados provienen de donantes con criterios extendidos, con resultados igual de favorables (36)

- **Identificación de más donantes en asistolia:** La donación en asistolia, presenta desafíos éticos, legales y profesionales; sin embargo, la comunidad de trasplantes está haciendo esfuerzos para abordar esto y aumentar la cantidad de donantes en asistolia. Actualmente, se estima que entre el 15-20% de los donantes provienen de la donación en asistolia controlada (Maastrich III) y se prevee que fomentar este tipo de donación puede que aumente el pool de donantes pulmonares óptimos en un 20% y hasta en un 50% el pool de donantes subóptimos (37) .

Solo unos pocos centros de España, Italia y Canadá llevan a cabo la llamada donación en asistolia no controlada (Maastrich I-II); a diferencia de la asistolia controlada, la no controlada supone un mayor desafío ético, legal y médico, sobre todo por la limitación temporal que conlleva el rápido deterioro del órgano en el transcurso temporal de la toma de decisiones familiares y médicas.

- **Perfusión pulmonar *ex vivo***(38–40) : La preservación pulmonar *ex vivo*, es una estrategia que permite la potencial recuperación de órganos que en condiciones normales serían rechazados como donantes pulmonares, porque que tras un periodo de optimización, y constante reevaluación pueden llegar a convertirse en pulmones válidos para el trasplante pulmonar. El sistema *ex vivo* permite hacer funcionar los pulmones fuera del cuerpo humano en condiciones fisiológicas (con circulación y ventilación, a 37°C de temperatura y con un metabolismo normal), como si ya estuvieran implantados en el receptor del trasplante, a la vez que son perfundidos – al conectarlos a un circuito extracorpóreo- con una solución específicamente diseñada para este procedimiento llamada solución de Steen®. Esta solución contiene tanto glucosa como albúmina y polímeros (Dextrano -40) que le confieren un alto poder oncótico a la vez que secuestro de tóxicos y demás radicales libres. La solución se infunde a través de la arteria pulmonar con unas presiones parciales similares a las de la sangre venosa. Los pulmones, a su vez, están intubados y se ventilan con “ventilación protectora” (PEEP 5, FiO<sub>2</sub> 1) con un respirador convencional. Durante la perfusión desarrollan su función de intercambio con normalidad y devuelven una solución oxigenada a través de las venas

pulmonares. El sistema se completa con un sistema de sensores que miden diferentes parámetros (presiones parciales de gases en las líneas de entrada y salida, pH, temperatura, flujos, resistencias, parámetros respiratorios...) que permiten cuantificar la función pulmonar en tiempo real y durante un periodo de tiempo prolongado de hasta 12 horas. De esta forma, se consiguen optimizar pulmones que hasta el momento eran considerados no válidos para el trasplante. Diferentes estudios han demostrado la eficacia y seguridad del procedimiento.

## **1.7. Descripción de los tipos de donación pulmonar**

A continuación, pasaremos a comentar las características y los diferentes tipos de donaciones:

### **1.7.1. Donación en muerte encefálica (DME)**

Los criterios específicos de donación pulmonar se analizan una vez descartadas las contraindicaciones generales para la donación en muerte encefálica (ME). Las pruebas complementarias necesarias para la validación del potencial donante se realizarán tras haber recibido un tratamiento óptimo en la Unidad de Cuidados Intensivos durante al menos 2-3 horas. La siguiente figura adaptada al documento de consenso de la ISHLT (6), muestra el algoritmo de manejo del donante multiorgánico desde el punto de vista cardiopulmonar (Fig. 2).

El proceso de extracción pulmonar involucra un equipo compuesto por uno o dos cirujanos torácicos, así como una enfermera especializada en extracción pulmonar. Esta enfermera es responsable de múltiples tareas esenciales, incluyendo la preparación y entrega de instrumental quirúrgico, la recolección de muestras de sangre y tejido del donante, y la organización de la perfusión de Alprostadil® y Perfadex®, asegurando un flujo adecuado. Además, la enfermera actúa como enlace entre el cirujano, el coordinador de trasplante, y el centro implantador, prepara el transporte de los pulmones y asiste en la recolección de material. El instrumental

quirúrgico necesario para la extracción pulmonar es extenso, incluyendo sierras, separadores, ceras de hueso, sedas para suturar el pericardio, ligaduras, y cintas, entre otros. Se utiliza un complejo sistema de perfusión pulmonar, que incluye Perfadexplus® para perfusión anterógrada y retrograda, así como Alprostadil®. Además, se emplean cánulas específicas para la arteria pulmonar y un sistema de perfusión en "Y".

La broncoscopia es un paso crítico para evaluar la anatomía bronquial, identificar cuerpos extraños y examinar las secreciones, que pueden indicar problemas como traumatismos craneales o infecciones. La técnica quirúrgica implica una esternotomía media extendida hasta el pubis para la extracción de órganos abdominales, con una meticulosa disección subcutánea y apertura del pericardio.

Después de abrir el pericardio, se realiza una inspección preliminar y disección para evaluar la validez del corazón y los pulmones, prestando atención a posibles contusiones, fracturas, laceraciones, neumonías, o presencia de contenido gástrico. Los pulmones se inspeccionan individualmente, y se evalúan su color y movilidad. Se comunican los tiempos y eventos importantes entre los equipos de extracción y con el equipo implantador, desde la llegada al hospital donante hasta la salida hacia el hospital receptor.

La canulación y perfusión son pasos cruciales en los que se prepara el sistema de perfusión pulmonar y se coordina la heparinización del donante. Se toman precauciones especiales para la distribución uniforme de la solución de preservación a través de la arteria pulmonar y para la protección del corazón y pulmones con hielo.

Finalmente, la secuencia de extracción cardíaca y pulmonar se realiza en un orden específico para evitar daños y asegurar la viabilidad del injerto. La perfusión pulmonar retrograda se lleva a cabo después de la extracción cardíaca, seguida del empaquetamiento y transporte del bloque bipulmonar en condiciones estériles y refrigeradas. La técnica detallada asegura la integridad y viabilidad de los pulmones para su uso en trasplante, con cada paso meticulosamente planificado y ejecutado para maximizar las posibilidades de éxito en el trasplante pulmonar.

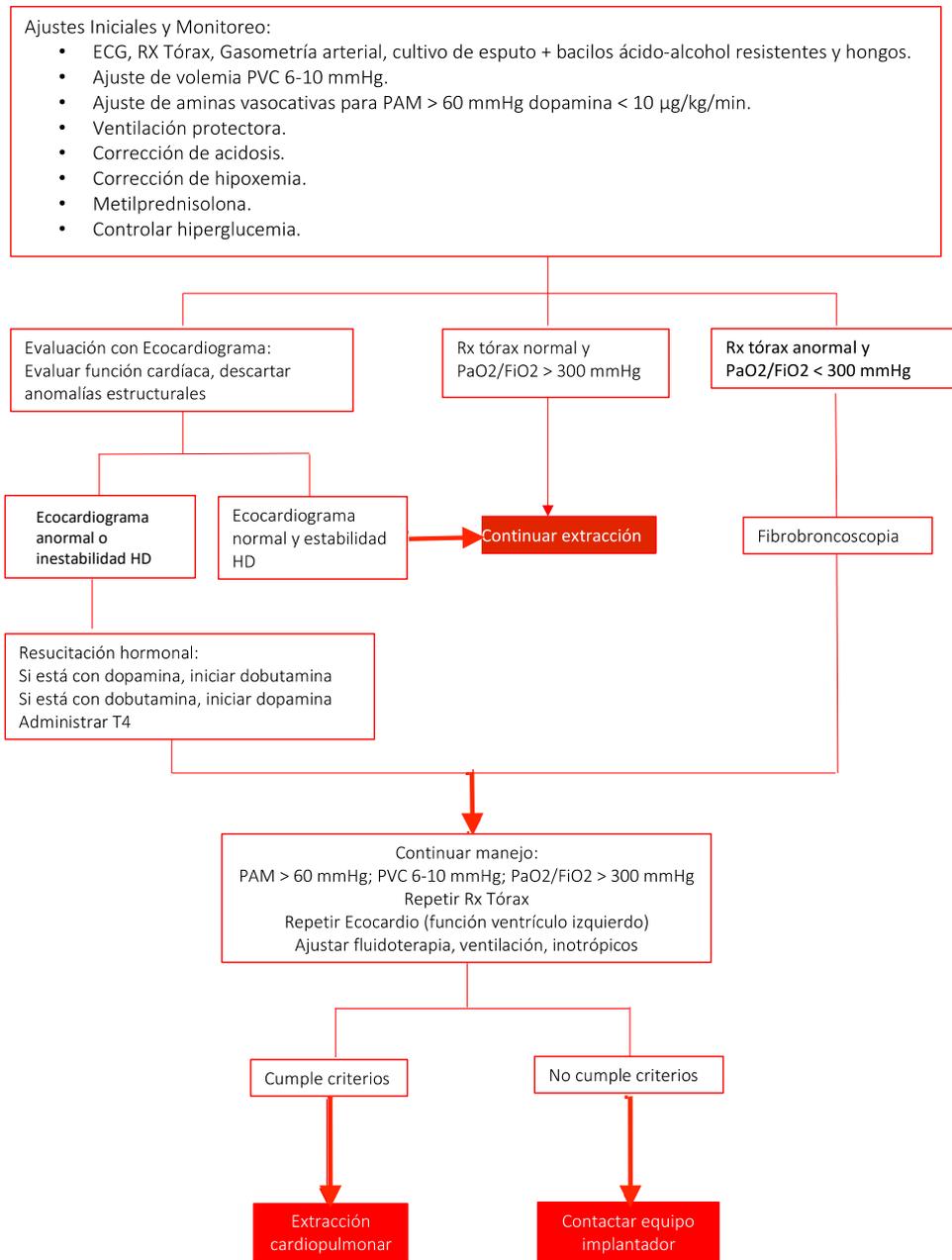


Figura 1. Algoritmo para el manejo del donante multiorgánico. figura adaptada al documento de consenso de la ISHLT (41)

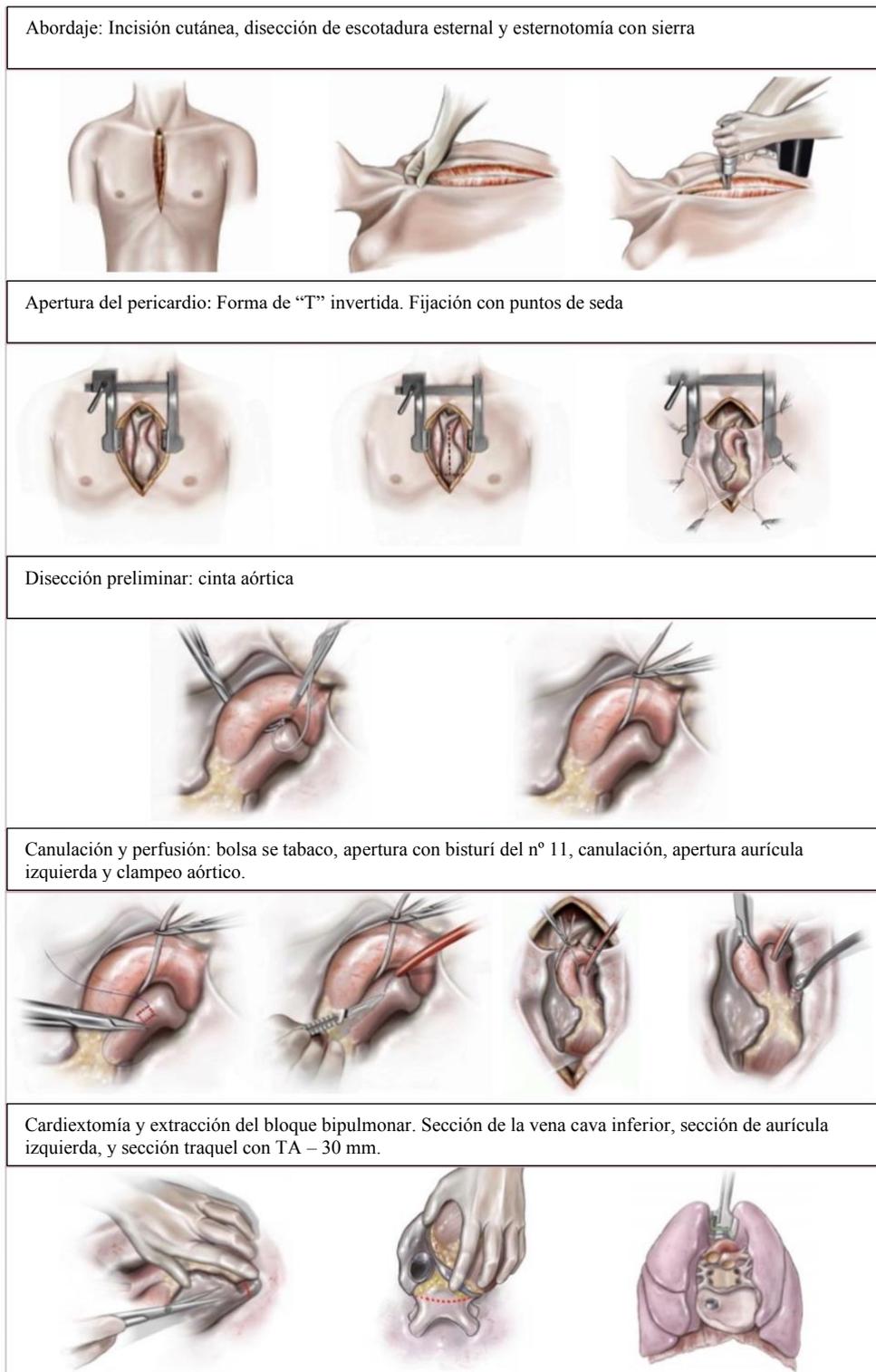


Figura 2. Fases de la técnica quirúrgica aplicada a la extracción cardiopulmonar. Con el permiso del autor de las ilustraciones, Alejandro García-Pérez.

### **1.7.2. Donación en asistolia controlada (DAC)**

#### Selección del potencial donante pulmonar

La selección de donantes pulmonares en asistolia controlada requiere no tener contraindicaciones para la donación y preferentemente ser menor de 65 años. En cuanto a los tiempos de isquemia, se establecen tres puntos clave: el tiempo agónico debe ser menor de 120 minutos, que es el periodo desde que se retira el soporte vital hasta que ocurre la asistolia. El tiempo de isquemia caliente funcional o verdadera debe ser inferior a 60 minutos, iniciándose desde el momento en que la presión arterial sistólica (PAS) cae por debajo de los 60 mmHg hasta que comienza la perfusión de la solución de preservación a través de la arteria pulmonar. Por último, el tiempo total de isquemia caliente no debe exceder los 90 minutos, contados desde la retirada del soporte vital hasta el inicio de la perfusión preservativa. Aunque estos criterios guían la evaluación, el equipo de trasplante es quien considera cada caso individualmente para determinar la viabilidad del trasplante pulmonar.

#### Mantenimiento y manejo intraoperatorio.

El mantenimiento previo a la retirada del soporte vital en donantes de órganos implica procedimientos diagnósticos y terapéuticos que buscan preservar la función pulmonar, permitiendo cierta ventilación espontánea y reduciendo el riesgo de edema pulmonar neurogénico, en contraste con los donantes en muerte encefálica. Durante la retirada del soporte vital, que se realiza en el quirófano, se minimizan los tiempos de isquemia post-mortem. Si la asistolia no ocurre dentro de las dos horas, el paciente se retorna a la UCI. El procedimiento en quirófano incluye la preparación estándar y la desconexión de soporte mecánico, seguida de la verificación del fallecimiento después de un periodo de observación sin contacto.

En cuenta a la técnica quirúrgica, procederemos a enumerar los 3 tipos de extracciones que se pueden llevar a cabo:

- La técnica de extracción super-rápida toraco-abdominal que permite la obtención de órganos mediante una esternotomía media seguida de la reiniciación de la ventilación mecánica y procedimientos para optimizar la oxigenación pulmonar.
- La extracción super-rápida torácica con perfusión regional normotérmica (PRN), que se realiza canulando arterias y venas femorales y empleando ECMO para mantener la circulación durante el proceso de agonía.

## 1.8. Procedimiento quirúrgico

Los trasplantes pulmonares pueden ser: *unipulmonares*, en el que se trasplanta el pulmón derecho o izquierdo al receptor mientras que el pulmón nativo permanece en su localización original; *bipulmonares*, en el cual ambos pulmones son objeto de trasplante, de forma secuencial. Este último procedimiento es más complejo, requiere un mayor tiempo en el quirófano, y, aunque presenta una mayor morbilidad perioperatoria, presentan mayor supervivencia a largo plazo. La elección entre realizar un trasplante de uno o ambos pulmones se fundamenta en la indicación del trasplante, los factores específicos del receptor y la disponibilidad de órganos.

Diversos procedimientos quirúrgicos han emergido como alternativas viables en situaciones específicas. Entre ellos, la reducción no anatómica del volumen del injerto, que se utiliza especialmente en receptores con cavidades torácicas de dimensiones reducidas. Asimismo, la reducción anatómica se emplea para implantar el lóbulo superior o inferior en cada hemitórax (trasplante lobar bilateral), siendo esta técnica aplicada cuando existe una significativa discrepancia de tamaño entre donante y receptor. Un procedimiento innovador es el trasplante pulmonar en "*split*", utilizado como injerto del pulmón izquierdo en trasplantes pulmonares lobares bilaterales. Esto posibilita la implantación del pulmón izquierdo de un donante de gran tamaño en un receptor más pequeño (pacientes pediátricos por lo general), colocando el lóbulo superior izquierdo en el hemitórax derecho y el lóbulo inferior izquierdo en el hemitórax izquierdo. El trasplante pulmonar combinado corazón-pulmón se reserva para situaciones en las que la enfermedad pulmonar terminal coexiste con una enfermedad cardíaca

irreversible, frecuentemente asociada con disfunción severa del ventrículo derecho.

### **1.8.1. Cirugía de banco**

La cirugía de banco es un procedimiento crucial que se realiza en paralelo al inicio de la neumonectomía. Esta técnica tiene como finalidad preparar adecuadamente el injerto pulmonar para el implante. El proceso comienza con la resección de estructuras sobrantes del injerto, como la grasa o pericardio. Es fundamental recortar el bronquio principal del injerto hasta dejar solo un cartílago bronquial proximal a la bifurcación del lóbulo superior. Este recorte es clave a la hora de prevenir complicaciones en la cicatrización de la anastomosis bronquial.

Además, se debe preparar la arteria del injerto de manera que no quede demasiado larga, para evitar posibles obstrucciones por acodamiento o "*kinking*".

Una vez finalizada la cirugía de banco, es esencial mantener el órgano en un entorno frío y estéril hasta su implante. Ésto se logra colocando el injerto en gasas frías, entre hielo picado. Estos cuidados aseguran la viabilidad del órgano hasta el momento del implante en el receptor.

### **1.8.2. Procedimiento**

El trasplante pulmonar comienza con la entrada del paciente receptor en el área quirúrgica, momento que generalmente coincide con la confirmación de la validez de los órganos del donante. El posicionamiento del paciente en la mesa de quirófano depende del abordaje quirúrgico seleccionado, el cual a su vez se determina por el tipo de trasplante y la necesidad de circulación extracorpórea y/o ECMO. En los casos de toracotomía posterolateral, el paciente se coloca en decúbito lateral contralateral, apoyado sobre una almohada a la altura del 5º espacio intercostal, con la mesa quirúrgica ligeramente flexionada. Para las toracotomías submamarias o *clamshell*, se utiliza el decúbito supino, con el paciente reposando sobre una almohada a la altura de las escápulas y con una extensión cervical moderada.

La cirugía prosigue con la disección de la arteria pulmonar y la comprobación de la ausencia del catéter *Swan-Ganz*, seguido por el clampaje temporal arterial para mejorar la respiración del paciente y verificar la tolerancia hemodinámica post-neumonectomía. En casos de hipertensión pulmonar o disfunción ventricular, se puede requerir soporte de CEC o ECMO. La neumonectomía se realiza con precaución para evitar dañar los nervios frénico y vago, y la sección de los pedículos vasculares se efectúa lo más distal posible al mediastino. Para la preparación bronquial, es crucial mantener una buena vascularización en la anastomosis. Se corta el bronquio principal del receptor lo más proximal posibles a nivel del mediastino. La anastomosis bronquial, fundamental en el proceso, se hace con sutura reabsorbible, preferiblemente monofilamento. Se emplean diversas técnicas para garantizar la eficacia de la anastomosis, teniendo en cuenta la diferencia en los diámetros de los bronquios.

La anastomosis arterial y auricular también son clave. Se coloca un clamp en la arteria pulmonar del receptor y se realiza una anastomosis término-terminal con sutura no reabsorbible. Similarmente, en la anastomosis auricular se posiciona el clamp con cuidado, con el fin de evitar complicaciones hemodinámicas (frecuentes en este proceso).

Finalmente, se lleva a cabo una reperfusión bifásica del injerto, esencial para evitar embolias gaseosas y edema de reperfusión. Esta etapa incluye la administración de corticoides y una apertura cuidadosa de los clamps vasculares para asegurar una reperfusión eficaz y segura. En pacientes con circulación extracorpórea, el procedimiento de reperfusión se adapta a las necesidades específicas del circuito de baja presión.

### **1.8.3. Circulación extracorpórea y ECMO**

La circulación extracorpórea (CEC) ha sido tradicionalmente el método preferido en cirugías que requieren reparación cardíaca, como el cierre de defectos septales, o en casos de hipertensión pulmonar (HAP). Esta técnica ofrece múltiples beneficios como la oxigenación y descarboxilación de la sangre, estabilidad hemodinámica, y control durante la reperfusión. Además, facilita la técnica del trasplante, al vaciar el corazón. A pesar de

su versatilidad, la CEC ha estado asociada con varias complicaciones, incluyendo sangrado intraoperatorio con necesidad de múltiples transfusiones, fracaso renal agudo, disfunción primaria del injerto (DPI) y, en algunos casos, mayor mortalidad intrahospitalaria..

En respuesta a estas complicaciones, se ha incrementado el uso de la ECMO (oxigenación por membrana extracorpórea). La ECMO, con su circuito más simplificado y miniaturizado, requiere menos heparina y en algunos casos se puede prescindir de ella, lo que reduce significativamente el sangrado y la necesidad de transfusiones. Este menor recambio sanguíneo podría explicar la reducción en la incidencia de DPI. Además, la ECMO tiene una superficie artificial de oxigenación más pequeña que la CEC, lo que resulta en una menor liberación de mediadores proinflamatorios.

### **1.9. Tratamiento tras el trasplante pulmonar**

El tratamiento médico post-trasplante tiene como objetivo mantener un equilibrio entre una baja respuesta inmune, que evite el rechazo del injerto y una inmunidad suficiente para evitar las infecciones, todo ello, con el menor número posible de efectos secundarios. El tratamiento de un paciente trasplantado, en situación estable, se apoya en tres pilares:

1) Terapia inmunosupresora: Se basa en la combinación de fármacos que bloqueen la activación de linfocitos T CD4 y la producción de IL-2. Estos fármacos según su mecanismo de acción se clasifican en: 1) calcineurínicos; 2) antimetabolitos; 3) antiproliferativos o mTOR; 4) anticuerpos antilinfocitarios (policlonales o monoclonales); y 5) esteroides.

2) Terapia inmunosupresora de inducción: Consiste en la administración de un potente fármaco dirigido frente a los linfocitos T, en los primeros días del trasplante, cuando el riesgo del rechazo es máximo y hasta que el resto de inmunosupresores de mantenimiento consigan su estabilidad. En nuestro caso: Terapia de inducción con interleucina-2 (IL-2) [Basiliximab®, Novartis, Basilea, Suiza]

3) Profilaxis infecciosa: incluye los fármacos necesarios para evitar o postponer el desarrollo de las infecciones más frecuentes, tanto bacterianas, cómo víricas y fúngica. (42,43).

Además, para mitigar la toxicidad asociada con el uso de inmunosupresores y profilaxis antiinfecciosas, es esencial incorporar en su tratamiento habitual fármacos adicionales. Los inhibidores de la bomba de protones (IBPs) son recomendados para prevenir el reflujo gastroesofágico inducido por los inmunosupresores. Además, se deben considerar suplementos de magnesio para neutralizar los efectos secundarios de los calcineurínicos y prevenir posibles crisis epilépticas. De igual importancia son los suplementos de calcio, que ayudan a evitar la osteoporosis que puede ser consecuencia del uso prolongado de corticoides. Estas medidas preventivas son fundamentales para proteger la salud y mejorar la calidad de vida de los receptores de trasplante pulmonar.

## 1.10. Complicaciones postrasplante

Las clasificaremos en dos grandes grupos: (i) complicaciones quirúrgicas, y (ii) complicaciones médicas.

### 1.10.1. Complicaciones quirúrgicas

- i. **Complicaciones en la vía aérea del injerto:** Las complicaciones de la vía aérea suponen una de las principales causas de morbilidad tras el trasplante de pulmón y su incidencia varía entre el 2 y el 18 % (44–51) . Durante los últimos años han habido ciertas mejoras en la técnica del trasplante pulmonar que han hecho que disminuya su incidencia, como son la selección y mejor emparejamiento de donante y receptor, nuevas técnicas de preservación pulmonar, la optimización de la técnica quirúrgica y unos mejores cuidados postoperatorios. Aún así, hay varios factores predisponentes que pueden favorecer su aparición, cuyo estudio será objetivo de la presente tesis.

La etiología de las complicaciones de las vías respiratorias después de un trasplante de pulmón se atribuye principalmente a la isquemia bronquial

del donante. El suministro sanguíneo bronquial se deriva normalmente de las arterias pulmonares y bronquiales, que forman colaterales en el plexo submucoso de la vía aérea. Las arterias bronquiales provienen de la aorta descendente o de las arterias intercostales y atraviesan el hilio pulmonar adyacente al bronquio. Pequeñas ramas arteriolares penetran la porción muscular de la pared bronquial para formar un plexo submucoso con pequeñas divisiones del lecho arterial pulmonar. Las arterias bronquiales suelen ser seccionadas en el momento de la extracción pulmonar. Por lo tanto, las vías aéreas del injerto dependen en un primer momento, del flujo retrógrado del sistema arterial pulmonar de baja presión y pobremente oxigenado. La revascularización de la vía aérea del donante por la circulación bronquial del receptor suele ocurrir en un período de 2 a 4 semanas. Hasta que ocurra la neovascularización, los factores que disminuyen el flujo sanguíneo pulmonar o aumentan la resistencia vascular pulmonar empeoran la isquemia bronquial del donante. Estos factores incluyen una mala preservación del injerto, lesión por isquemia-reperusión pulmonar, edema severo, rechazo, infección, inflamación y ventilación con presión positiva prolongada. De manera similar, una longitud excesiva del bronquio del donante agrava la isquemia en el nivel de la anastomosis.

La isquemia de la vía aérea del donante se manifiesta inicialmente con cambios en la mucosa. La isquemia progresiva puede llevar a la necrosis de la pared bronquial y, eventualmente, a la dehiscencia. Se cree que los cambios isquémicos tempranos contribuyen a la fibrosis, la formación de tejido de granulación y la integridad estructural comprometida de la vía aérea (21). Estos procesos tienen consecuencias a largo plazo que se manifiestan clínicamente como estenosis y malacia. Diremos pues que las complicaciones bronquiales derivadas de la isquemia de la vía aérea del donante están interrelacionadas y una complicación puede derivar en otra con el tiempo (52).

El diagnóstico se realiza con una fibrobroncoscopia flexible de rutina o siempre que se sospechen complicaciones a este nivel y el tratamiento va

a depender del tipo de lesión aunque se tiende a ser conservadores en lesiones leves.

Ningún sistema de clasificación de complicaciones bronquiales se utiliza de manera universal. Según el Consenso de la ISHLT de 2018 (53), se pueden dividir en 4 tipos: isquemia y necrosis, dehiscencia, estenosis y malacia. Además, existe una clasificación basada en la evaluación endoscópica de la complicación llamada MSD que describe el aspecto macroscópico (M) de la misma, la extensión o diámetro de la afectación (D) y el grado de dehiscencia de la sutura (S) (54).

- ii. **Complicaciones vasculares:** Las complicaciones vasculares surgen con una incidencia baja, en torno al 4%. Suelen ser consecuencia de problemas técnicos, en la propia cirugía, que disminuyen o anulan el flujo sanguíneo del pulmón trasplantado (55,56).
- iii. **Discrepancias de tamaño órgano donante-receptor (56):** La diferencia, no corregida en la intervención, del tamaño del órgano donante respecto de la cavidad del receptor puede generar complicaciones mecánicas serias. Atelectasias compresivas, retención de secreciones y sobreinfección en caso de pulmones grandes. Asimismo, pulmones excesivamente pequeños pueden originar hiperinsuflación con alteraciones hemodinámicas, intolerancia al ejercicio e hipertensión pulmonar. En el trasplante unipulmonar, en pacientes con enfisema, se produce una situación particular, ya que deben seleccionarse pulmones donantes de tamaño mayor que el correspondiente por sexo y edad, para compensar la hiperdistensión postoperatoria del pulmón nativo.
- iv. **Sangrado postquirúrgico:** La hemorragia postquirúrgica es una complicación habitual tras cualquier cirugía que, en el trasplante pulmonar, puede estar facilitada por la necesidad de CEC durante el implante y el tratamiento seguirá las normas de la cirugía torácica habitual. Considerando que siempre se realiza una hemostasia correcta, se debe ser especialmente cuidadoso en el trasplante bipulmonar en el espacio

posterior al hilio, que es una zona ganglionar muy vascularizada y difícil de revisar una vez realizada la sutura de las estructuras hiliares.

Otras complicaciones quirúrgicas incluyen: **derrame pleural, fuga aérea persistente, quilotórax, lesión del nervio frénico...**

### 1.10.2. Complicaciones médicas

- i. **Complicaciones infecciosas (del injerto pulmonar y/o del pulmón nativo)(57):** Las complicaciones infecciosas son una amenaza que está siempre presente en los pacientes trasplantados de pulmón, siendo una de las causas más importantes de mortalidad. Las razones de esta susceptibilidad del pulmón a la infección son varias: contacto directo y continuo con microorganismos del ambiente por inhalación, tratamiento inmunosupresor continuado, denervación del injerto causando alteraciones del reflejo tusígeno, drenaje linfático dañado, complicaciones en el lugar de la anastomosis bronquial, transmisión de la infección por parte de los pulmones del donante. También, puede ocurrir la posible infección del pulmón nativo residual en los pacientes trasplantados de un solo pulmón. Numerosos agentes patógenos de origen bacteriano, viral y fúngico aprovechan estos factores para causar enfermedades invasivas. Actualmente, las estrategias de prevención han reducido la incidencia y han cambiado el tiempo de aparición de infecciones causadas por diferentes microorganismos, fundamentalmente de tipo vírico y fúngico, después del trasplante pulmonar.  
En la práctica clínica, la neumonía de origen bacteriano es la infección invasiva más frecuente, con su mayor pico de incidencia después del primer mes post-trasplante(58). El microorganismo causante más frecuente es *Pseudomonas aeruginosa*, seguida por *Staphylococcus aureus*. Además, las infecciones bacterianas causantes de traqueobronquitis purulentas, bronquiectasias y neumonía reemergen como complicación tardía en pacientes que desarrollan disfunción crónica del injerto.

Por otro lado, las complicaciones infecciosas de origen vírico tienen como agente patógeno causante más común el citomegalovirus (CMV). Aun con medidas preventivas, en un tercio de los trasplantados pulmonares que tienen factores de riesgo para desarrollar una infección por CMV, esta va a aparecer durante los primeros 18 meses (59). Actualmente, este tipo de infecciones se están reduciendo debido a la implantación de regímenes profilácticos efectivos.

- ii. **Disfunción primaria del injerto (DPI):** La disfunción primaria del injerto (DPI) se define como un daño pulmonar agudo que aparece en las primeras 72 horas tras el trasplante y se manifiesta como hipoxemia y aparición de infiltrados alveolares en la radiografía de tórax debidos a la presencia de edema pulmonar. Afecta a alrededor de un 25 % de los pacientes, está relacionada con una elevada morbimortalidad precoz y, en su forma más severa, con la aparición a largo plazo de rechazo crónico. Además, no existe, a día de hoy, un tratamiento específico para ella (60).

Patogénesis: La base de la DPI es un daño isquemia-reperusión y una situación de estrés oxidativo con liberación de radicales libres de oxígeno que inducen un daño en el epitelio y el endotelio, con aumento de la permeabilidad capilar y daño alveolar que lleva a edema pulmonar. Esta lesión está mediada por macrófagos, neutrófilos y linfocitos en sus diferentes etapas. Hay distintos mecanismos que influyen en su aparición (mecánicos, inmunológicos e inflamatorios) y condiciones o factores de riesgo durante todo el proceso del trasplante que también se relacionan con el desarrollo de la misma.



*Figura 3:* DPI grado 3 a las 24h, con mejoría radiológica a las 48h y 72h.

Diagnóstico: En el año 2016, la ISHLT actualizó en su documento de consenso la definición de la DPI establecida en el año 2005 (61,62) (Tabla 2). En resumen, se definen 4 grados de DPI, del 0 al 3, en gravedad ascendente, basados en la presencia de infiltrados en la radiografía de tórax y un grado variable de hipoxemia medido con gasometrías diarias en distintos momentos tras el trasplante. Además, se incluyen en DPI grado 3 a los pacientes que precisan de una ECMO postoperatoria por hipoxemia. La presencia de DPI severa grado 3 a las 72 horas, es un predictor de desarrollo de disfunción crónica del injerto y mortalidad a largo plazo.

Para diagnosticar una DPI es necesario excluir otras causas que cursen con el mismo cuadro clínico y radiológico, como pueden ser las infecciones pulmonares, el edema cardiogénico, el rechazo hiperagudo, el daño pulmonar por transfusión o problemas en las anastomosis vasculares. Consecuencias de la aparición de DPI son la necesidad de prolongar el tiempo de ventilación mecánica, la estancia en UCI y hospitalaria y el desarrollo de infecciones y de rechazo crónico (60).

GRADO	INFILTRADO RADIOLÓGICO	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>
0	No	Cualquiera
1	Sí	> 300
2	Sí	200-300
3	Sí	< 200

*Tabla 3 - Clasificación de disfunción primaria del injeroto (DPI) según el consenso de la ISHLT (61,62)*

Tratamiento: Una vez instaurada la DPI, el tratamiento del paciente será de soporte, optimizando una ventilación pulmonar protectora, utilizando prostaglandinas (PG) para vasodilatar el lecho vascular o, incluso, óxido nítrico inhalado (NO) para reducir las resistencias vasculares. Además, será necesario realizar un buen manejo hemodinámico y volémico forzando una diuresis vigorosa. Si todas estas medidas fallan, puede ser necesaria la colocación de una asistencia respiratoria tipo ECMO de forma

precoz, lo ideal, en las primeras 24 horas del diagnóstico de DPI, en modalidad veno-venosa o veno-arterial dependiendo de si hay fallo o no de ventrículo derecho, manteniendo unos parámetros de ventilación ultraprotectora (60). El retrasplante podría valorarse en casos muy seleccionados (63).

**iii. Rechazo agudo (RA):** Pese a los actuales protocolos de inmunosupresión mas agresivos el rechazo agudo sigue siendo una complicación frecuente durante el primer año postrasplante, presentando su pico de incidencia durante los primeros 6 meses. (64) Dentro del rechazo agudo distinguimos dos tipos de entidades:

- Rechazo celular agudo: es el mas frecuente. Se trata de un proceso mediado por células T, con presencia de linfocito perivasculares. Según el grado se clasifica desde grado A1 a grado A4 (65,66). El diagnóstico precoz en ocasiones presenta ciertas dificultades, ya que la clínica puede ser superponible a otras entidades frecuentes en el mismo periodo de tiempo, como pueden ser procesos infecciosos bacterianos o la disfunción primaria del injerto por daño de isquemia-reperfusión. Así lo síntomas más habituales son la disnea asociada a hipoxemia, infiltrados en la radiología, fiebre e incluso leucocitosis. Un porcentaje de pacientes es asintomático, y en este caso un empeoramiento de los parámetros espirométricos nos debe hacer sospechar esta entidad. La confirmación es mediante broncoscopia, lavado broncoalveolar y biopsia. Pese a que históricamente la indicación de tratamiento se establecía en la presencia de rechazos agudos de grado A2 o mayores, la tendencia actual es a tratamiento incluso en grados mas leves, dada la relación estrecha entre episodios de rechazo agudo y el desarrollo posterior de disfunción crónica del injerto. El tratamiento inicial es dosis altas de corticoides en bolos y suele ser un proceso reversible.
- Rechazo humoral agudo: se caracteriza por la presencia de anticuerpos anti HLA. La descripción específica histopatológica tiene controversias, se ha asociado a la existencia de daño alveolar

difuso y vascular con capilaritis pulmonar y mala respuesta a esteroides. Su diagnóstico requiere una aprobación multidisciplinar que incluya hallazgos clínicos, serológicos y anatomopatológicos (67) . El tratamiento tiene como objetivo disminuir el número de anticuerpos circulantes con el uso de inmunoglobulinas, plasmaféresis o anticuerpos monoclonales anti CD20 (68).

- iv. **Disfunción crónica del injerto (CLAD, *Chronic Lung Allograft Dysfunction*):** Durante el seguimiento del paciente trasplantado pulmonar se realizan controles periódicos de la capacidad pulmonar, con el fin de establecer un diagnóstico precoz y preciso de un incipiente rechazo crónico, definido de manera más precisa como disfunción crónica del injerto (DCI), siendo ésta la primera causa de muerte a largo plazo, seguida del desarrollo de procesos neoformativos según el registro internacional. Para hacer dicho seguimiento es preciso establecer el FEV1 basal postoperatorio, que se define como la media de los 2 valores más altos, no necesariamente consecutivos, obtenidos al menos con 3 semanas de diferencia, sin la administración previa de ningún fármaco broncodilatador. Un descenso significativo de dichos valores, o cuando cuando las cifras del FEV1 descienden más del 20 % en 2 medidas consecutivas entre 3-6 semanas respecto al basal, tras excluir otras causas como infección, rechazo agudo, alteraciones de la anastomosis bronquial o la hiperinsuflación del pulmón nativo en trasplantes unipulmonares (69), ha de ser un signo de alarma con el fin de obtener un diagnóstico precoz. Un TACAR nos ayuda en el proceso diagnóstico, pero la confirmación pasa por el estudio anatomopatológico de una biopsia transbronquial.

Actualmente los subtipos mas importantes de CLAD son los siguientes:

- **Bronquiolitis obliterante (BOS):** Patrón de DCI más frecuente, en el que se evidencia un descenso de los valores espirométricos como se describe previamente con predominio de un patrón de tipo obstructivo. Las alteraciones radiológicas típicas son de predominio en lóbulos inferiores con un patrón en mosaico y atrapamiento aéreo en la TC, así

como la presencia de bronquiectasias de tracción. El estudio anatomopatológico muestra un proceso fibrótico con obliteración progresiva de los bronquios distales. La evolución suele ser lenta y en ocasiones se consigue la estabilización de la función pulmonar durante largos periodos de tiempo. La gravedad de la BOS se pondera en función de la disminución del FEV1 respecto al basal. El grado I de BOS con cifras de FEV1 entre 66-80% del basal; grado 2: con un FEV1 entre el 51-65 % del basal; grado 3: FEV1 menor del 50 % del basal (70)

- **El síndrome del injerto restrictivo (RAS):** representa el 25-35% de las DCI y se define por una caída en la capacidad pulmonar total (TLC) mayor del 10% respecto al valor basal asociado a un descenso del FEV1. En las pruebas de imagen se objetiva fibrosis de predominio en lóbulos superiores. Anatomopatológicamente se presenta como una fibroelastosis del parénquima pulmonar de predominio en la misma localización. Habitualmente progresa de forma más rápida y tiene peor pronóstico que el BOS (71)
- **Disfunción del injerto neutrofílica reversible (NRAD):** se caracteriza por presentar neutrofilia en la vía aérea (lavado broncoalveolar [BAL] >15 % neutrófilos) y mejoría funcional (>10 % del FEV1) tras el tratamiento con azitromicina (72).

En resumen, la caída espirométrica del FEV1, bien con un patrón obstructivo, restrictivo o mixto se define como DCI.

### 1.11. Evolución y calidad de vida tras trasplante

El trasplante pulmonar tiene el potencial de generar mejoras sustanciales en la calidad de vida de los pacientes, pero la adaptación y la recuperación son procesos individuales. Las mejoras en la calidad de vida se observan en diversos aspectos, especialmente en el funcionamiento físico, y varían entre pacientes y a lo largo del tiempo. Los equipos médicos y de apoyo desempeñan un papel crucial en brindar cuidados integrales para ayudar a los receptores a alcanzar su mejor calidad de vida posible después del trasplante.

En el ámbito respiratorio, la evaluación de la calidad de vida se realiza comúnmente mediante el uso del St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)(73). Este cuestionario aborda diferentes aspectos, incluyendo síntomas, actividades y el impacto psicosocial de la enfermedad respiratoria. Otro enfoque es la encuesta específica para medir la calidad de vida tras el trasplante pulmonar (LT-QOL) , desarrollada por Singer et al., que se centra en síntomas, percepción de la salud, funcionalidad y bienestar (74). Ambos métodos son herramientas valiosas para evaluar y comprender la calidad de vida post trasplante pulmonar.

La vida del paciente trasplantado cambia radicalmente tras la cirugía, no solo en su capacidad de respirar, también en los nuevos tratamientos a administrar (tratamientos orales, nebulizados, subcutáneos...), en su alimentación (cambios dietéticos) y en sus hábitos diarios (ejercicio físico, rehabilitación...), todo ello con el objetivo de mejorar su supervivencia. Para que este beneficio se alcance y, además, se mantenga en el tiempo, el paciente debe participar activamente en el control de su enfermedad. El paciente se enfrenta a estos nuevos acontecimientos en el periodo postoperatorio, cuando se está recuperando físicamente de la cirugía, y justo antes de ser dado de alta. En esos días, la esfera psico-social es clave: el paciente vive un momento en el que se mezclan sentimientos de optimismo y euforia junto con sentimiento de inquietud e incertidumbre (75)

Es importante planificar unos cuidados de enfermería y una educación para la salud orientados tanto al paciente como a la familia a lo largo de todo el proceso postrasplante iniciados en el postoperatorio inmediato, continuados el alta al domicilio familiar, y el seguimiento continuado a lo largo de su vida. Al educar al paciente se consigue que adquiera información y habilidades necesarias para el autocuidado, mejoramos la adherencia al tratamiento, consiguiendo así, el autocontrol de la enfermedad, con la consiguiente disminución de la morbilidad y mortalidad, la reducción de los costes sanitarios y la mejora, en definitiva, de su calidad de vida (76)

## **II. HIPÓTESIS DE TRABAJO**

## **Hipótesis**

La hipótesis de trabajo planteada es: a pesar de los avances en el trasplante pulmonar, el aumento del número de injertos trasplantados gracias a la liberación de criterios de aceptación de donantes y la creciente complejidad de muchos de ellos, la incidencia de complicaciones de la vía aérea permanece estable en comparación con datos históricos.

### **III. OBJETIVOS**

**Objetivo principal:**

Conocer la incidencia de aparición de complicaciones en la vía aérea en pacientes trasplantados de pulmón en el Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba, en el periodo comprendido entre Enero de 2007 y Enero de 2019.

**Objetivos secundarios**

1. Comparar de la incidencia de complicaciones de la vía aérea del injerto pulmonar entre la cohorte actual y las cohortes previamente estudiadas del mismo centro trasplantador, y con otros centros de referencia.
2. Identificar factores de riesgo relacionados con la aparición de complicaciones en la vía aérea.
3. Calcular la mortalidad de la cohorte de estudio e identificar los principales motivos de éxitus tras el trasplante pulmonar.
4. Calcular la supervivencia global de la cohorte de estudio y, estratificada en función de la presencia o ausencia de complicaciones en la vía aérea.
5. Calcular la tasa de supervivencia y riesgo de muerte a los 3 meses, 6 meses, al año y a los 5 años y a los 10 años tras el trasplante pulmonar entre los dos grupos.
6. Identificar factores de riesgo en la supervivencia tras el trasplante pulmonar.

El objetivo principal y los objetivos secundarios 1 y 2 se corresponden con los del artículo publicado.

## **IV. MATERIAL, MÉTODOS**

## 4. MATERIALES Y MÉTODOS

### 4.1. Diseño del estudio

Se ha llevado a cabo un estudio de tipo cohorte retrospectivo, mediante la revisión de las historias clínicas y el registro broncoscópico de los pacientes trasplantados de pulmón en el periodo comprendido entre Enero de 2007 y Enero de 2019, en el Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba, de edad mayor o igual a 18 años, quedando excluidos del mismo aquellos pacientes cuya supervivencia fuere inferior a una semana tras el procedimiento o bien, los pacientes cuyo seguimiento fuese imposible por pérdida o falta de datos registrados en la historia clínica.

El objetivo principal del estudio es el del cálculo de la incidencia de complicaciones en la vía aérea en la cohorte de estudio, para ello, hemos definido **complicación en la vía aérea** a toda *“toda alteración del proceso de cicatrización normal de la anastomosis bronquial tras el trasplante pulmonar, categorizada mediante broncoscopia, que pudiese conllevar una repercusión funcional y/o clínica, requiera, o no, algún tipo de tratamiento (endoscópico o quirúrgico)”* .

Han sido revisados los informes broncoscópicos realizados después del trasplante pulmonar. Mencionar, que la programación de las broncoscopias fue flexible y se adaptó a las necesidades de cada paciente y a la disponibilidad del servicio. Sin embargo, en términos generales, se llevaron a cabo de la siguiente manera: La primera broncoscopia se realizó justo al finalizar el acto quirúrgico; la segunda, antes de la extubación del pacientes; la tercera, al mes tras la realización del trasplante pulmonar, o antes del alta hospitalaria; la cuarta broncoscopia, al año tras el trasplante pulmonar, o antes, si existía empeoramiento clínico-respiratorio; y finalmente, la quinta broncoscopia, periódicamente cada año/bianual o antes, si existía empeoramiento clínico-respiratorio.

## 4.2. Unidad de estudio

El trasplante pulmonar cuenta con el *hándicap* que puede ser unipulmonar o bipulmonar, lo que significa que con cada trasplante bipulmonar se llevan a cabo dos anastomosis de vía aérea, mientras que con uno unipulmonar se lleva a cabo una sola, y, siguiendo el objetivo principal del cálculo de la incidencia de complicaciones en la vía aérea del injerto pulmonar de nuestra cohorte y el objetivo de buscar factores de riesgo relacionados con la aparición de complicaciones en la vía aérea, hemos definido la unidad de estudio como una *única anastomosis realizada*; esto significa que un paciente que haya recibido un trasplante unipulmonar computará como una sola unidad de estudio, mientras que un paciente que haya recibido un trasplante bipulmonar computará como dos unidades de estudio.

## 4.3. Criterios de inclusión y exclusión

- Criterios de inclusión: pacientes de edad mayor o igual a 18 años que recibieron un trasplante pulmonar en el periodo comprendido entre Enero de 2007 y Enero de 2019, en el Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba.
- Criterios de exclusión: pacientes con una supervivencia menor a una semana y aquellos pacientes cuyo seguimiento fue imposible por pérdida o falta de datos registrados en la historia clínica.

## 4.4. Tamaño muestral

Teniendo en cuenta que el número que el número de injertos pulmonares realizados a nivel global es de 4000 por años (77), y que la prevalencia de complicaciones anastomóticas oscila entre el 2% y el 18% [prevalencia esperada (P) = 10%] (53,78,79) de los pulmones trasplantados; calculmos el tamaño muestral necesario con un nivel de confianza (Z) del 95%, y una precisión (d) del 5% según la siguiente fórmula:

$$n = \frac{Z^2 \cdot P \cdot (1-P)}{d^2}$$

De esta forma, sustituyendo los valores en la fórmula, resultaría una  $n = 138.2976$  pulmones incluidos en el estudio.

Sin embargo, mencionaremos que, al tratarse de un estudio observacional que revisa registros médicos y bronoscopias pasadas, el tamaño de muestra se determina por la cantidad de casos disponibles, sin necesidad de un cálculo prospectivo específico. Así pues, el tamaño de muestra estará determinado por la cantidad de casos disponibles que cumplen con los criterios de inclusión durante el período de estudio establecido.

#### **4.5. Análisis estadístico**

Todos los datos han sido recopilados de forma retrospectiva. Se ha calculado la incidencia global de aparición de complicaciones en la vía aérea.

Con el objetivo de identificar factores predictores de complicaciones en la anastomosis del injerto pulmonar, han sido registrados datos demográficos generales, variables quirúrgicas, así como otras variables pre y postoperatorias. Las variables categóricas han sido expresadas en términos de frecuencias y porcentajes, mientras que las variables continuas han sido expresadas como media y desviación estándar. Se han analizado posibles asociaciones entre las complicaciones anastomóticas y las características clínicas potencialmente predictivas mediante análisis bivariantes y multivariante: Para el análisis bivariante, se utilizó la prueba de chi-cuadrado de Pearson y la prueba exacta de Fisher para evaluar las diferencias entre variables categóricas. Para variables continuas, se utilizó la prueba t de Student o la prueba U de Mann-Whitney cuando no se cumplía la distribución gaussiana. Para el análisis multivariado, se realizó un análisis de regresión logística multivariable que incluyó todas las variables con un  $p < 0.05$  del análisis bivariable y aquellas consideradas como relevantes clínicamente. Se calcularon las razones de probabilidad (OR) y los intervalos de confianza del 95% (CIs) para cada variable.

Se ha calculado la mortalidad y la supervivencia global, definida como la media del tiempo transcurrido desde el trasplante de pulmón hasta el registro de éxitus,

por cualquier causa en los pacientes de la cohorte inicial. Además, en el análisis de supervivencia nuestra cohorte principal ha sido estratificada en 2 grupos: aquellos pacientes con presencia de complicaciones en la vía aérea, y aquellos pacientes sin complicaciones en la vía aérea. Se ha utilizado el método de Kaplan-Meier para representar las curvas de supervivencia en función de dicha presencia o ausencia de complicaciones en la vía aérea y ambas curvas han sido comparadas utilizando la prueba de log-rank. Además, se ha calculado la supervivencia al mes, a los 6 meses, al año, a los 3 años y a los 5 años tras el trasplante. Finalmente, se ha realizado un modelo multivariable de Cox para analizar la influencia de variables independientes en la entre las dos cohortes (pacientes con complicaciones en la vía aérea y pacientes sin complicaciones en la vía aérea). Las diferencias se consideraron significativas para valores de p inferiores a 0.05. El análisis estadístico se realizó mediante SPSS [IBM Corp. Lanzado en 2013. IBM SPSS Statistics para Windows, Versión 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.].

#### 4.6. Definición de las variables

##### a. Variable dependiente

La variable dependiente es la presencia o ausencia de complicaciones en la anastomosis del injerto pulmonar definida, como se ha mencionado anteriormente “ *toda alteración del proceso de cicatrización normal de la anastomosis bronquial tras el trasplante pulmonar, categorizada mediante broncoscopia, que pudiese conllevar una repercusión funcional y/o clínica, requiera o no algún tipo de tratamiento (endoscópico o quirúrgico)*”

##### b. Variables independientes

Las variables independientes estudiadas, han sido seleccionadas en base a estudios previos realizados en centros de referencia en trasplante pulmonar, y han sido agrupadas del siguiente modo:

- a. Variables clínicas y sociodemográficas de los receptores:
  - i. Sexo, edad, tipo de patología pulmonar previa al trasplante
  - ii. Comorbilidad cardiovascular pretrasplante

- iii. Hipertensión pulmonar pretrasplante: aumento en la presión arterial pulmonar media (PAPm)  $\geq 25$  mmHg en reposo, evaluado mediante cateterismo cardiaco derecho (80,81)
- iv. Estado pre-trasplante: hace referencia a la localización del paciente por sus necesidades clínicas. Se dicotomiza como: hospitalizado o domiciliario.
- b. Variables del donante:
  - i. Tipo de donante: se dicotomiza como donante óptimo, o subóptimo. Un donante subóptimo es aquel que la supera los 55 años, los niveles de oxigenación se encuentran por debajo de 300, presenta secreciones purulentas en la vía aérea o contusión pulmonar.
- c. Variables del acto quirúrgico:
  - i. Tipo de trasplante pulmonar: pudiendo ser unipulmonar (tanto derecho, como izquierdo); como bipulmonar.
  - ii. Lateralidad del injerto: izquierdo o derecho
  - iii. Tipo de incisión realizada: tipo toracotomía posterolateral (izquierda o derecha) o *clamshell*.
  - iv. Necesidad de algún tipo de soporte hemodinámico durante el acto quirúrgico ya sea ECMO o CEC.
  - v. Disparidad de tamaño entre los bronquios a anastomosas del donante y del receptor.
  - vi. Tipo de sutura: Puede ser convencional, o la recientemente descrita *one-running* (49)
- d. Variables clínicas del postoperatorio:
  - i. Terapia de inducción con interleucina-2 (IL-2) [Basiliximab®, Novartis, Basilea, Suiza]: dicotomizada en si/no.
  - ii. PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 300 mmHg en las primeras 24 horas.
  - iii. Disfunción primaria del injerto (DPI): se diagnostica exclusivamente por broncoscopia, al finalizar la cirugía, y se clasifica en 3 grados según la cuantía de líquido edematoso observado:
    - i. Grado I, no se detecta líquido de edema intrabronquial.
    - ii. Grado II, edema de reperfusión moderado; rastros de líquido espumoso, intrabronquial, edematoso; aclaramiento broncoscópico posible.

- iii. Grado III, edema de reperfusión severo, líquido acuoso intrabronquial profuso, aspiración broncoscópica sin efecto.

En nuestro caso, haremos referencia al Grado III.

- iv. Rechazo agudo (RA): diagnosticado mediante criterios clínicos y una biopsia pulmonar transbronquial en ausencia de un cultivo positivo del lavado broncoalveolar. Tratado con dosis bolus de metilprednisolona (10 mg/kg/día) durante 3 días consecutivos. Se clasifica según el documento de consenso de 2006 de la ISHLT como (82,83):

- i. Grado A0 (sin infiltrados)
- ii. Grado A1 (infiltrados mínimos, "mínimo")
- iii. Grado A2 (infiltrados leves, "leve")
- iv. Grado A3 (infiltrados moderados, "moderado")
- v. Grado A4 (infiltrados densos, "grave")

En nuestro caso, haremos referencia al Grado A3-A4.

- v. Tiempo de ventilación mecánica > 72 horas tras el trasplante pulmonar. Dicotomizado en si/no.
- vi. Infección respiratoria: por cualquier agente (Bacteriano, vírico...) (Diagnóstico clínico, analítico y microbiológico). Dicotomizado en si/no.
- vii. Sangrado severo: Necesidad de revisión quirúrgica por hemotórax en las primeras 48 horas tras la cirugía. Dicotomizado en si/no.
- viii. Disfunción crónica del injerto pulmonar (*Chronic lung allograft dysfunction, CLAD*): diagnosticado mediante biopsia pulmonar transbronquial y/o cuando no se pudo encontrar otra explicación para las disminuciones persistentes en el volumen espiratorio forzado en 1 segundo (*FEV1*) (84). Dicotomizado en si/no.

#### **4.7. Procedimiento de trasplante de pulmón y manejo perioperatorio**

La obtención de órganos se realizó siguiendo la técnica estándar de extracción cardiopulmonar combinada (85). Los pulmones se perfundieron con Perfadex® (formulado como dextrano bajo en potasio + solución de glucosa) [XVivo Gothenburg, Suecia], tanto de forma anterógrada antes de la extracción pulmonar, como retrógrada, durante el trabajo de banco (86).

Se siguió un procedimiento quirúrgico estandarizado para el implante de los injertos: Las anastomosis bronquiales se realizaron utilizando una sutura continua no telescopada de extremo a extremo con una sutura absorbible de polidioxanona monofilamento 4-0 [PDS; Ethicon, Sommerville, NJ] sin envoltura de tejido y lo más cerca posible de la carina secundaria (87). La arteria pulmonar y la aurícula izquierda se anastomosaron de mediante sutura continua con puntos de polipropileno monofilamento 4/0 y 3/0 [Prolene; Ethicon, Sommerville, NJ] respectivamente. La asistencia cardiorrespiratoria extracorpórea (ECMO o CEC) se utilizó por demanda anestésica o por dificultades anatómicas que impedían el trasplante. Una vez finalizado el procedimiento, se realizó una fibrobroncoscopia para evaluar la viabilidad de las anastomosis bronquiales y aspirar secreciones.

En el postoperatorio, se ha utilizado una inmunosupresión de mantenimiento convencional que incluye un inhibidor de la calcineurina, ya sea tacrolimus [Prograf®; Fujisawa. Killorglin Co. Kerry, Irlanda] o ciclosporina [Sandimmun®; Novartis, Basilea, Suiza]; un agente antiproliferativo, ya sea micofenolato [Cellcept®; Laboratorio Roche. Inc. Nutley, NJ] o azatioprina [Imurel®; Medeva Pharma, Madrid. España]; y corticosteroides [Dezacor®; Hoechst Marion Roussel, Barcelona. España].

La terapia antimicrobiana ha sido administrada en función de la sensibilidad a los antibióticos de los cultivos de esputo preoperatorios del receptor y del broncoaspirado del donante. La profilaxis viral y fúngica se ha establecido siguiendo protocolos estandarizados (88). En pacientes con colonización fúngica de las vías respiratorias documentada, y aquellos con complicaciones en la vía aérea del injerto tratados con procedimientos endoscópicos, se ha administrado de forma rutinaria voriconazol sistémico durante 2 semanas y anfotericina B en aerosol durante 3 meses. Además, se ha administrado nistatina oral en aquellos pacientes con fibrosis quística.

La terapia de inducción ha sido utilizada en algunos pacientes con un anticuerpo contra el receptor de la interleucina-2 (IL-2) [Basiliximab®, Novartis, Basilea, Suiza], para minimizar la aparición de episodios agudos de rechazo del injerto y para reducir las necesidades de inmunosupresión de mantenimiento. .

#### **4.8. Control de calidad**

El presente estudio ha seguido los Principios Éticos para la Investigación Médica en Seres Humanos de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Todos los pacientes firmaron el Consentimiento Informado en el momento de su inclusión en la lista de espera para someterse al procedimiento y para utilizar sus registros médicos con fines de investigación. Nuestro Comité de Ética Institucional aprobó este estudio (Portal de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía. ID: 21204186 en fecha: 26 de abril de 2022) (ver Anexo 2) y eximió la necesidad de un consentimiento informado adicional específico para los fines del presente análisis.

#### **4.9. Plan de trabajo**

La duración de proyecto ha sido de 36 meses, y ha sido realizado entre el Hospital universitario Reina Sofía de Córdoba (HURS) y la Universitat de Barcelona (UB). Durante este período de estudio, se han realizado:

- Revisión bibliográfica
- Diseño de base de datos
- Selección de pacientes y recogida de datos de historias clínicas
- Análisis estadístico
- Resultados y conclusiones de la investigación
- Publicación de resultados en revista indexada (SJC) con factor de impacto Q1-Q2

## **V. RESULTADOS**

## 5. RESULTADOS

### 5.1. Descripción de la muestra

Han sido revisados 361 pacientes trasplantados en el periodo entre Enero de 2007 y Enero de 2019 en el Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba (España). De los pacientes seleccionados que cumplían los criterios de inclusión y no presentaban ningún criterio de exclusión, se reclutaron finalmente un total de 284 pacientes, que se corresponden con un total de 397 anastomosis (Figura 1).

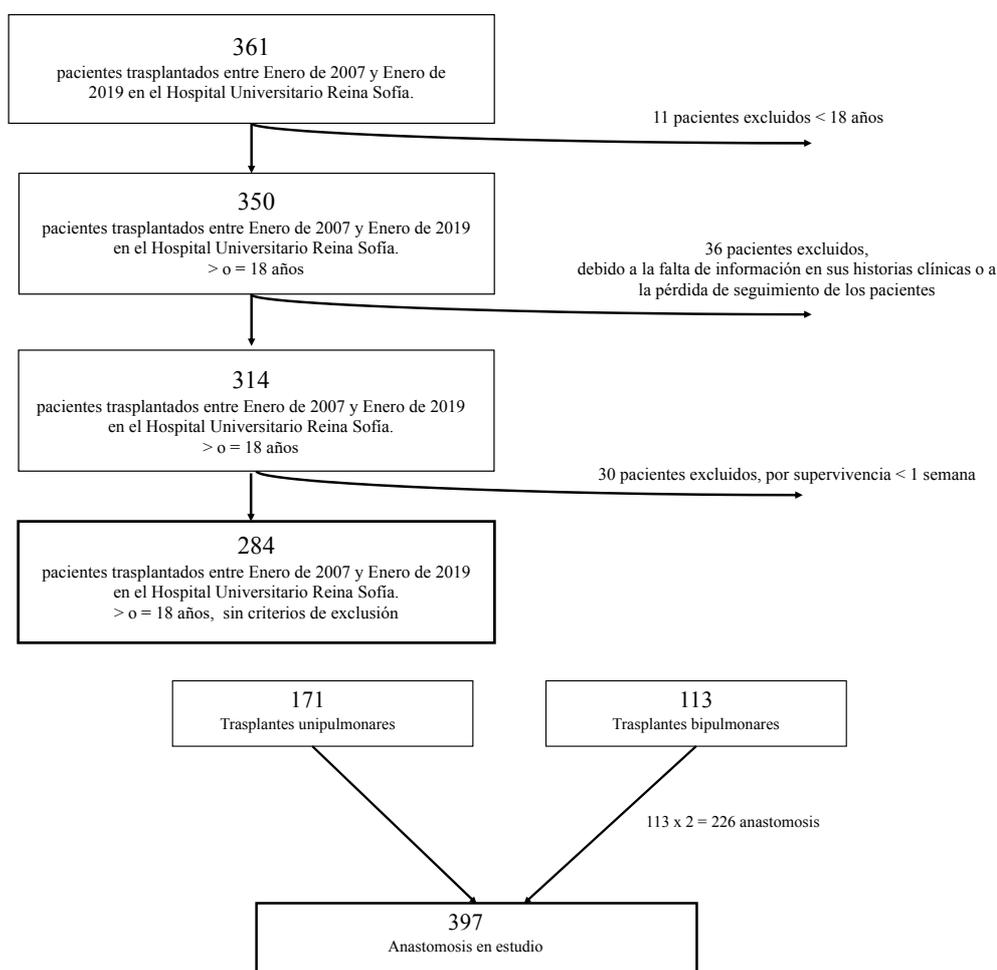


Figura 4. Diagrama de estudio.

Los pacientes no incluidos en la cohorte de estudio se correspondieron con: 11 pacientes pediátricos (< 18 años), 36 pacientes con falta de información necesaria en las historias clínicas revisadas o falta de registro de imágenes broncoscópicas, 30 pacientes no fueron incluidos por presentar una supervivencia inferior a la semana tras el trasplante (Tabla 4).

Datos demográficos	Patología pulmonar de base	Causa principal de éxitus
V 68 años	Fibrosis (FPI)	Tromboembolismo pulmonar masivo
V 47 años	Neumonía descamativa	SRIS
V 19 años	Neumonía lipoidea	SRIS
V 57 años	Fibrosis (NIU)	Rechazo hiperagudo
V 22 años	Fibrosis (NINE celular)	CID
V 56 años	Síndrome del cilio inmóvil	Perforación de colon con peritonitis con <i>Aspergillus spp.</i> y <i>Murcor spp.</i>
V 57 años	Fibrosis (NIU)	Rechazo hiperagudo
V 60 años	Enfisema	PCR inexplicable
M 60 años	Enfisema	Pancreatitis fulminante
M 64 años	Enfisema	Isquemia intestinal
V 21 años	Fibrosis quística	Muerte súbita
M 48 años	Fibrosis (FPI)	<b>Isquemia de la vía aérea</b>
V 58 años	Enfisema	<b>Isquemia de la vía aérea</b>
V 65 años	Enfisema	Estenosis de vena pulmonar
V 62 años	Enfisema	DPI
V 57 años	Fibrosis (NINE)	Disfunción biventricular severa
V 63 años	Enfisema	Desgarro incohercible de aurícula izquierda
V 63 años	Enfisema (Déficit de AAT1)	CID
V 58 años	Fibrosis (FPI)	Cavitación inexplicable de ECMO
V 49 años	Fibrosis quística	-
V 49 años	Fibrosis (FPI)	SRIS
V 59 años	Enfisema	-
V 34 años	Fibrosis	Shock séptico
M 59 años	Fibrosis (Neumopatía por hipersensibilidad)	-
V 22 años	Fibrosis quística	-
V 61 años	Enfisema	-
V 37 años	Síndrome de Kartagenener	-
V 19 años	Fibrosis quística	-
V 54 años	Enfisema	-
M 55 años	Enfisema (Déficit de AAT1)	-

**Tabla 4 - Pacientes no incluidos en el estudio por presentar una supervivencia inferior a la semana del trasplante.** V- Varón; M- Mujer; FPI - Fibrosis pulmonar intersticial; NIU - Neumonía intersticial usual; NINE - Neumonía intersticial no usual; AAT1- Alfa 1 anti-tripsina.

SRIS – Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. CID – Cuagulación intravascular diseminada. PCR – Parada cardiorespiratoria.

## 5.2. Periodo de seguimiento.

El periodo de seguimiento comprende desde el momento del trasplante hasta fecha de Mayo de 2020, o en su defecto, hasta el éxitus del paciente (de 1 a 60 meses).

## 5.3. Análisis descriptivo

La cohorte de estudio se compone de un total de 283 pacientes, siendo uno de ellos un paciente que es re-transplantado del lado contralateral, por ello, a efectos prácticos, computaremos un total de 284 pacientes, con un total de 216 (75.8%) varones, con una media de edad de 50.2 años (DE = 14.14) a fecha de la intervención quirúrgica. El enfisema o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en estado avanzado fue la indicación más común para el trasplante (45,26% de los pacientes), seguida de fibrosis pulmonar (20,08%) y fibrosis quística (19,1%) (Figuras 5-7).

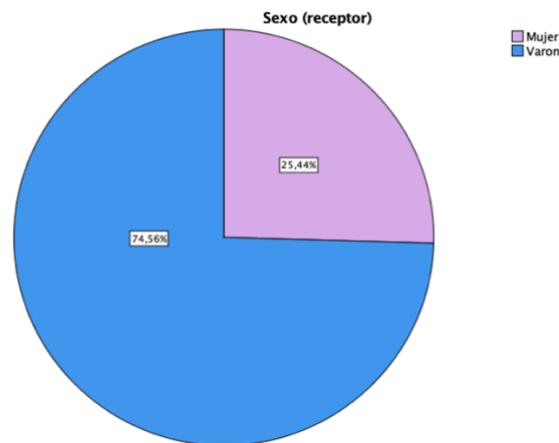


Figura 5. Distribución de la cohorte en función del sexo del receptor

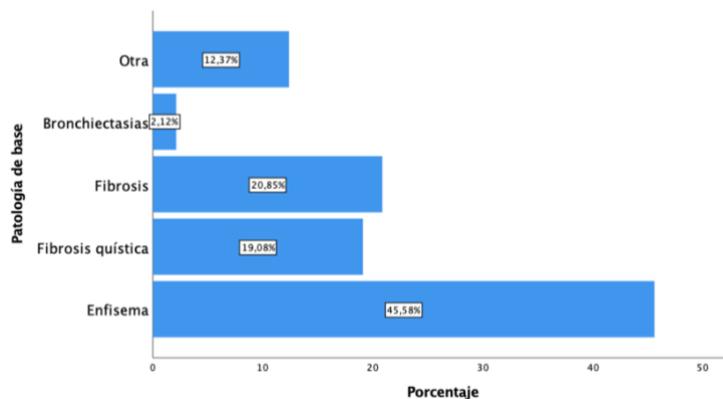


Figura 6. Distribución de la cohorte en función de la patología de base

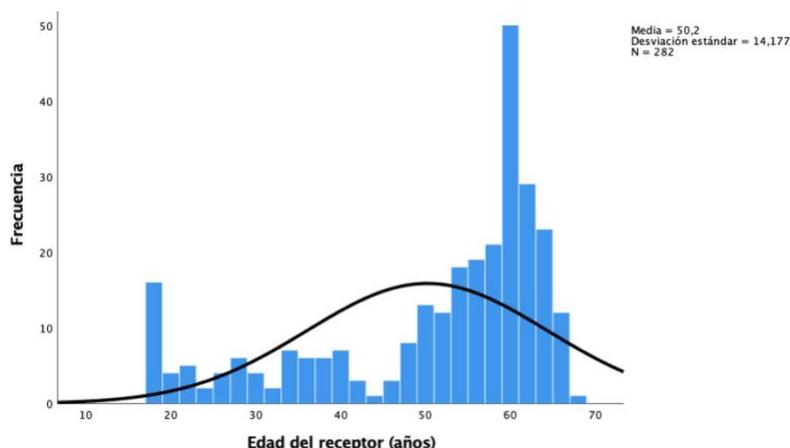


Figura 7 - Distribución de la cohorte por frecuencia de edad

A continuación, se presenta el análisis descriptivo de las variables demográficas generales, variables quirúrgicas, así como otras variables pre y postoperatorias potencialmente predictivas en cuanto a la aparición de complicaciones en la vía aérea del injerto (Tabla 5). Todas ellas, son presentadas como variables categóricas dicotómicas, expresadas en términos de frecuencias y porcentajes. Además, queda representada en la tabla, las frecuencias y porcentajes de dichas variables independientes en función de la presencia o ausencia de complicaciones en la vía aérea del injerto.

<b>VARIABLES INDEPENDIENTES</b>	<b>Total de anastomosis en estudio</b> [N= 397 (100%)]	<b>Sin complicación en la vía aérea</b> n= 347 (87,5%)	<b>Con complicación en la vía aérea</b> n=50 (12,5%)
---------------------------------	---	---	---

VARIABLES relacionadas con el receptor

Sexo

• Varón	283 (71,3%)	241 (69,5%)	42 (84%)
• Mujer	114 (28,7%)	106 (30,5%)	8 (16%)

Edad

• > 55 años	186 (46.9%)	161 (46.4%)	25 (50%)
• < o = 55 años	211 (53.1%)	186 (53,6%)	25 (50%)

Comorbilidades cardiovasculares	231 (58.2%)	194 (55.9%)	37 (74%)
---------------------------------	-------------	-------------	----------

HTP pre-trasplante	74 (21%)	64 (20%)	11 (26%)
Situación previa:			
• Hospitalizado	15 (3.8%)	15 (4.3%)	0 (0%)
• Domicilio	382 (96.2%)	332 (95,7%)	50 (100%)
Esteroides en altas dosis	100 (25.2%)	91 (26.2%)	9 (18%)
Patología pulmonar:			
• Enfisema	170 (42.8%)	149 (42.9%)	21 (42%)
• Fibrosis quística	105 (26.4%)	93 (26.9%)	12 (24%)
• Fibrosis	66 (16.6%)	59 (17%)	7 (14%)
• Bronquiectasias	12 (3%)	11 (3.2%)	1 (2%)
• Otras	44 (11.1%)	35 (10.1%)	9 (18%)

#### Variables relacionadas con el donante

Donante:

• Subóptimos	256 (64.5%)	219 (63.1%)	37 (74%)
• óptimo	141 (35.5%)	128 (36,9%)	13 (26%)

#### Variables relacionadas con el acto quirúrgico

Tipo de trasplante

• Unipulmonar	171 (43.1%)	147 (42,4%)	24 (48%)
• Bipulmonar	226 (56.9%)	200 (57,6%)	26 (52%)

Lateralidad de la anastomosis

• Derecha	237 (59.7%)	205 (59.1%)	32 (64%)
• Izquierda	160 (40.3%)	142 (40,9%)	18 (36%)

Incisión

• Clamshell	255 (64.2%)	222 (64%)	33 (66%)
• Toracotomía	142 (35.8%)	125 (26%)	17 (34%)

Uso de CEC o ECMO

69 (17.4%)	56 (16.1%)	13 (26%)
------------	------------	----------

Disparidad de muñones D/R

99 (24.9%)	88 (25.1%)	12 (24%)
------------	------------	----------

Sutura

• Convencional	356 (89,7%)	308 (88.8%)	48 (96%)
• <i>One-running</i>	41 (10,3%)	38 (11,2%)	2 (4%)

#### Variable relacionadas con el post-operatorio

Terapia de inducción:

• Sin inducción	236 (65.7%)	206 (65.7%)	30 (66-7%)
• Con inducción	123 (34.3%)	108 (34,4%)	15 (33,3%)
PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub> < 300	136 (37.5%)	109 (34.4%)	27 (58.7%)
DPI	104 (26.2%)	86 (24.8%)	18 (36%)
Rechazo agudo	75 (18.9%)	65 (18.7%)	10 (20%)
Ventilación mecánica			
• > 72h	93 (23.9%)	72 (21.3%)	21 (42.9%)
• < 72h	296 (76.1%)	274 (78,7%)	29 (57,1%)
Infección del injerto	79 (19.9%)	59 (17%)	20 (40%)
Sangrado	30 (7.6%)	24 (6.9%)	6 (12%)
Disfunción crónica del injerto	69 (18.9%)	63 (19.5%)	36 (14.1%)

Aislamiento microbiológico postrasplante

Candida spp(%)	44 (11%)	40 (11,5%)	4 (8%)
Aspergillus spp(%)	51 (12.8%)	40 (11.5%)	11 (22%)
Burkholderia spp(%)	16 (4%)	14 (4%)	2 (4,1%)
A. Xyloides(%)	22 (5,5%)	21 (6,1%)	1 (2%)
Escherichia spp(%)	14 (3,5%)	12 (3,5%)	2 (4%)
Enterobacter spp(%)	6 (1,5%)	4 (1,2%)	2 (4%)
Haemophilus spp (%)	29 (7,3%)	25 (7,2%)	4 (8%)
Klebsiella spp(%)	7 (1,8%)	5 (1,4%)	2 (4%)
Tuberculosis spp(%)	82 (20%)	68 (19,6%)	14 (28%)
Pseudomona spp (%)	50 (37,8%)	126 (36,35)	24 (48%)
Staphilococo spp(%)	106 (26%)	92 (26,5%)	14 (28%)
Serratia spp (%)	24 (6%)	21 (6,1%)	3 (6%)
Streptomona spp(%)	17 (4,3%)	15 (4,3%)	2 (4%)

*Tabla 5 - análisis descriptivo de las variables demográficas generales, variables quirúrgicas, así como otras variables pre y postoperatorias potencialmente predictivas en cuanto a la aparición de complicaciones en la vía aérea del injerto*

### 5.4. Incidencia de complicaciones en la vía aérea del injerto.

La incidencia global de aparición de complicaciones en la vía aérea ha resultado ser del 15.4% de los pacientes de la cohorte (44/ 284 pacientes); lo que se corresponde a una incidencia del 12.5% en las anastomosis realizadas (50 / 397 anastomosis). Cuando son consideradas, únicamente, las anastomosis que precisaron algún tipo de actitud terapéutica – bien quirúrgica o bien endoscópica – la incidencia de aparición de complicaciones queda reducida al 10,2% de los pacientes (29 / 284 pacientes) y al 8 % de las anastomosis estudiadas. (32 / 397 anastomosis).

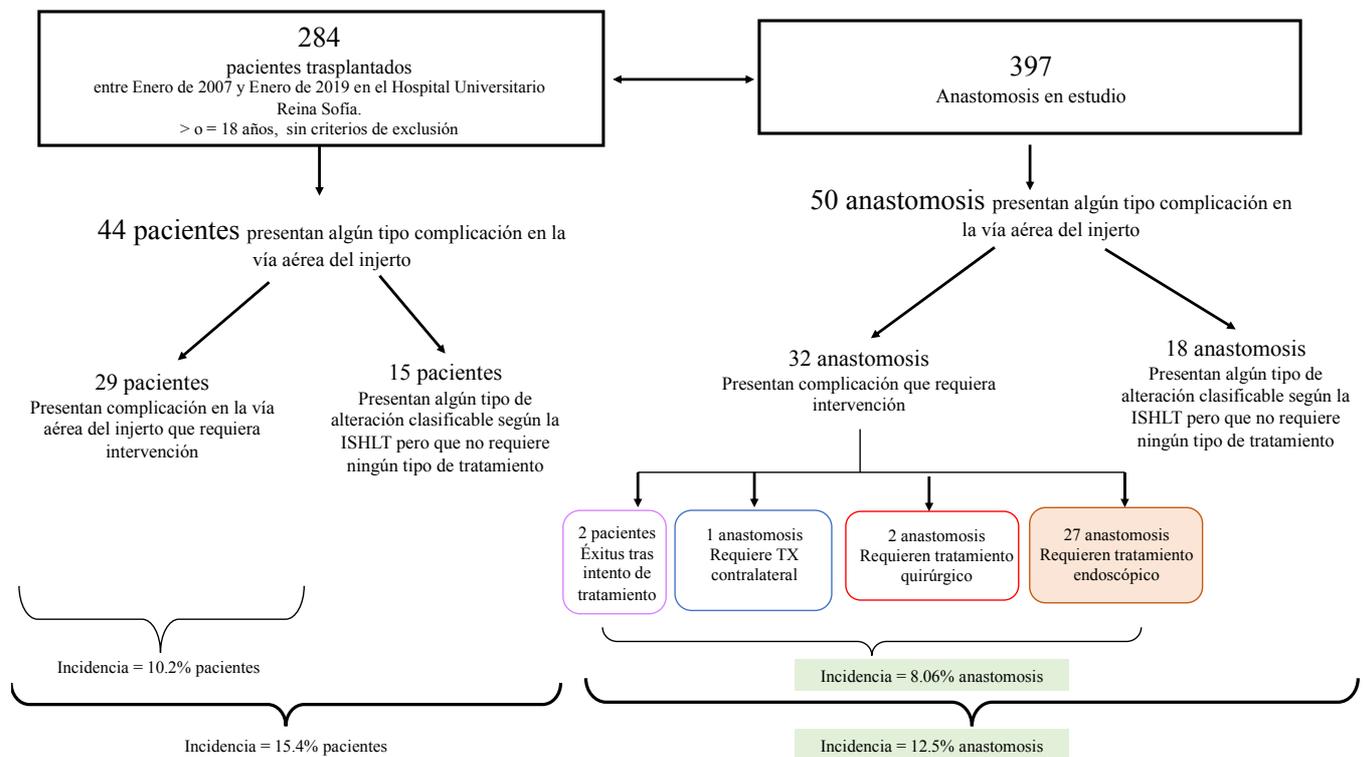


Figura 8 - Diagrama de análisis de incidencia de complicaciones en la vía aérea considerando los pacientes trasplantados, y considerando las anastomosis estudiadas.

## 5.5. Análisis bivariante y multivariante.

Las variables relacionadas con el receptor que han resultado estadísticamente significativas en el análisis bivariante han sido: la comorbilidad cardiovascular preoperatoria (OR: 2.25; IC del 95%: 1.15 - 4.37;  $p=0.01$ ) y el género masculino (OR: 2.3; IC del 95%: 1.05 - 5.09;  $p=0.03$ ). Variables como la edad, el diagnóstico, el uso de esteroides preoperatorios o la hipertensión pulmonar preoperatoria, no se han demostrado como factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones en la vía aérea. Variables relacionadas con el donante, como los injertos de donantes subóptimos, no se han demostrado como factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones en la vía aérea.

Del mismo modo, no han sido identificados factores de riesgo intraoperatorios para el desarrollo de complicaciones en la vía aérea mediante análisis univariable. Por el contrario, varios factores postoperatorios sí que han resultado asociados con el desarrollo de complicaciones en la vía aérea: la ventilación mecánica prolongada tras la cirugía  $>72$  horas (OR: 2.79; IC del 95%: 1.48 - 5.20;  $p=0.001$ ), una  $PaO_2/FiO_2 <300$  mmHg a las 24 horas después del trasplante de pulmón (OR: 2.71; IC del 95%: 1.44 - 5.09;  $p=0.001$ ), el desarrollo de infección bronquial (OR: 3.25; IC del 95%: 1.7 - 6.1;  $p<0.001$ ) y el aislamiento de *Aspergillus* spp en el lavado bronquioalveolar tras el trasplante (OR: 2.16; IC del 95%: 1.03 - 4.56;  $p=0.03$ ) (tabla 2).

	OR (95% CI)	P-valor
<i><u>Variables independientes relacionadas con el receptor</u></i>		
Sexo hombre	2.30 (1.05–5.09)	0.03
Edad > 55 años	1.15 (0.64–2.09)	0.63
<b>Comorbilidad cardiovascular</b>	<b>2.25 (1.15–4.37)</b>	<b>0.01*</b>
Hipertensión pulmonar SI	1.39 (0.66–2.92)	0.38
Corticoides pretrasplante si	0.62 (0.20–1.32)	0.21
Patología pulmonar		
• Enfisema	0.96 (0.53–1.75)	0.90
• Fibrosis quística	0.86 (0.43–1.72)	0.67
• Fibrosis pulmonar	0.79 (0.34–1.85)	0.60
• Bronquiectasias	0.62 (0.08–4.93)	0.54
• Otras	1.96 (0.88–4.36)	0.09
<i><u>Variables relacionadas con el donante</u></i>		
Donante subóptimo	1.64 (0.85–2.25)	0.13
<i><u>Variables relacionadas con el acto quirúrgico</u></i>		
Tipo de trasplante bipulmonar	0.79 (0.44–1.44)	0.45
Lateralidad derecha	1.23 (0.66–2.28)	0.51
Incision clamshell	1.09 (0.58–2.04)	0.78
CEC/ECMO SI	1.82 (0.91–3.65)	0.08
D/R mismatch SI	0.94 (0.47–1.88)	0.87
Tipo de sutura convencional	3.04 (0.71–12.99)	0.11
<i><u>Variables relacionadas con el post-operatorio</u></i>		
Terapia de inducción No induction	1.05 (0.54–2.03)	0.88
<b>PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> &lt;300</b>	<b>2.71 (1.44–5.09)</b>	<b>0.00*</b>
Disfunción Primaria del Injerto SI	1.71 (0.91–3.19)	0.09
Rechazo agudo Si	1.08 (0.52–2.28)	0.83
<b>Ventilación mecánica &gt;72 h Si</b>	<b>2.79 (1.48–5.20)</b>	<b>0.00*</b>
<b>Infección respiratoria Si</b>	<b>3.25 (1.70–6.10)</b>	<b>0.00*</b>

Sangrado Si	1.84 (0.71–4.74)	0.20
CLAD Si	0.69 (0.28–1.70)	0.41
<u>Microbiota aislada durante el 1º años tras el trasplante</u>		
<u>pumonar</u>		
<i>Candida spp</i>	0.67 (0.23 – 1.90)	0.45
<b><i>Aspergillus spp</i></b>	<b>2.16 (1.03 – 4.56)</b>	<b>0.03*</b>
<i>Burkholderia spp</i>	1.01 (0.22 - 4.59)	0.99
<i>A. Xyloides</i>	0.32 (0.40 – 2.40)	0.24
<i>Escherichia spp</i>	1.15 (0.25 – 5.32)	1.15
<i>Enterobacter spp</i>	3.50 (0.63 – 19.90)	0.12
<i>Haemophilus spp</i>	1.12 (0.37 – 3.36)	0.84
<i>Klebsiella spp</i>	2.85 (0.54 – 15.10)	0.20
<i>Tuberculosis spp</i>	1.59 (0.81 – 3.12)	0.17
<i>Pseudomona spp</i>	1.60 (0.89 – 2.94)	0.11
<i>Staphilococcus spp</i>	1.07 (0.55 – 2.09)	0.82
<i>Serratia spp</i>	0.99 (0.20 – 3.45)	0.98
<i>Streptomona spp</i>	0,90 (0.20 – 4.15)	0.92

*Tabla 6 - Variables asociadas con complicaciones de las vías respiratorias mediante análisis univariable (análisis basado en anastomosis).*

En el modelo de regresión logística multivariable, se ha incluido la selección de variables con significación estadística en el análisis bivariante ( $p < 0.05$ ) y algunas variables que consideramos relevantes desde el punto de vista clínico. De esta forma, las siguientes variables se mantuvieron como predictores independientes para el desarrollo de complicaciones en la vía aérea del injerto (tabla 3): género masculino (OR: 4.18; IC del 95%: 1.68 - 10.4;  $p=0.002$ ), la presencia de comorbilidades cardiovasculares en el receptor (OR: 2.74; IC del 95%: 1.28 - 5.84;  $p=0.009$ ), la ventilación mecánica postoperatoria más allá de 72 horas (OR: 2.5; IC del 95%: 1.15 - 5.3;  $p=0.02$ ), una  $PaO_2/FiO_2 < 300$  mmHg en las primeras 72 horas después del trasplante (OR: 2.48; IC del 95%: 1.19 - 5.19;  $p=0.01$ ), el desarrollo de infección bronquial postoperatoria (OR: 2.16; IC del 95%: 1.0 - 4.7;  $p=0.05$ ) y el aislamiento de *Aspergillus spp* después del trasplante (OR: 2.63; IC del 95%: 1.10 - 6.29;  $p=0.03$ )

	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>P valor</b>
<b>Sexo varón</b>	<b>4.18</b>	<b>1.68-10.40</b>	<b>0.002</b>
<b>Comorbilidad cardiovascular</b>	<b>2.74</b>	<b>1.28-5.84</b>	<b>0.009</b>
<b>Ventilación mecánica &gt;72 h Si</b>	<b>2.50</b>	<b>1.15-5.30</b>	<b>0.02</b>
<b>PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> &lt;300</b>	<b>2.48</b>	<b>1.19-5.19</b>	<b>0.015</b>
Disfunción Primaria del Injerto	0.88	0.38-2.05	0.77
Rechazo celular agudo	0.84	0.35-1.96	0.68
<b>Infección bronquial</b>	<b>2.16</b>	<b>1.0-4.70</b>	<b>0.05</b>
Sangrado	2.23	0.74-6.65	0.15
<b>Aislamiento de <i>Aspergillus spp.</i></b>	<b>2.63</b>	<b>1.10-6.29</b>	<b>0.03</b>

*Tabla 7 - Factores de riesgo independientes para complicaciones de las vías respiratorias después de un trasplante pulmonar mediante análisis de regresión logística multivariable.*

Hasta aquí, los resultados se corresponden con los resultados del ARTÍCULO PUBLICADO. Posteriormente, pasaremos a describir los resultados adicionales incluidos en la tesis, que corresponden a los objetivos 3,4,5 y 6.

## **5.6. Clasificación de de las complicaciones de acuerdo al consenso de la ISHLT de 2018 y manejo terapéutico.**

Se ha llevado a cabo de la clasificación de las complicaciones bronquiales que requirieron algún tipo de tratamiento bien endoscópico, por discreto que fuere, o bien quirúrgico, acorde a la clasificación propuesta por la Sociedad Internacional de Trasplantes Cardíaco y Pulmonar (ISHLT) de 2018 (53) utilizándose, para ello, la primera broncoscopia con evidencia de complicación. De este modo, éstas complicaciones han sido clasificadas en: isquemia y necrosis (I), dehiscencia (D), estenosis (S) y malacia (M), a la vez que se añadieron descriptores referentes a la ubicación (descriptor L) y la extensión (descriptor E). (Tabla 8-9)

Si consideramos todas las complicaciones registradas, tanto las que incluían tratamiento como las que no, encontramos que hasta el 52% se corresponde con complicaciones de tipo estenosis (S).

En concreto, y siguiendo la nomenclatura propuesta por la ISHLT, la estenosis a mis nivel de la anastomosis bronquial, con una reducción del diámetro de la vía aérea leve (S La Ea 12%), que se trató, principalmente, con tratamiento endoscópico.

Tipo de complicación	Total = 50 (100%)
<b>Dehiscencia (D)</b>	6 (12%)
<b>Estenosis (S)</b>	26 (52%)
<b>Isquemia y necrosis (I)</b>	11 (22%)
<b>Malacia (M)</b>	7 (14%)

*Tabla 8 – Frecuencia de Tipos de Complicaciones Post-Trasplante Pulmonar, siguiendo la clasificación de la ISHLT*

La tabla 9.1. y 9.2. muestran, respectivamente, la clasificación broncoscópica y el recuento de las complicaciones postoperatorias de las anastomosis de la broncoscopia con el el mayor nivel de enfermedad evidenciado, acorde a los descriptores mencionados anteriormente: (D) Dehiscencia, (S) estenosis, (I) Isquemia y necrosis, (M) malacia; a su vez, se muestra según una escala de colores, la actitud terapéutica que se llevó a cabo: Verde: actitud expectante; Azul: desbridamiento endoscópico o laser; Naranja: dilataciones neumáticas; Rojo: cirugía. † éxitus

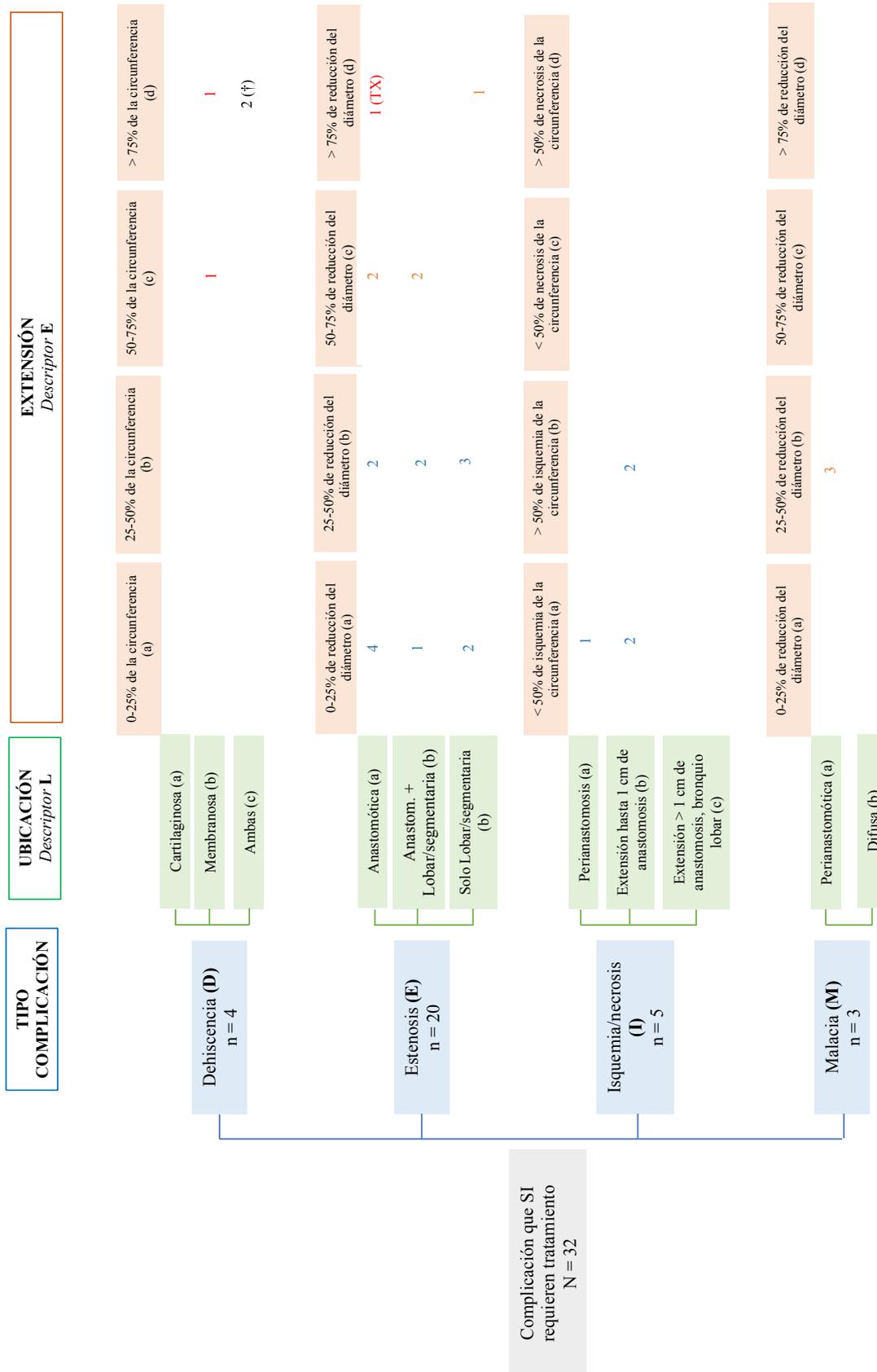


Tabla 9.1.- Clasificación de de las complicaciones de acuerdo al consenso de la ISHLT de 2018 y manejo terapéutico.

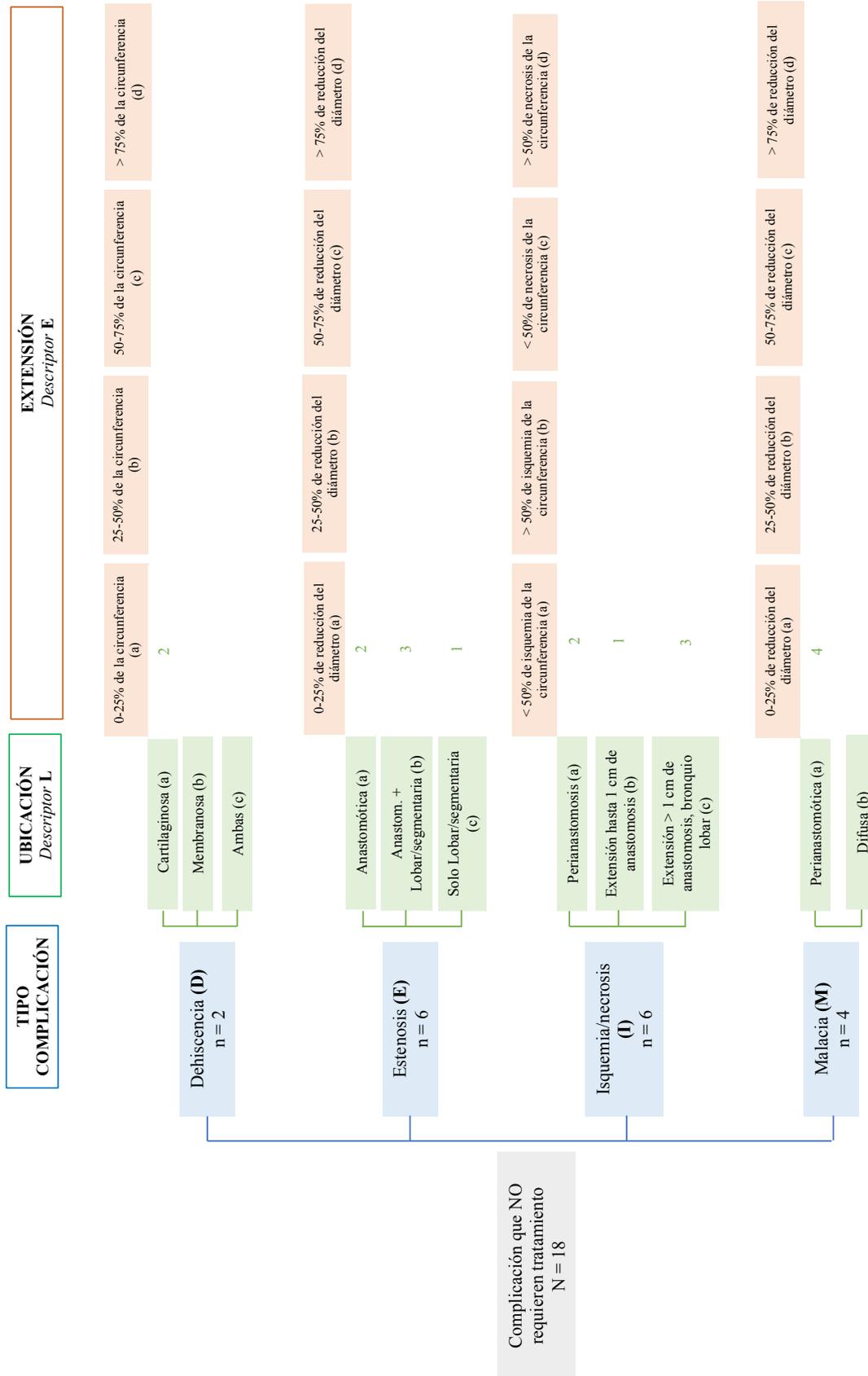


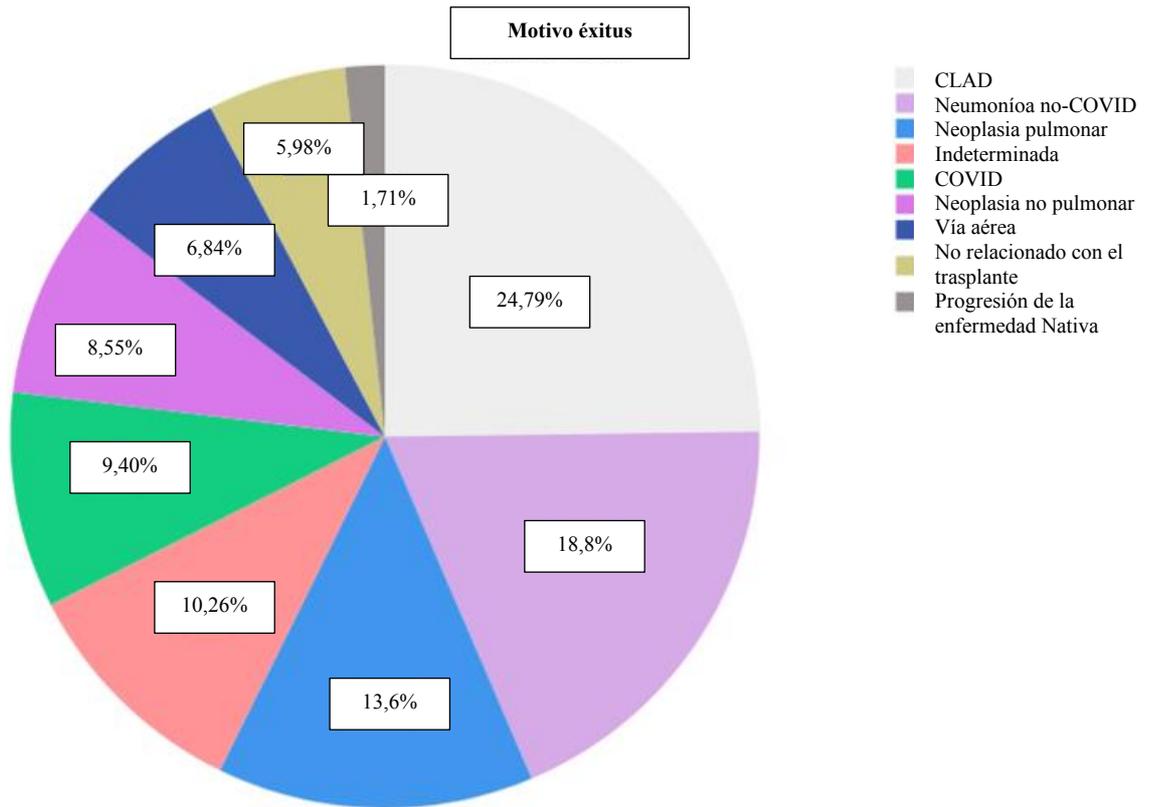
Tabla 9.2.- Clasificación de de las complicaciones de acuerdo al consenso de la ISHLT de 2018 y manejo terapéutico.

## 5.7. Análisis de mortalidad.

Se han analizado las principales causas de mortalidad del grupo de 284 pacientes sometidos a trasplante de pulmón e incluidos en el estudio, registrándose, a fecha de Mayo de 2023 un total de 117 éxitos (41,3% de los pacientes trasplantados) Entre las principales causas de éxitos se encuentra el rechazo crónico (10,2%), y los problemas infecciosos. Las muertes relacionadas directamente con complicaciones en en la vía aérea del injerto representan tan solo el 2,8% del total de causas de éxitos.

MOTIVOS ÉXITUS	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
CLAD	29	10,2%	24,8 %
Neumonía no-COVID	22	7,8%	18,8%
Neoplasia pulmonar	16	5,7%	13,7%
Indeterminada	12	4,2%	10,3%
COVID	11	3,9%	9,4%
Neoplasia no pulmonar	10	3,5%	8,5%
<b>Complicaciones en la vía aérea</b>	8	2,8%	6,8%
No relacionada con el trasplante	7	2,5%	6%
Progresión patología de base en pulmón nativo	2	0,75	1,7%
TOTAL	117	41,3%	

*Tabla 10 – Tabla descriptiva de las principales causas de éxitos de la cohorte de estudio*



*Figura 9 – Distribución porcentual de las causas de mortalidad post-trasplante pulmonar (CLAD – Chronic Lung Allograft Dysfunction)*

### 5.8. Análisis der supervivencia

En nuestro estudio, la mediana de supervivencia hasta la fecha de cierre del estudio ha resultado en 172 meses (IC 95%: 127 - 216 meses). Al comparar las tasas de supervivencia entre las cohortes de pacientes con y sin complicaciones en la vía aérea, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en lo que respecta a la supervivencia (tasa de supervivencia global: pacientes: CON complicaciones en la vía aérea: 58%, SIN complicaciones: 38%, log-rank de 0.89).

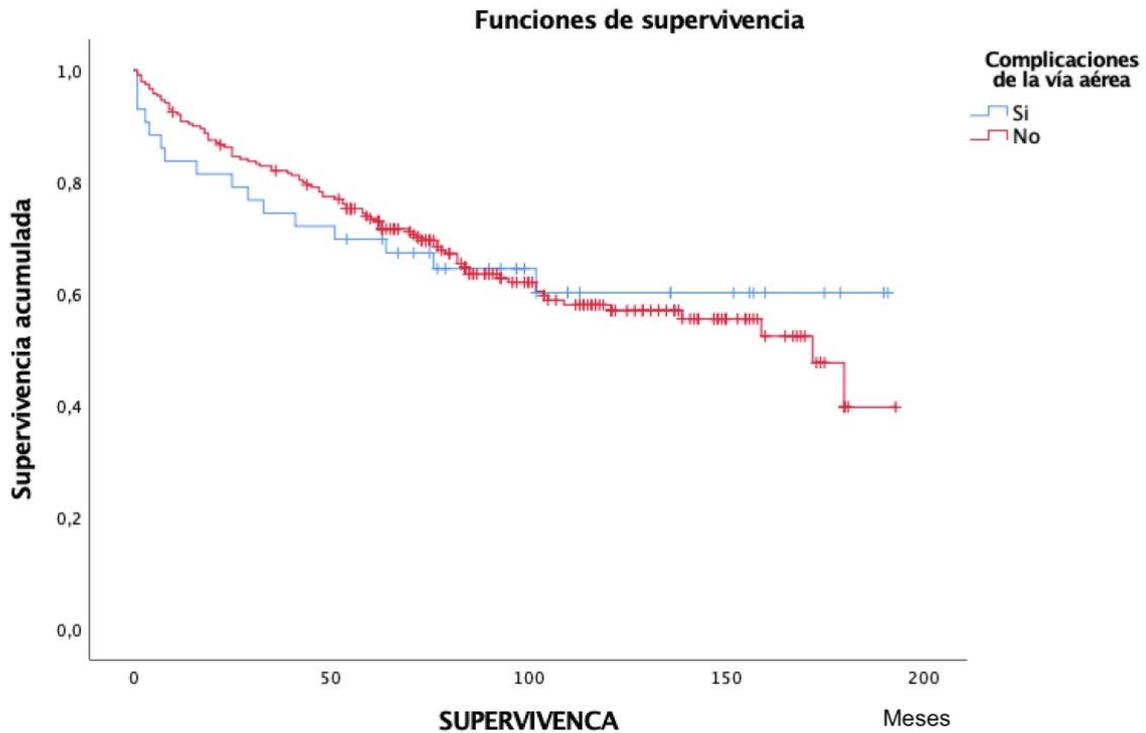


Figura 10 - Comparación de la supervivencia Acumulada en Pacientes con y sin Complicaciones de la Vía Aérea Post-Trasplante Pulmonar

	Total pacientes	Pacientes SIN complicaciones en la vía aérea	Pacientes CON complicaciones en la vía aérea
<b>Media de supervivencia (meses)</b>	127, 16 meses (117, 75 – 136, 56)	126, 53 meses (116, 36 – 136,70)	127, 8 meses (103,08 – 152,52)

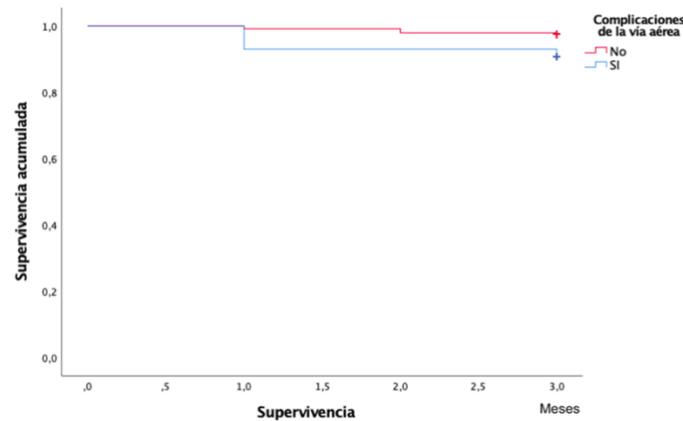
Tabla 11: Supervivencia media en meses para pacientes con y sin complicaciones de ventilación asistida (VA).

El análisis de las tasas de supervivencia reveló diferencias estadísticas únicamente a los 3 meses post-trasplante. A esa marca temporal, la tasa de supervivencia en pacientes con complicaciones en la vía aérea fue del 90%,

mientras que en aquellos sin complicaciones fue del 97.5% (log Rank 0.024). Sin embargo, para los demás intervalos de tiempo (6 meses, 1 año, 5 años y 10 años), no se observaron diferencias estadísticamente significativas en las tasas de supervivencia entre los dos grupos (Tabla 12)

	Tasa de supervivencia en pacientes CON Complicaciones en la vía aérea	Tasa de supervivencia en pacientes SIN Complicaciones en la vía aérea	Log-rank
3 meses	90%	97.5%,	<b>0.024*</b>
6 meses	88%	95.5%	0,58
1 año	83%	91%	0,16
5 años	65%	72%	0,29
10 años	58%	55%	0.88

*Tabla 12 - Comparativa de la Tasa de Supervivencia en Pacientes con y sin Complicaciones en la Vía Aérea Post-Trasplante Pulmonar a Diferentes Intervalos de Tiempo*



*Figura 11 - Comparación de la Supervivencia Acumulada en Pacientes con y sin Complicaciones de la Vía Aérea Post-Trasplante Pulmonar, a los 3 meses tras el trasplante pulmonar. (Log- rank 0.024)*

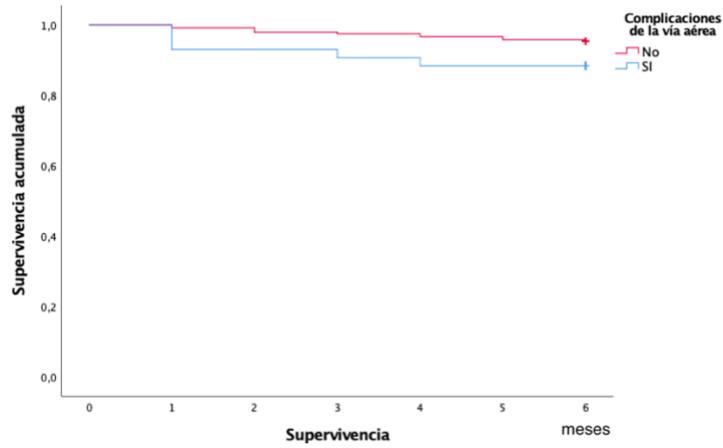


Figura 12 -Comparación de la Supervivencia Acumulada en Pacientes con y sin Complicaciones de la Vía Aérea Post-Trasplante Pulmonar, a los 6 meses tras el trasplante pulmonar

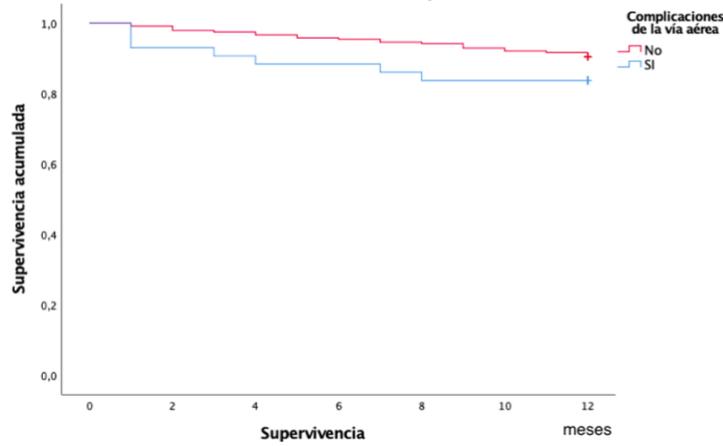


Figura 13 - Comparación de la Supervivencia Acumulada en Pacientes con y sin Complicaciones de la Vía Aérea Post-Trasplante Pulmonar, a los 12 meses tras el trasplante pulmonar

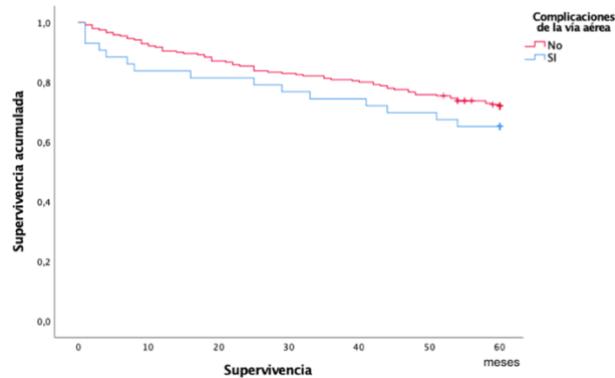
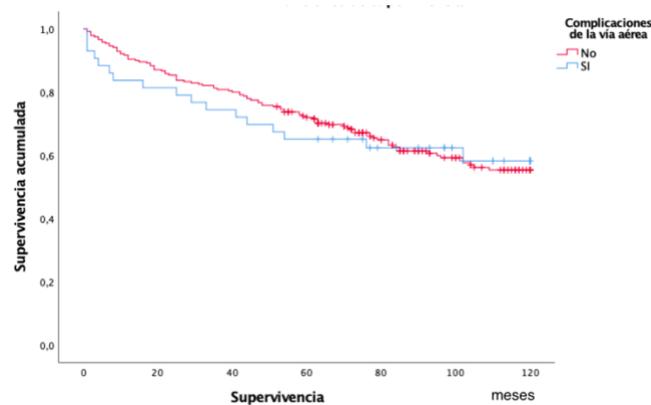


Figura 14 - Comparación de la Supervivencia Acumulada en Pacientes con y sin Complicaciones de la Vía Aérea Post-Trasplante Pulmonar, a los 5 años tras el trasplante pulmonar



*Figura 15 - Comparación de la Supervivencia Acumulada en Pacientes con y sin Complicaciones de la Vía Aérea Post-Trasplante Pulmonar, a los 10 años tras el trasplante pulmonar*

## 5.9. Análisis multivariante.

En el análisis multivariante, el desarrollo de complicaciones en la vía aérea no pareció ejercer una influencia determinante en la supervivencia post-trasplante pulmonar (HR 1.03; IC 95% 0.6-1.5). Sin embargo, otros factores como las complicaciones infecciosas (HR 1,98; IC 95% 1.13-3.25), rechazo crónico (HR 2.24; IC 95% 1.4-3.56) y la edad del receptor en el momento del procedimiento (HR 1.02; IC 95% 1-1.03), mostraron asociaciones estadísticamente significativas.

Por otro lado, al analizar únicamente el riesgo de mortalidad a los 3 meses en pacientes con complicaciones en la vía aérea, respecto a los que no, se observa un aumento significativo del mismo, aproximadamente cuatro veces mayor, en pacientes con complicaciones en la vía aérea respecto a los que no las presentan en etapas iniciales del trasplante pulmonar. (HR 3.83; IC 95% 1.08-13.58).

VARIABLE	HR	IC 95%	Log-rank
Complicaciones en la VA	1.03	(0,62 – 1,73)	0,71
<b>Edad</b>	<b>1.02</b>	<b>(1.07 – 1,04)</b>	<b>0.004*</b>
Sexo	1,44	(0.9 – 2.85)	0,11
Cardiopatía	1,18	(0,8 -1,77)	0,17
HTP	1.12	(0.7 -1,7)	0,65
ECMO	1,16	(0.66 -1.99)	0,59
<b>CLAD</b>	<b>2,0</b>	<b>(1,3 -3,09)</b>	<b>0.002*</b>
<b>Infeción</b>	<b>2.0</b>	<b>1,4 – 3,15</b>	<b>0.00*</b>

*Tabla 13 – Análisis multivariante del riesgo relativo para la mortalidad. Las variables incluyen complicaciones en la vía aérea (VA), edad, sexo, cardiopatía, hipertensión pulmonar (HTP), uso de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO), enfermedad pulmonar obstructiva crónica avanzada (CLAD) e infección.*

## **VI. DISCUSIÓN**

## 6. DISCUSIÓN

### 6.1. Incidencia

Ya desde los comienzos del trasplante pulmonar, la correcta cicatrización de la anastomosis bronquial ha supuesto un desafío fundamental en el éxito del procedimiento. En efecto, en los primeros trasplantes pulmonares realizados a principios de los años 60, ya era observable que hasta el 80% de los receptores que sobrevivían más de 7 días experimentaba algún tipo de complicación en relación a la anastomosis bronquial (87), la mayoría de ellas graves, con altas tasas de mortalidad. Es por ello que la correcta cicatrización de dicha anastomosis fue considerada uno de los puntos más críticos y temibles de todo el procedimiento. Gracias a casi cuatro décadas de experiencia e investigación, estas complicaciones se han visto disminuidas en su frecuencia y severidad, pudiendo ser tratadas de forma precoz y efectiva, disminuyendo la mortalidad y morbilidad tras el procedimiento. Sin embargo, pesar de todos los avances y mejoras en relación al trasplante pulmonar, la incidencia de este tipo de complicaciones sigue rondando cifras no despreciables, que oscilan en torno al 2 y 18% del total de pacientes trasplantados (44–51) Como hemos dicho, estas complicaciones implican una importante morbimortalidad, con disminución de la calidad de vida de los pacientes, aumentando, además, los costes tras el trasplante pulmonar.

De las cifras anteriores, se deduce una amplia variabilidad en lo que respecta a las incidencias de complicaciones en la vía aérea reportadas en la literatura. Esta discrepancia puede ser explicada, en parte, por la diversidad de criterios utilizados a la hora de definir el concepto de complicación en la vía aérea. En nuestro caso se ha optado por una definición amplia de “*complicación de la vía aérea*”, en comparación con otras series. En nuestro estudio en particular hemos hecho referencia a “*toda alteración del proceso de cicatrización normal de la anastomosis bronquial tras el trasplante pulmonar que pueda conllevar, o no, una repercusión funcional y/o clínica, subsidiaria de ser tratada o no*”. Es decir, se han incluido todas las alteraciones de la vía aérea, incluso aunque su

tratamiento haya sido expectante, hecho que, como veremos más adelante, será clave para explicar una mayor incidencia respecto a otros estudios publicados en la literatura.

Se deduce de ello que conseguir un sistema de registro de complicaciones en la vía aérea estandarizado es clave para conocer la incidencia real, la prevalencia y el impacto generado por este tipo de complicaciones. En efecto, han sido varios los sistemas de clasificación de complicaciones en la vía aérea propuestos a lo largo de los años, por ejemplo, en la década de los 90, Couraud et al. (89) publicaron un de los primeros registros de complicaciones en la vía aérea tras el trasplante pulmonar, describiendo la presencia de isquemia y necrosis en la anastomosis a los 15 días tras el trasplante pulmonar; sin embargo, este primer estudio quedaba limitado al dejar por reportar, por ejemplo, las complicaciones relacionadas con las vías aéreas distales – lo que supone un porcentaje no despreciable del total del espectro de dicha patología (en nuestro caso, hasta un 25% de las complicaciones en la vía aérea correspondieron a esta afectación de las vías aéreas distales). Otro intento de registro de complicaciones en la vía aérea viene de la mano de Shennib y Massard, quienes, unos años más tarde, publicaron un estudio abarcando un mayor espectro de complicaciones en la vía aérea, que iban desde los cambios isquémicos precoces, hasta las estenosis y malacia (90). Sin embargo, al igual que el estudio de Couraud et al., no disponían de unos criterios claros y rigurosos para describir la gravedad de las complicaciones. Diez años más tarde, Chhajed et al. evidenciaron la necesidad de dicha estandarización en lo que concierne a la descripción de este tipo de complicaciones, proponiendo la llamada clasificación broncoscópica TEGLA. En esta clasificación describía el grosor de la lesión de la mucosa (T), la extensión de la lesión circunferencial (E), la existencia de tejido de granulación (G), la aparición de suturas sueltas (L) y la presencia de complicaciones anastomóticas o de las vías respiratorias distales (A); sin embargo, el sistema TEGLA no incluía un sistema de gradación estandarizada para todas las complicaciones de hecho, la dehiscencia y la estenosis eran consideradas como variables dicotómicas, siendo la gravedad y localización, por ejemplo, reportada como texto libre (91). Thistlethwaite et al. propusieron un nuevo sistema de clasificación que reconocía la localización de la estenosis, pero no incorporaba

medidas de gravedad, y además, no incluía otras complicaciones frecuentes y claramente relevantes como la malacia o la dehiscencia (91). El sistema de clasificación propuesto por Santacruz et al. describía hasta 6 categorías de complicaciones incluyendo muchas de las ideas de sistemas anteriores; sin embargo, este sistema, al igual que los previos, presentaba carencias, ya que por ejemplo, no hacía una distinción entre ciertos grados de dehiscencia incipientes y necrosis avanzadas, y, además, tampoco discernía claramente la gravedad de la lesión (92).

No fue hasta 2013 cuando, como un intento de perfeccionamiento de sistemas anteriores, la Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF) desarrolló un nuevo sistema de gradación macroscópica de la anastomosis bronquial que hacía referencia al diámetro y sutura, el llamado MDS (54). Este sistema, describe el aspecto macroscópico (M) de la complicación, la extensión o diámetro de la afectación (D) y, si se precisa, el grado de dehiscencia de la sutura (S) (54). Aunque el esquema MDS es uno de los sistemas de gradación más completo hasta la fecha, no califica la gravedad de la isquemia y la necrosis, aspectos especialmente importantes para evaluar las vías respiratorias en las etapas tempranas tras el trasplante. Por lo tanto, resulta difícil vincular estos hallazgos iniciales con las complicaciones a largo plazo identificadas en un seguimiento longitudinal.

Un sistema de clasificación ideal debería capitalizar las fortalezas de las clasificaciones existentes, abarcando todas las complicaciones de las vías respiratorias, tanto precoces como tardías. Cada complicación debería poder ser descrita de manera objetiva en términos de gravedad, localización y extensión, siendo esencial su reproducibilidad facilitando la investigación multiinstitucional. Es por ello que la sociedad de Trasplantes de Corazón y Pulmón (ISHLS) desarrolló en 2018 una clasificación basada tanto en la localización de las complicaciones en la vía aérea, en relación a la anastomosis, como en la severidad de las mismas, clasificando de forma paralela las complicaciones en: isquemia/necrosis, dehiscencia, estenosis y malacia (53).

Esta clasificación ha surgido pues, como resultado de años dedicados en optimizar los resultados, supervivencia y calidad de vida del paciente tras el de trasplante pulmonar.

En nuestro caso, hemos seguido la clasificación recomendada por la ISHLT, obteniendo un resultado satisfactorio y corroborando la sencillez y precisión en cuanto a la descripción en la naturaleza, gravedad y localización de la lesión, permitiendo la comparación con otras cohortes (45–47,49–51,93–95).

Basándonos en esta descripción, nuestra experiencia confirma la estabilización de incidencia de complicaciones en la vía aérea en torno al 12%, a pesar del aumento en la cantidad y complejidad de los trasplantes pulmonares realizados en nuestra institución (96,97).

Al analizar la literatura, encontramos series descritas con incidencias similares, como es el caso de la serie descrita por Yserbert et al. con tasas de incidencia en torno al 11% de 924 anastomosis analizadas (50). Incidencias mayores las encontramos descritas en la literatura de la mano del grupo de Van de Waunder et al. (95) que en 2007 reportó una incidencia de complicaciones en la vía aérea del injerto pulmonar de hasta el 15,7% en las anastomosis analizadas.

Destacar que, recientemente han sido publicadas series con incidencias considerablemente menores. Destacaremos el reporte de Scheweiger et al., con una tasa de incidencia tan baja como del 1,56%, de un total de 2941 anastomosis analizadas (49), o el grupo español de Gil-Bartunen et al. , quien publica una incidencia de complicaciones en la vía aérea del 5,7%, de un total de 245 pacientes, y una incidencia de hasta el 3,7% por anastomosis del total de 461 anastomosis estudiadas (47).

En nuestro estudio, la mayor incidencia observada puede ser debida al amplio espectro de complicaciones que se han quedado incluidas en la definición de “complicación en vía aérea”, pues todos los casos de cambios broncoscópicos, independientemente de si precisaron, o no, algún tipo de intervención han sido reportados; de hecho, al considerar únicamente las complicaciones en la vía

aérea que sí precisaron algún tipo de intervención, la incidencia de complicaciones descrita se redujo al 8% de las anastomosis estudiadas. Ç

Además, es notable que, en muchos casos englobados en el grupo que recibieron tratamiento, tan solo con la simple eliminación de material fibrino-necrótico o la técnica de laserización con un broncoscopio flexible han sido suficientes para abordar estas complicaciones sin la necesidad de recurrir a técnicas más invasivas, como la broncoscopia rígida o la cirugía.

Es decir, podemos concluir, que en nuestra serie, pese a un mayor reporte de complicaciones, la mayoría fueron de naturaleza leve y fácilmente manejable.

Esto contrasta con las grandes series descritas anteriormente que, aunque obtuvieron tasas de incidencia menores, las complicaciones presentadas revistieron un carácter no tan leve, (al ser analizadas las complicaciones mediante la clasificación propuesta por la ISHLT) precisando de hecho, la mayoría de ellas tratamientos más invasivos (47,49). Estos hallazgos respaldan aún más la importancia de implementar en la práctica clínica diaria la clasificación propuesta por la Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón (ISHLT) con la finalidad de poder comparar de forma precisa la tasa de incidencia real de los distintos grupos de trasplante pulmonar.

Además, el hecho de que la mayoría de las complicaciones registradas en nuestro estudio se hayan categorizado como leves en la clasificación de la ISHLT respalda la idea de que, como veremos más adelante, a pesar de la prevalencia significativa, la aparición de complicaciones en la vía aérea no tiene un impacto negativo en la supervivencia global de los pacientes sometidos a trasplante pulmonar.

	Año publicación estudio	Incidencia pacientes tratamiento	<b>Incidencia anastomosis tratamiento</b>	Incidencia pacientes NO tratamiento	<b>Incidencia anastomosis NO tratamiento</b>
Muñoz et al. (Córdoba, España)	2023	10,2% (29/284)	8,06% (32/ 397)	15,4% (44/284)	12,5% (50/ 397)
Gil Barturen et al (Madrid, España)	2022	5.7% (14/245)	3,7% (17/461)		
Schweiger et al. (Vienna, Austria)	2020	2,89% (45/1555)	1,56% (46/2941)		
Olland et al. (Strasbourg, Francia)	2016	20%			
Yserbyt et al.	2015				11% (101/924)
FitzSullivan et.(Washington Mediacal Center, EEUU)	2011	12.2%	18.1%		
FitzSullivan et.(Washington Mediacal Center, EEUU)	2011	4.4%	2.3%		
Van Berkel et al, (Missouri, EEUU)	2011	8,2% (19/231)			
Van Berkel et al,(Missouri, EEUU)	2011	2,1% (1/48)			
Moreno et al. (Córdoba, España)	2008	12,6% (27/255)	9%(31/343)		
Weder et al (Zurich, Suiza)	2008	4,9% (10/ 206)	4,6% (18/ 391)		
Van de Wauder et al. (Leuven, Bélgica)	2007				15,7% (57/ 362)
Alvarez et al. (Córdoba, España)	2001	6,8% (101)	5,3% (151)		
Herrera et al. (Cambridge, UK)	2001	24,4%	23,8%		
Kshetry et al. (Minnesota, EEUU)	1997	15% (19/102)			

*Tabla 14 - Comparación de la incidencia de pacientes con y sin tratamiento de anastomosis en estudios de diferentes centros trasplantadores.*

## **6.2. Factores de riesgo asociados a complicaciones en la vía aérea del injerto.**

A lo largo de los años, y con el objetivo de disminuir la incidencia de complicaciones en la vía aérea, se han llevado a cabo un proceso de identificación de diferentes factores de riesgo que pudieren estar implicados directa o indirectamente con el desarrollo de complicaciones en la vía aérea tras el trasplante pulmonar.

En nuestro estudio, conociendo ya los factores de riesgo descritos en series previas, y con la finalidad de identificar nuevos factores posiblemente relacionados con la aparición de complicaciones en la vía aérea, los hemos agrupado en (i) factores relacionadas con el donante, (ii) factores relacionadas con el receptor, (iii) factores relacionadas con el procedimiento y (iv) factores relacionadas con el postoperatorio.

Durante la primera década del éxito inicial del trasplante pulmonar, en los años ochenta, los criterios de selección del donante eran conservadores y estrictos. Se conocen como criterios estándar o del donante ideal a aquellos que cumplían las siguientes características: edad <55 años, radiografía de tórax normal, PaO<sub>2</sub> >300 mmHg con una FiO<sub>2</sub> de 1 y una PEEP de 5 cm H<sub>2</sub>O durante 5 minutos, fibrobroncoscopia libre de secreciones purulentas o signos de aspiración, ausencia de contusión pulmonar, traumatismo torácico o cirugía previa del pulmón a extraer, ausencia de antecedentes personales de malignidad (exceptuando tumores cerebrales no metastatizantes) ni otras enfermedades sistémicas, ABO compatible o isogrupo, tabaquismo de menos de 20 paquetes-año, ausencia de microorganismos en la tinción de Gram. De tal forma que, pacientes que no cumplían estos factores, eran considerados como donantes no válidos. Sin embargo, ante el problema de la escasez de donantes, que aparece cuando se amplían las indicaciones del trasplante y aumenta la demanda de receptores, motiva a algunos grupos a relajar estos criterios. Se comienzan a utilizar pulmones de donantes que no cumplen alguno de los criterios del donante ideal, más conocidos como “donantes extendidos”, publicándose las correspondientes series de resultados, y poniendo en evidencia que la ampliación del los criterios de validez de un donante pulmonar, no afectaban

significativamente al éxito del trasplante pulmonar (39,98). En nuestro estudio, de hecho, no hemos observado diferencias estadísticamente significativas en lo que respecta a la aparición de complicaciones en la vía aérea en trasplantes de donantes con criterios extendidos. Del mismo modo, no observamos ningún factor del donante específico involucrado de forma directa o indirecta en una cicatrización bronquial alterada. Esta evidencia nos ha permitido ampliar nuestro pool de donantes de pulmón en la última década, incluyendo aquellos de hasta 75 años, con PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> entre 250 y 300 mmHg, o con mayor tiempo de intubación.

Una técnica deficiente de preservación de órganos puede comprometer la cicatrización bronquial al disminuir la perfusión bronquial retrógrada. El uso de soluciones de conservación de dextrano bajas en potasio con la adición de glucosa ha dado lugar a tiempos de conservación pulmonar prolongados de 12 horas(99) Además, pudimos demostrar los beneficios de una doble administración anterógrada y retrógrada de la solución de preservación para mejorar la función del injerto en las primeras etapas (86).

Ha sido ampliamente demostrado en la literatura que el uso de corticoesteroides en el período preoperatorio ya no es una preocupación importante en cuanto a la cicatrización de la anastomosis bronquial. Por el contrario, se ha puesto de manifiesto que el uso de esteroides se asocia con una menor formación de tejido de granulación y una mayor supervivencia postrasplante (100). Como en nuestra experiencia previa(96,97), las dosis bajas de esteroides preoperatorios no se han visto relacionadas con el desarrollo de complicaciones bronquiales y se ha demostrado que son útiles en la prevención del rechazo agudo y la mejora potencial de la lesión por reperfusión.

El lado y el tipo de trasplante de pulmón también pueden desempeñar un papel a considerar en lo que respecta a la correcta cicatrización de la anastomosis bronquial. Las anastomosis bronquiales derechas se han asociado con mayor riesgo de complicaciones que las izquierdas, probablemente en relación con las diferencias anatómicas de perfusión entre ambos bronquios principales. En la presente serie no observamos estas diferencias. Cabe señalar que en nuestro análisis anterior, los trasplantes bilaterales sí estuvieron relacionados con el

desarrollo de complicaciones en la vía aérea: En una serie de 214 trasplantes de pulmón, observamos que de 27 pacientes con complicaciones bronquiales, 23 eran trasplantes bipulmonares, con un riesgo 7,4 veces mayor de desarrollar complicaciones bronquiales que los uniplmonares (96) (97). En la presente serie, analizando 400 anastomosis, no hubo diferencias en cuanto a uni y bipulmonares. Es posible que el menor número de casos de pacientes con fibrosis quística trasplantados en la última década haya influido en estas diferencias. La técnica de anastomosis bronquial ha evolucionado con el tiempo. Aunque en los primeros años se defendió una técnica telescopada (97) , la evidencia actual favorece el uso de una anastomosis bronquial terminoterminal con una única sutura continua, proporcionando excelentes resultados con una tasa de complicaciones muy baja (101). En la presente serie, todos los pacientes fueron sometidos a una sutura doble o simple con excelentes resultados. En ambos casos realizamos una técnica termino-terminal con monofilamento reabsorbible 4/0 sin envoltura de tejido, y la anastomosis se realiza lo más cerca posible de la carina secundaria. No hemos observado diferencias entre ambas técnicas, por lo que las usamos indistintamente con buenos resultados (94)

Además, no hemos identificado diferencias en la tasa de complicaciones en la vía aérea cuando existe una discrepancia en el tamaño bronquial del receptor y el donante. En tales casos, intentamos superar esta discrepancia promediando y remodelando los extremos tanto del receptor como del donante.

De manera similar a nuestra experiencia previa (96), al analizar las variables postoperatorias, observamos que un tiempo de ventilación mecánica postoperatoria más prolongado, una relación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> inferior a 300 mmHg durante las primeras 72 horas, una infección grave del injerto postoperatoria y un aislamiento bronquial post-trasplante de *Aspergillus* spp. se encontraron asociados a la aparición de complicaciones en la vía aérea. Estos factores pueden estar interrelacionados y parecen ser consistentes con los procesos patológicos conocidos que están involucrados en el desarrollo de complicaciones en la vía aérea del injerto, donde se sospecha que el flujo sanguíneo comprometido es la vía final común patogénica. (52,78,88).

El perfeccionamiento de la técnica quirúrgica, el uso de suturas reabsorbibles y la reducción de la longitud del bronquio del donante durante la sutura bronquial, claves a la hora de reducir de manera significativa la frecuencia de complicaciones en las vías respiratorias.

Las series publicadas por FitzSullivan et, demostraron una reducción de tasa de incidencia de complicaciones 18.1% al 2.3% de las anastomosis y del 12.2% al 4.4% de los pacientes al modificar la técnica de sutura bronquial (51). De manera similar el grupo de Van Berkel et al, observaron una reducción drástica de la incidencia de complicaciones en la vía aérea al cambiar la técnica quirúrgica (disminución de la longitud del bronquio del donante hasta un anillo de la carina lobar, o incluso menos), pasando de una incidencia de complicaciones en la vía aérea del 8,2% (19 de 231 pacientes) al 2,1% (1 de 40 pacientes) (79). De similar forma, el grupo de Levy et al, en 2022 ha reportado una reducción de la incidencia de 15,2% (44 de 290 pacientes) al 6,9% (9 pacientes de 131) al cambiar el tipo de anastomosis bronquial (48).

La ventilación mecánica prolongada post-trasplante produce un flujo de presión positiva en la vía aérea, lo que puede interrumpir la cicatrización de la mucosa de la vía aérea y de la línea de sutura anastomótica, lo que contribuye a la patogenia de las complicaciones en la vía aérea del injerto. En nuestra experiencia previa, la ventilación mecánica postoperatoria prolongada se asoció con complicaciones en la vía aérea del injerto con un riesgo 3,5 veces mayor que en aquellos receptores que se destetaron del ventilador de forma precoz (96). Esta asociación persistió en la presente serie. Probablemente, no es la ventilación mecánica en sí misma, sino aquellos factores relacionados con la necesidad de ventilación postoperatoria prolongada, los que están realmente involucrados en el desarrollo de las complicaciones en la vía aérea del injerto. Estos factores incluyen disfunción primaria del injerto (DPI), infecciones o inestabilidad hemodinámica, entre otros.

Las infecciones bronquiales han demostrado afectar a la correcta cicatrización anastomótica: una vez que se rompe la barrera mucosa debido a la isquemia local, el entorno contaminado induce un aumento de la necrosis local. En nuestro caso, hemos observado un riesgo de complicaciones en la vía aérea del injerto

de hasta dos veces mayor en aquellos pacientes que desarrollaron infecciones bronquiales tras el trasplante pulmonar respecto a los que no. Las infecciones fúngicas, especialmente la Aspergilosis, son frecuentes en una anastomosis isquémica con una incidencia reportada tan alta como el 24% (102) y pueden causar traqueobronquitis difusa o infección en el sitio anastomótico. De manera similar, en la presente serie, pudimos demostrar una asociación entre la colonización postoperatoria de las vías respiratorias con *Aspergillus spp* y la presencia de complicaciones en la vía aérea del injerto. Sorprendentemente, la presencia de *Pseudomona spp.* no pareció ser tan relevante, ni la presencia de *Haemophilus spp* en el desarrollo de complicaciones bronquiales. Si esto es un hallazgo de importancia real o está sesgado por el diseño retrospectivo del estudio debería abordarse más a fondo en un cohorte prospectivo. Sin embargo, en cualquiera de los casos, abogamos por llevar a cabo un diagnóstico precoz y tratamiento de las colonizaciones bronquiales. (103)

Los pacientes que desarrollan DPI también tienen un mayor riesgo de isquemia de las vías respiratorias. Estos pacientes presentan daño alveolar difuso y aumento de la permeabilidad vascular, lo que resulta en edema intersticial y reducción del flujo sanguíneo pulmonar (104). Aunque no pudimos demostrar una asociación entre complicaciones en la vía aérea del injerto y pacientes que desarrollan PGD, al analizar la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> del receptor en las primeras 72 horas post-trasplante, aquellos pacientes por debajo de 300 mmHg presentaron un riesgo de hasta 2,4 veces mayor de desarrollar complicaciones en la vía aérea del injerto.

En el presente estudio el género masculino del receptor fue un factor de riesgo independiente para la aparición de complicaciones en la vía aérea del injerto. Estudios previos (79) ya habían observado que la longitud del receptor es un factor de riesgo independiente para aparición de complicaciones en la vía aérea del injerto. Estos cambios anatómicos referentes al tamaño mayor de las vías respiratorias en el género masculino podrían explicar la mayor propensión de los hombres a la aparición de complicaciones en la vía aérea del injerto. Sería objeto de investigación adicional.

En conclusión, podemos decir, que respecto a otras series presentadas por grupos de trasplante, los factores de riesgo asociados a la aparición de complicaciones en la vía aérea del injerto no han experimentado cambios significativos. La isquemia bronquial debida a factores como la disfunción primaria del injerto que requiere ventilación mecánica prolongada y un ambiente infectado continúan siendo las principales causas de la CA relacionada con la isquemia bronquial.

### **6.3. Manejo de complicaciones**

La dehiscencia bronquial es una complicación grave con tasas de mortalidad elevadas. Es la consecuencia de la progresión de una necrosis de la mucosa que suele ocurrir dentro de las primeras 1-4 semanas después del trasplante (56,105–107) La incidencia reportada varía entre el 1 y el 10%. Las dehiscencias parciales leves se manejan mejor de manera conservadora. Un paso adelante es la inserción de un *stent*, que generalmente se mantiene en su lugar durante 6 a 8 semanas después de que la curación esté completa. El uso de *stents* metálicos autoexpansibles en el manejo de una dehiscencia se asocia con el desarrollo de tejido de granulación que puede requerir más debridación. Las dehiscencias completas tienen una alta mortalidad debido a la sepsis y los problemas respiratorios: incapacidad para retirar la ventilación mecánica y el colapso del pulmón a pesar del drenaje adecuado de los espacios pleurales. La reparación quirúrgica abierta y la broncoplastia con colgajo pueden ser una opción en pacientes seleccionados. En ocasiones, puede ser necesario el retrasplante. En nuestra serie, las dehiscencias, con una incidencia algo mayor al del resto de serie descritas, han podido ser manejadas de manera conservadora en su mayoría, connotando la levedad del proceso. Sin embargo, las más graves sí precisaron desbridamiento quirúrgico y reanastomosis. Es relevante señalar la referencia a la alta mortalidad asociada con las dehiscencias completas. En nuestro estudio, en concordancia con la literatura, los dos únicos casos de éxitus precoz por complicación en la vía aérea (tabla ), fueron consecuencia de una dehiscencia grave en la anastomosis.

La estenosis bronquial es la complicación más frecuente con una incidencia estimada que varía del 5% al 30% (53,78,79,101). En nuestra serie, aproximadamente la mitad de las complicaciones descritas se correspondían con complicaciones estenóticas. Es la consecuencia natural de complicaciones a nivel de la sutura bronquial como infecciones previas o dehiscencias, y puede aparecer dentro de los 2 a 9 meses después del trasplante. Existen dos tipos de estenosis, la que ocurre a nivel de la línea de sutura (la más frecuente con una incidencia del 12-40 %) y la que aparece distal a ella (incidencia 2-4%), dentro de las que se engloba la que se localiza a nivel del bronquio intermediario que puede dar lugar a una estenosis completa (*vanishing bronchus intermedius syndrome*), una complicación grave con una supervivencia tras el diagnóstico de 25 meses (108). El diagnóstico de la estenosis se realiza con una broncoscopia flexible y TAC con reconstrucción multiplanar. El tratamiento está indicado en pacientes sintomáticos o con una estenosis > 50 % y, en principio, es endoscópico con dilataciones con balón -con altas tasas de recidiva -, colocación de *stent* - con riesgo de migración del mismo, dificultad de aclaramiento de secreciones o formación de tejido de granulación -, o tratamientos con láser, argón o crioterapia. La cirugía es la última opción terapéutica en estenosis refractarias al tratamiento endoscópico, así como el retrasplante que debe indicarse únicamente en pacientes muy seleccionados (109). En nuestro caso, tal y como mencionamos anteriormente, la mayoría de estenosis presentaron un carácter leve con escasa o nula repercusión funcional, manejadas con mera actitud expectante, o tratamiento con simples toques de laser y retirada de material fibrinonecrótico, evitando la necesidad de procedimientos más invasivos (96).

Las vías aéreas malácicas están presentes con más frecuencia en los receptores de pulmón pediátricos y en aquellos con vías aéreas estenóticas tratadas con *stents*. Surge como consecuencia de la pérdida de integridad de los cartílagos bronquiales, con una hipotonía de los elementos mioelásticos que resulta en una reducción en la luz bronquial. Puede manifestarse con síntomas respiratorios como tos, disnea o dificultad para aclarar las secreciones, lo que conduce a infecciones recurrentes. El tratamiento dependerá de la gravedad de los síntomas, pero generalmente incluye fisioterapia respiratoria, mucolíticos y ventilación mecánica no invasiva con presión positiva. En casos más severos, puede ser

necesario utilizar *stents* o incluso recurrir a la cirugía, como la resección bronquial en casos de malacia focal o la traqueobroncoplastia en casos más extensos. En nuestra experiencia, solo 3 pacientes requirieron la inserción de un *stent* metálico autoexpandible con resultados satisfactorios, mientras que el resto, continuaron las medidas conservadoras descritas.

#### **6.4. Supervivencia y mortalidad**

Al analizar las principales causas de éxitus tras el trasplante pulmonar, las complicaciones en la vía aérea han representado una pequeña proporción de las causas de fallecimiento, mientras que el rechazo crónico y las infecciones han emergido como las principales causas de mortalidad, llegando a constituir casi la mitad del total de las causas de fallecimiento tras el trasplante. Esta tendencia es congruente con hallazgos reportados en la literatura como la serie de Raskin et al., quien, tras un seguimiento de más de una década a aproximadamente 900 pacientes, identificaron las infecciones y a la disfunción crónica del injerto pulmonar (CLAD) como factores predominantes de mortalidad post-trasplante (110); de manera similar, el estudio de Kulkarni et al. (111) evidenció que la mayoría de los receptores de trasplante pulmonar fallecen o desarrollan CLAD dentro de los primeros cuatro años, lo que subraya la gravedad y la frecuencia de esta complicación en el panorama a largo plazo del trasplante pulmonar.

En nuestro estudio, la mediana de supervivencia fue de aproximadamente 14 años, superando la mediana de 11-12 años reportada en la mayoría de series (44,104,111–114). Este aumento en la supervivencia podría estar relacionado con la mediana de edad más baja de los pacientes de la cohorte presentada, la mayoría de ellos, menores de 60 años.

En el presente estudio, no hemos podido demostrar que la ocurrencia de complicaciones en la vía aérea afecte a la supervivencia de los pacientes trasplantados pudiendo ser explicado por el hecho de que las complicaciones en la vía aérea registradas en nuestra serie hayan sido de naturaleza leve, siendo además el tratamiento y las terapias actuales efectivas en reducir su impacto en la

supervivencia a largo plazo. Estos resultados concuerdan con estudios como los de Yserbit et al. y Schweigner et al. (49,50,93), donde, del mismo modo, no observaron diferencias respecto a la supervivencia en pacientes con y sin complicaciones en la vía aérea. A diferencia de nuestros resultados, el registro de la United Network for Organ Sharing mostró una menor supervivencia a los 5 años en pacientes con complicaciones en la vía aérea, con un 33.2% frente a un 54.2% en aquellos sin complicaciones. Esta diferencia podría deberse a una menor frecuencia de complicaciones en la vía aérea en su cohorte, lo que podría indicar que cuando estas complicaciones ocurren, tienden a ser más graves y por ende, afectan de forma directa a la supervivencia (112)

Al comparar las tasas de supervivencia entre pacientes con y sin complicaciones en la vía aérea en distintos momentos tras el trasplante pulmonar se observa que aunque las complicaciones en la vía aérea muestran una disminución a los 3 meses de la supervivencia, no afectan la supervivencia global. A partir de los 5-6 años, la supervivencia se ve influenciada por el rechazo crónico, que emerge como la principal causa de mortalidad, seguido de complicaciones infecciosas, mientras que la mortalidad directamente atribuible a complicaciones en la vía aérea es mínima. Este resultado subraya la influencia y gravedad de las complicaciones precoces - como la dehiscencia anastomótica- en la supervivencia inmediata post-trasplante (56,105–107).

A través de un análisis multivariante, hemos podido discernir que las complicaciones en la vía aérea no representan un factor de riesgo significativo que afecte la supervivencia a largo plazo. Esta observación es particularmente relevante porque, aunque las complicaciones en la vía aérea son consideradas eventos clínicos serios, en nuestro estudio no se tradujeron en un descenso estadísticamente significativo en la supervivencia de los pacientes trasplantados. Esto podría deberse a que la mayoría de las complicaciones observadas en nuestra cohorte fueron de naturaleza leve. Además, como hemos mencionado, parece que el manejo clínico y las intervenciones terapéuticas actuales son eficaces para reducir su impacto en la supervivencia a largo plazo. En contraste, factores como las complicaciones infecciosas y el rechazo crónico, se mostraron como predictores robustos de una menor supervivencia. Estos resultados refuerzan la

noción de que las infecciones postoperatorias y el rechazo crónico del injerto son determinantes críticos en la supervivencia después de un trasplante pulmonar. Estos hallazgos están en línea con la literatura existente, la cual señala a las complicaciones infecciosas y al rechazo crónico como las principales causas de morbilidad y mortalidad tras el trasplante. (94,113,115,116)

La edad del receptor al momento del trasplante también surgió como un factor significativo, con un HR incremental de 1.02 por año de edad. Esto puede reflejar una menor resiliencia y una capacidad reducida para recuperarse de complicaciones postoperatorias en pacientes de mayor edad, así como una posible acumulación de comorbilidades que pueden complicar la evolución del paciente tras el trasplante.

Estos resultados nos llevan a concluir que, mientras las estrategias de prevención y manejo de las complicaciones en la vía aérea deben continuar siendo una prioridad, es imprescindible dirigir una atención particular hacia la prevención y tratamiento de infecciones post-trasplante y hacia un seguimiento exhaustivo dirigido al rechazo crónico. Además, se resalta la importancia de una evaluación geriátrica integral pre-trasplante para identificar y optimizar aquellos factores modificables que puedan mejorar la supervivencia en los receptores de mayor edad.

En conclusión, los resultados de nuestro estudio aportan claridad sobre los determinantes de la supervivencia post-trasplante pulmonar y subrayan la necesidad de abordajes terapéuticos y preventivos específicos que puedan mejorar la supervivencia y calidad de vida de los pacientes trasplantados.

## **VII. CONCLUSIONES**

## 7. CONCLUSIONES

1. A pesar del aumento en la cantidad y complejidad de los trasplantes pulmonares realizados en el Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba, la incidencia de complicaciones en la vía aérea ha permanecido estable en las últimas décadas.
2. Esta incidencia, se mantiene en concordancia con las principales series reportadas a nivel internacional.
3. La disfunción primaria del injerto y las infecciones respiratorias, ambas condiciones precursoras de la necesidad de ventilación mecánica prolongada, han resultado ser factores de riesgo significativos que contribuyen a la isquemia anastomótica y, consecuentemente, al desarrollo de complicaciones en la vía aérea.
4. La estenosis a nivel de la anastomosis bronquial, con una reducción del diámetro de la vía aérea leve fue la complicación más comúnmente registrada, pudiendo ser manejada en la mayoría de los casos mediante procedimientos endoscópicos, evitando la necesidad de intervenciones más invasivas.
5. Las principales causas de mortalidad están ligadas al rechazo crónico y las infecciones, más que a las complicaciones de la vía aérea.
6. No se ha demostrado que la ocurrencia de complicaciones en la vía aérea afecte a la supervivencia de los pacientes trasplantados, destacando el éxito del buen manejo clínico.
7. El desarrollo de complicaciones infecciosas, el rechazo crónico y la edad mayor en el receptor han resultado ser factores que afectan a la supervivencia global tras el trasplante pulmonar.

## **VIII. BIBLIOGRAFÍA**

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Hardy JD, Eraslan S, Webb WR. Transplantation of the lung. *Ann Surg.* 1964 Sep;160(3):440-8.
2. Hardy JD, Webb WR, Dalton ML, Walker GR. Lung homotransplantation in man. *JAMA.* 1963 Dec 21;186(12).
3. Nelems JM, Duffin J, Glynn FX, Brebner J, Scott AA, Cooper JD. Extracorporeal membrane oxygenator support for human lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1978 Jul;76(1):28-32.
4. Lima O, Cooper JD, Peters WJ, Ayabe H, Townsend E, Luk SC, et al. Effects of methylprednisolone and azathioprine on bronchial healing following lung autotransplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1981 Aug;82(2):211-5.
5. Saunders NR, Egan TM, Chamberlain D, Cooper JD. Cyclosporin and bronchial healing in canine lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1984 Dec;88(6):993-9.
6. Goldberg M, Lima O, Morgan E, Ayabe HA, Luk S, Ferdman A, et al. A comparison between cyclosporin A and methylprednisolone plus azathioprine on bronchial healing following canine lung autotransplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1983 Jun;85(6):821-6.
7. Morgan E, Lima O, Goldberg M, Ferdman A, Luk SK, Cooper JD. Successful revascularization of totally ischemic bronchial autografts with omental pedicle flaps in dogs. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1982 Aug;84(2):204-10.
8. Little VR. Lung transplantation: moving forward yet still impeded by infection and rejection. *Thorac Surg Clin.* 2022 May;32(2)
9. Valapour M, Lehr CJ, Skeans MA, Smith JM, Carrico R, Uccellini K, et al. OPTN/SRTR 2016 annual data report: lung. *Am J Transplant.* 2018 Jan;18:363-433.
10. Chambers DC, Cherikh WS, Harhay MO, Hayes D, Hsich E, Khush KK, et al. The international thoracic organ transplant registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-sixth adult lung and heart-lung transplantation report—2019; focus theme: donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant.* 2019 Oct;38(10):1042-55.

11. Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014—an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2015 Jan;34(1):1-15.
12. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004 Mar 4;350(10):1005-12.
13. Bhorade SM, Vigneswaran W, McCabe MA, Garrity ER. Liberalization of donor criteria may expand the donor pool without adverse consequence in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2000 Dec;19(12):1199-204.
14. Noda K, Furukawa M, Chan EG, Sanchez PG. Expanding donor options for lung transplant: extended criteria, donation after circulatory death, ABO incompatibility, and evolution of ex vivo lung perfusion. *Transplantation*. 2023 Jul 20;107(7):1440-51.
15. Lyu DM, Goff RR, Chan KM. The lung allocation score and its relevance. *Semin Respir Crit Care Med*. 2021 Jun 24;42(03):346-56.
16. Skogsberg Dahlgren U, Herlenius G, Gustafsson B, Mölne J, Rydberg L, Socratous A, et al. Excellent outcome following emergency deceased donor ABO-incompatible liver transplantation using rituximab and antigen specific immunoadsorption. *Scand J Gastroenterol*. 2022 Jan 2;57(1):50-9.
17. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan JJ, 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;25(7):745-55.
18. Vazquez Guillamet R, Rjob A, Bierhals A, Tague L, Marklin G, Halverson L, et al. Potential role of computed tomography volumetry in size matching in lung transplantation. *Transplant Proc*. 2023 Mar;55(2):432-9.
19. Fraser CD, Zhou X, Grimm JC, Suarez-Pierre A, Crawford TC, Lui C, et al. Size mismatching increases mortality after lung transplantation in preadolescent patients. *Ann Thorac Surg*. 2019 Jul;108(1):130-7.

20. Barnard JB, Davies O, Curry P, Catarino P, Dunning J, Jenkins D, et al. Size matching in lung transplantation: an evidence-based review. *J Heart Lung Transplant*. 2013 Sep;32(9):849-60.
21. Aigner C. Lobar transplantation, split lung transplantation and peripheral segmental resection—reliable procedures for downsizing donor lungs. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004 Feb;25(2):179-83.
22. Shigemura N, Bermudez C, Hattler BG, Johnson B, Crespo M, Pilewski J, et al. Impact of graft volume reduction for oversized grafts after lung transplantation on outcome in recipients with end-stage restrictive pulmonary diseases. *J Heart Lung Transplant*. 2009 Feb;28(2):130-4.
23. Chambers DC, Yusen RD, Cherikh WS, Goldfarb SB, Kucheryavaya AY, Khusch K, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-fourth adult lung and heart-lung transplantation report—2017; focus theme: allograft ischemic time. *J Heart Lung Transplant*. 2017 Oct;36(10):1047-59.
24. Aburahma K, de Manna ND, Boethig D, Franz M, Iablonskii P, Heise EL, et al. Impact of total ischemic time and disease severity class on graft function after bilateral lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2023 May 12.
25. Campo-Cañaverl de la Cruz JL, Gil Barturen M, Ali A, Hoetzenecker K, Cypel M. Overcoming the limits of lung transplantation: 10 °C static cold preservation. *Arch Bronconeumol*. 2023 May;59(5):282-3.
26. Thuong M, Ruiz A, Evrard P, Kuiper M, Boffa C, Akhtar MZ, et al. New classification of donation after circulatory death donors definitions and terminology. *Transpl Int*. 2016 Jul;29(7):749-59.
27. Evrard P. Belgian modified classification of Maastricht for donors after circulatory death. *Transplant Proc*. 2014 Nov;46(9):3138-42.
28. Egan TM, Haithcock BE, Lobo J, Mody G, Love RB, Requard JJ, et al. Donation after circulatory death donors in lung transplantation. *J Thorac Dis*. 2021 Nov;13(11):6536-49.
29. Detry O, Le Dinh H, Noterdaeme T, De Roover A, Honoré P, Squifflet JP, et al. Categories of donation after cardiocirculatory death. *Transplant Proc*. 2012 Jun;44(5):1189-95.
30. Detry O, Deroover A, Meurisse N, Hans MF, Delwaide J, Lauwick S, et al. Donor age as a risk factor in donation after circulatory death liver

- transplantation in a controlled withdrawal protocol programme. *Br J Surg*. 2014 May 12;101(7):784-92.
31. Avlonitis VS, Fisher AJ, Kirby JA, Dark JH. Pulmonary transplantation: the role of brain death in donor lung injury. *Transplantation*. 2003 Jun;75(12):1928-33.
  32. Sayah DM, Pilewski JM. Outpatient pharmacologic management of lung transplant candidates on the waiting list. *Thorac Surg Clin*. 2022 May;32(2):111-9.
  33. Reyes KG, Mason DP, Thuita L, Nowicki ER, Murthy SC, Pettersson GB, et al. Guidelines for donor lung selection: time for revision? *Ann Thorac Surg*. 2010 Jun;89(6):1756-65.
  34. Pierre AF, Sekine Y, Hutcheon MA, Waddell TK, Keshavjee SH. Marginal donor lungs: a reassessment. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002 Mar;123(3):421-8.
  35. Bhorade SM, Vigneswaran W, McCabe MA, Garrity ER. Liberalization of donor criteria may expand the donor pool without adverse consequence in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2000 Dec;19(12):1199-204.
  36. Christie IG, Chan EG, Ryan JP, Harano T, Morrell M, Luketich JD, et al. National trends in extended criteria donor utilization and outcomes for lung transplantation. *Ann Thorac Surg*. 2021 Feb;111(2):421-6.
  37. Halpern SD, Hasz RD, Abt PL. Incidence and distribution of transplantable organs from donors after circulatory determination of death in U.S. intensive care units. *Ann Am Thorac Soc*. 2013 Apr;10(2):73-80.
  38. Ingemansson R, Eyjolfsson A, Mared L, Pierre L, Algotsson L, Ekmehag B, et al. Clinical transplantation of initially rejected donor lungs after reconditioning ex vivo. *Ann Thorac Surg*. 2009 Jan;87(1):255-60.
  39. Steen S, Sjöberg T, Pierre L, Liao Q, Eriksson L, Algotsson L. Transplantation of lungs from a non-heart-beating donor. *Lancet*. 2001 Mar;357(9259):825-9.
  40. Moradiellos Díez FJ, Varela de Ugarte A. Perfusión ex vivo: evaluar, recuperar y optimizar pulmones humanos para trasplante. *Arch Bronconeumol*. 2010 May;46(5):213-4.
  41. Copeland H, Hayanga JW, Neyrinck A, MacDonald P, Dellgren G, Bertolotti A, et al. Donor heart and lung procurement: a consensus statement. *J Heart Lung Transplant*. 2020 Jun;39(6):501-17.

42. Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF, Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA*. 2011 Nov 2;306(17):1891-901.
43. Luong ML, Morrissey O, Husain S. Assessment of infection risks prior to lung transplantation. *Curr Opin Infect Dis*. 2010 Dec;23(6):578-83.
44. Necki M, Pandel A, Urlik M, Antonczyk R, Latos M, Gaweda M, et al. The impact of airway complications on survival among lung transplant recipients. *Transplant Proc*. 2020 Sep;52(7):2173-7.
45. Herrera JM, McNeil KD, Higgins RSD, Coulden RA, Flower CD, Nashef SAM, et al. Airway complications after lung transplantation: treatment and long-term outcome. *Ann Thorac Surg*. 2001 Mar;71(3):989-93.
46. Herrera JM, McNeil KD, Higgins RSD, Coulden RA, Flower CD, Nashef SAM, et al. Airway complications after lung transplantation: treatment and long-term outcome. *Ann Thorac Surg*. 2001 Mar;71(3):989-93.
47. Gil Barturen M, Campo-Cañaverl de la Cruz JL, Crowley Carrasco S, Romero Román A, Hoyos Mejía L, Peyró M, et al. Interrupted versus continuous suture for bronchial anastomosis in lung transplantation: does it matter? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2022 Oct 4;62(5).
48. Levy J, Kashem A, Sunagawa G, Zhao H, Minakata K, Keshavamurthy S, et al. Postoperative bronchial complications after lung transplantation related to anastomosis suture. *Ann Thorac Surg*. 2022 Jul;114(1):293-300.
49. Schweiger T, Nenekidis I, Stadler JE, Schwarz S, Benazzo A, Jaksch P, et al. Single running suture technique is associated with low rate of bronchial complications after lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2020 Oct;160(4):1099-1108.e3.
50. Yserbyt J, Dooms C, Vos R, Dupont LJ, Van Raemdonck DE, Verleden GM. Anastomotic airway complications after lung transplantation: risk factors, treatment modalities and outcome—a single-centre experience. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016 Jan;49(1)
51. FitzSullivan E, Gries CJ, Phelan P, Farjah F, Gilbert E, Keech JC, et al. Reduction in airway complications after lung transplantation with novel anastomotic technique. *Ann Thorac Surg*. 2011 Jul;92(1):309-15.

52. Aigner C, Winkler G, Jaksch P, Seebacher G, Lang G, Taghavi S, et al. Extended donor criteria for lung transplantation—a clinical reality. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005 May;27(5):757-61.
53. Crespo MM, McCarthy DP, Hopkins PM, Clark SC, Budev M, Bermudez CA, et al. ISHLT consensus statement on adult and pediatric airway complications after lung transplantation: definitions, grading system, and therapeutics. *J Heart Lung Transplant*. 2018 May;37(5):548-63.
54. Dutau H, Vandemoortele T, Laroumagne S, Gomez C, Boussaud V, Cavailles A, et al. A new endoscopic standardized grading system for macroscopic central airway complications following lung transplantation: the MDS classification. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014 Feb 1;45(2)
55. Clark SC, Levine AJ, Hasan A, Hilton CJ, Forty J, Dark JH. Vascular complications of lung transplantation. *Ann Thorac Surg*. 1996 Apr;61(4):1079-82.
56. Loor G, Mattar A, Schaheen L, Bremner RM. Surgical complications of lung transplantation. *Thorac Surg Clin*. 2022 May;32(2):197-209.
57. Speich R, van der Bij W. Epidemiology and management of infections after lung transplantation. *Clin Infect Dis*. 2001 Jul;33(s1)
58. Aguilar-Guisado M, Givaldá J, Ussetti P, Ramos A, Morales P, Blanes M, et al. Pneumonia after lung transplantation in the Resitra cohort: a multicenter prospective study. *Am J Transplant*. 2007 Aug;7(8):1989-96.
59. Palmer SM. Extended valganciclovir prophylaxis to prevent cytomegalovirus after lung transplantation. *Ann Intern Med*. 2010 Jun 15;152(12):761.
60. Suárez López VJ, Miñambres E, Robles Arista JC, Ballesteros MA. Disfunción primaria del injerto tras el trasplante pulmonar. *Med Intensiva*. 2012 Oct;36(7):506-12.
61. Snell GI, Yusen RD, Weill D, Strueber M, Garrity E, Reed A, et al. Report of the ISHLT Working Group on primary lung graft dysfunction, part I: definition and grading—a 2016 consensus group statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2017 Oct;36(10):1097-103.
62. Van Raemdonck D, Hartwig MG, Hertz MI, Davis RD, Cypel M, Hayes D, et al. Report of the ISHLT Working Group on primary lung graft dysfunction part IV: prevention and treatment: a 2016 consensus group statement of the

- International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2017 Oct;36(10):1121-36.
63. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Christie JD, Dipchand AI, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-first official adult heart transplant report—2014; focus theme: retransplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2014 Oct;33(10):996-1008.
64. Yusen RD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Goldfarb SB, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-second official adult lung and heart-lung transplantation report—2015; focus theme: early graft failure. *J Heart Lung Transplant*. 2015 Oct;34(10):1264-77.
65. Martinu T, Chen DF, Palmer SM. Acute rejection and humoral sensitization in lung transplant recipients. *Proc Am Thorac Soc*. 2009 Jan 15;6(1):54-65.
66. Benzimra M, Calligaro GL, Glanville AR. Acute rejection. *J Thorac Dis*. 2017 Dec;9(12):5440-57.
67. Yousem SA, Zeevi A. The histopathology of lung allograft dysfunction associated with the development of donor-specific HLA alloantibodies. *Am J Surg Pathol*. 2012 Jul;36(7):987-92.
68. Ensor CR, Yousem SA, Marrari M, Morrell MR, Mangiola M, Pilewski JM, et al. Proteasome inhibitor carfilzomib-based therapy for antibody-mediated rejection of the pulmonary allograft: use and short-term findings. *Am J Transplant*. 2017 May;17(5):1380-8.
69. Van Muylem A, Melot C, Antoine M, Knoop C, Estenne M. Role of pulmonary function in the detection of allograft dysfunction after heart-lung transplantation. *Thorax*. 1997 Jul 1;52(7):643-7.
70. Todd JL, Palmer SM. Bronchiolitis obliterans syndrome. *Chest*. 2011 Aug;140(2):502-8.
71. Sato M, Waddell TK, Wagnetz U, Roberts HC, Hwang DM, Haroon A, et al. Restrictive allograft syndrome (RAS): a novel form of chronic lung allograft dysfunction. *J Heart Lung Transplant*. 2011 Jul;30(7):735-42.
72. Vos R, Vanaudenaerde BM, Verleden SE, Ruttens D, Vaneylen A, Van Raemdonck DE, et al. Anti-inflammatory and immunomodulatory properties of azithromycin involved in treatment and prevention of chronic lung allograft rejection. *Transplantation*. 2012 Jul 27;94(2):101-9.

73. Singer JP, Soong A, Chen J, Shrestha P, Zhuo H, Gao Y, et al. Development and preliminary validation of the Lung Transplant Quality of Life (LT-QOL) Survey. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019 Apr 15;199(8):1008-19.
74. Singer J, Singer L. Quality of life in lung transplantation. *Semin Respir Crit Care Med.* 2013 Jul 2;34(03):421-30.
75. Goetzmann L, Irani S, Moser KS, Schwegler K, Stamm M, Spindler A, et al. Psychological processing of transplantation in lung recipients: a quantitative study of organ integration and the relationship to the donor. *Br J Health Psychol.* 2009 Nov 24;14(4):667-80.
76. Cupples S, Dew M, Grady K, DeGeest S, Dobbels F, Lanuza D, et al. Report of the psychosocial outcomes workgroup of the Nursing and Social Sciences Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation: present status of research on psychosocial outcomes in cardiothoracic transplantation: review and recommendations for the field. *J Heart Lung Transplant.* 2006 Jun;25(6):716-25.
77. van der Mark SC, Hoek RA, Hellemons ME. Developments in lung transplantation over the past decade. *Eur Respir Rev.* 2020 Sep 30;29(157):190132.
78. Dark JH. Pathophysiology and predictors of bronchial complications after lung transplantation. *Thorac Surg Clin.* 2018 Aug;28(3):357-63.
79. Van De Wauwer C, Van Raemdonck D, Verleden GM, Dupont L, De Leyn P, Coosemans W, et al. Risk factors for airway complications within the first year after lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007 Apr;31(4):703-10.
80. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 2016 Jan 1;37(1):67-119.
81. Ruopp NF, Cockrill BA. Diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. *JAMA.* 2022 Apr 12;327(14):1379.
82. Stewart S, Fishbein MC, Snell GI, Berry GJ, Boehler A, Burke MM, et al. Revision of the 1996 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of lung rejection. *J Heart Lung Transplant.* 2007 Dec;26(12):1229-42.
83. Wohlschläger J, Sommerwerck U, Jonigk D, Rische J, Baba HA, Müller KM. Lungentransplantation und Abstoßung. *Pathologe.* 2011 Mar 6;32(2):104-12.

84. Brun AL, Chabi ML, Picard C, Mellot F, Grenier PA. Lung transplantation: CT assessment of chronic lung allograft dysfunction (CLAD). *Diagnostics*. 2021 Apr 30;11(5):817.
85. Sundaresan S, Trachiotis GD, Aoe M, Patterson GA, Cooper JD. Donor lung procurement: assessment and operative technique. *Ann Thorac Surg*. 1993 Dec;56(6):1409-13.
86. Alvarez A, Salvatierra A, Lama R, Algar J, Cerezo F, Santos F, et al. Preservation with a retrograde second flushing of Eurocollins in clinical lung transplantation. *Transplant Proc*. 1999 Feb;31(1-2):1088-90.
87. Date H, Trulock EP, Arcidi JM, Sundaresan S, Cooper JD, Patterson GA. Improved airway healing after lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995 Nov;110(5):1424-33.
88. Lease ED, Budev MM. Infectious complications in lung transplant recipients. *Thorac Surg Clin*. 2022 May;32(2):211-20.
89. Couraud L, Nashef S, Nicolini P, Jougon J. Classification of airway anastomotic healing. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1992;6(9):496-7.
90. Shennib H, Massard G. Airway complications in lung transplantation. *Ann Thorac Surg*. 1994 Feb;57(2):506-11.
91. Chhajed PN, Tamm M, Glanville AR. Role of flexible bronchoscopy in lung transplantation. *Semin Respir Crit Care Med*. 2004 Aug;25(4):413-23.
92. Santacruz JF, Mehta AC. Airway complications and management after lung transplantation: ischemia, dehiscence, and stenosis. *Proc Am Thorac Soc*. 2009 Jan 15;6(1):79-93.
93. Yserbyt J, Dooms C, Vos R, Dupont LJ, Van Raemdonck DE, Verleden GM. Anastomotic airway complications after lung transplantation: risk factors, treatment modalities and outcome—a single-centre experience. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016 Jan;49(1)
94. van Berkel V, Guthrie TJ, Puri V, Krupnick AS, Kreisel D, Patterson GA, et al. Impact of anastomotic techniques on airway complications after lung transplant. *Ann Thorac Surg*. 2011 Jul;92(1):316-21.
95. Van De Wauwer C, Van Raemdonck D, Verleden GM, Dupont L, De Leyn P, Coosemans W, et al. Risk factors for airway complications within the first year after lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007 Apr;31(4):703-10.

96. Moreno P, Alvarez A, Algar FJ, Cano JR, Espinosa D, Cerezo F, et al. Incidence, management and clinical outcomes of patients with airway complications following lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008 Dec;34(6):1198-205.
97. Alvarez A, Algar J, Santos F, Lama R, Aranda JL, Baamonde C, et al. Airway complications after lung transplantation: a review of 151 anastomoses. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001 Apr;19(4):381-7.
98. Van Raemdonck D, Neyrinck A, Verleden GM, Dupont L, Coosemans W, Decaluwe H, et al. Lung donor selection and management. *Proc Am Thorac Soc.* 2009 Jan 15;6(1):28-38.
99. Steen S, Sjöberg T, Massa G, Ericsson L, Lindberg L. Safe pulmonary preservation for 12 hours with low-potassium-dextran solution. *Ann Thorac Surg.* 1993 Feb;55(2):434-40.
100. Novick RJ, Menkis AH, McKenzie FN, Reid KR, Pflugfelder PW, Kostuk WJ, et al. The safety of low-dose prednisone before and immediately after heart-lung transplantation. *Ann Thorac Surg.* 1991 Apr;51(4):642-5.
101. Santacruz JF, Mehta AC. Airway complications and management after lung transplantation: ischemia, dehiscence, and stenosis. *Proc Am Thorac Soc.* 2009 Jan 15;6(1):79-93.
102. Nunley DR, Gal AA, Vega JD, Perlino C, Smith P, Lawrence EC. Saprophytic fungal infections and complications involving the bronchial anastomosis following human lung transplantation. *Chest.* 2002 Oct;122(4):1185-91.
103. Ramírez-Hinojosa JP, Medrano-Ahumada S, Arenas R, Bravo-Escobar A, Paraguirre-Martínez S, Xicohtencatl-Cortes J, et al. Fungal invasive co-infection due to *Aspergillus fumigatus* and *Rhizopus arrhizus*: a rhino-orbital presentation. *J Fungi.* 2021 Dec 20;7(12):1096.
104. Grimm JC, Valero V, Kilic A, Magruder JT, Merlo CA, Shah PD, et al. Association between prolonged graft ischemia and primary graft failure or survival following lung transplantation. *JAMA Surg.* 2015 Jun 1;150(6):547.
105. Atchade E, Ren M, Jean-Baptiste S, Tran Dinh A, Tanaka S, Tashk P, et al. ECMO support as a bridge to lung transplantation is an independent risk factor for bronchial anastomotic dehiscence. *BMC Pulm Med.* 2022 Dec 20;22(1):482.

106. Varela A, Hoyos L, Romero A, Campo-Cañaverl JL, Crowley S. Management of bronchial complications after lung transplantation and sequelae. *Thorac Surg Clin.* 2018 Aug;28(3):365-75.
107. Furukawa M, Chan EG, Morrell MR, Ryan JP, Rivosecchi RM, Iasella CJ, et al. Risk factors of bronchial dehiscence after primary lung transplantation. *J Card Surg.* 2022 Apr 8;37(4):950-7.
108. Sahin MF, Turkkan S, Beyoglu MA, Yazicioglu A, Yekeler E. Submucosal injection of mitomycin C in a case of vanishing bronchus after lung transplant. *Exp Clin Transplant.* 2022 Jun;20(6):627-9.
109. Marulli G, Loy M, Rizzardi G, Calabrese F, Feltracco P, Sartori F, et al. Surgical treatment of posttransplant bronchial stenoses: case reports. *Transplant Proc.* 2007 Jul;39(6):1973-5.
110. Raskin J, Vanstapel A, Verbeken EK, Beeckmans H, Vanaudenaerde BM, Verleden SE, et al. Mortality after lung transplantation: a single-centre cohort analysis. *Transpl Int.* 2020 Feb 18;33(2):130-41.
111. Kulkarni HS, Cherikh WS, Chambers DC, Garcia VC, Hachem RR, Kreisel D, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome-free survival after lung transplantation: an International Society for Heart and Lung Transplantation Thoracic Transplant Registry analysis. *J Heart Lung Transplant.* 2019 Jan;38(1):5-16.
112. Awori Hayanga JW, Aboagye JK, Shigemura N, Hayanga HK, Murphy E, Khaghani A, et al. Airway complications after lung transplantation: contemporary survival and outcomes. *J Heart Lung Transplant.* 2016 Oct;35(10):1206-11.
113. Bos S, Vos R, Van Raemdonck DE, Verleden GM. Survival in adult lung transplantation: where are we in 2020? *Curr Opin Organ Transplant.* 2020 Jun;25(3):268-73.
114. Bos S, Vos R, Van Raemdonck DE, Verleden GM. Survival in adult lung transplantation: where are we in 2020? *Curr Opin Organ Transplant.* 2020 Jun;25(3):268-73.
115. Mahajan AK, Folch E, Khandhar SJ, Channick CL, Santacruz JF, Mehta AC, et al. The diagnosis and management of airway complications following lung transplantation. *Chest.* 2017 Sep;152(3):627-38.
116. Meyer KC. Recent advances in lung transplantation. *F1000Res.* 2018;7.

## **ANEXO 1**



## Article

# Airway Complications after Lung Transplantation—A Contemporary Series of 400 Bronchial Anastomoses from a Single Center

Anna Muñoz-Fos<sup>1</sup>, Paula Moreno<sup>2</sup>, Francisco Javier González<sup>2</sup>, Eloisa Ruiz<sup>2</sup>, Jose Manuel Vaquero<sup>3</sup>, Carlos Baamonde<sup>2</sup>, Francisco Cerezo<sup>2</sup>, Javier Algar<sup>2</sup>, Ricard Ramos-Izquierdo<sup>1,4,\*</sup>, Ángel Salvatierra<sup>2</sup> and Antonio Alvarez<sup>2,\*</sup>

<sup>1</sup> Department of Thoracic Surgery, Bellvitge University Hospital, 08907 Barcelona, Spain; amunozf@bellvitgehospital.cat

<sup>2</sup> Department of Thoracic Surgery and Lung Transplantation, University Hospital Reina Sofía, 14004 Córdoba, Spain; pmoreno39@gmail.com (P.M.)

<sup>3</sup> Department of Pulmonology and Lung Transplantation, University Hospital Reina Sofía, 14004 Córdoba, Spain

<sup>4</sup> Department of Pathology and Experimental Therapeutics, University of Barcelona, 08036 Barcelona, Spain

\* Correspondence: ricardramos@ub.edu (R.R.-I.); aalvarez53@gmail.com (A.A.)

**Abstract:** (1) Objective: To determine whether recent advances in lung transplantation (LT) have reduced the incidence and changed the risk factors for airway complications (AC). (2) Methods: Retrospective analysis of patients receiving a lung transplant between January 2007 and January 2019. An AC was defined as a bronchoscopic abnormality in the airway, either requiring or not requiring an endoscopic or surgical intervention. Both univariable and multivariable analyses were performed to identify risk factors for AC. (3) Results: 285 lung transplants (170 single and 115 bilateral lung transplants) were analysed, comprising 400 anastomoses at risk. A total of 50 anastomoses resulted in AC (12%). There were 14 anastomotic and 11 non-anastomotic stenoses, 4 dehiscences, and 3 malacias. Independent predictors for AC were: gender male (OR: 4.18;  $p = 0.002$ ), cardiac comorbidities (OR: 2.74;  $p = 0.009$ ), prolonged postoperative mechanical ventilation (OR: 2.5;  $p = 0.02$ ),  $P_aO_2/F_iO_2 < 300$  mmHg at 24 h post-LT (OR: 2.48;  $p = 0.01$ ), graft infection (OR: 2.16;  $p = 0.05$ ), and post-LT isolation of *Aspergillus* spp. (OR: 2.63;  $p = 0.03$ ). (4) Conclusions: In spite of advances in lung transplantation practice, the risk factors, incidence, and lethality of AC after LT remains unchanged. Graft dysfunction, an infected environment, and the need of prolonged mechanical ventilation remain an *Achilles* heel for AC.

**Keywords:** lung transplantation; airway complications; bronchial anastomosis; risk factors; outcomes



**Citation:** Muñoz-Fos, A.; Moreno, P.; González, F.J.; Ruiz, E.; Vaquero, J.M.; Baamonde, C.; Cerezo, F.; Algar, J.; Ramos-Izquierdo, R.; Salvatierra, Á.; et al. Airway Complications after Lung Transplantation—A Contemporary Series of 400 Bronchial Anastomoses from a Single Center. *J. Clin. Med.* **2023**, *12*, 3061. <https://doi.org/10.3390/jcm12093061>

Academic Editor: Andrea Dell'Amore

Received: 3 April 2023

Revised: 12 April 2023

Accepted: 20 April 2023

Published: 23 April 2023



**Copyright:** © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## 1. Introduction

Lung transplantation (LT) is an effective treatment option for selected recipients with end-stage lung diseases, offering an opportunity to improve quality of life and prolong survival. Despite the progress in organ preservation, surgical technique, and medical management of the recipient, airway complications (AC) remain a common problem after LT, contributing significantly to postoperative morbidity and mortality, with prevalence rates ranging from 2% to 18% in the most recent series [1,2].

The recognition and management of AC vary based on the time from transplant, location of the lesion, and severity. Unfortunately, most of the literature has not followed standardized definitions when analysing AC, explaining the high variability of incidence rates [1–3]. For this reason, the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) has recently published a classification system aimed at allowing comparisons among transplant centers [1].

In our early experience analysing 151 bronchial anastomoses performed up to the year 2001, we reported a 5.3% rate of bronchial complications. In this initial series, complicated patients required longer periods of postoperative mechanical ventilation [4]. In 2008, we reassessed the issue considering changes in the transplant technique and perioperative management, observing a bronchial complication rate of 9%, and identifying airway colonizations, bilateral lung transplants, and longer postoperative mechanical ventilation as major risk factors for post-transplant AC [5].

In the last decade, there have been significant changes in our lung transplant activity, such as the unrestricted use of extended donors and donors after circulatory death, the ageing of the transplant candidates, the liberalization of ECMO, and changes in immunosuppression and perioperative management. Considering these changes, we aimed at reassessing the incidence of AC at our institution in a contemporary series and identifying potential changes in risk factors, following the standardized ISHLT classification of AC [1].

## 2. Materials and Methods

### 2.1. Patients

We reviewed 360 consecutive lung transplants performed at the University Hospital Reina Sofía in Córdoba (Córdoba, Spain) from January 2007 to January 2019. After excluding patients who did not survive more than one week after LT (deaths not related to AC) and recipients with major missing data, 285 patients were considered for the analysis (study group).

Similarly to our previous analyses [4,5], the unit of study was each bronchial anastomosis. Out of the 285 patients, 170 received a single lung transplant (SLT) and 115 received a bilateral lung transplant (BLT), comprising a total of 400 bronchial anastomoses at risk assessed over a median follow-up of 50 months (1 to 60 months).

### 2.2. Lung Transplant Procedure and Perioperative Management

The organ retrieval followed the standard technique of cardiopulmonary extraction [6]. Lungs were flushed with Perfadex<sup>®</sup> (formulated as low-potassium dextran + glucose solution) [XVivo Gothenburg, Sweden], both antegradely prior to pulmonary retrieval and retrogradely on the back table [7].

A standard surgical procedure was followed to implant the lung grafts. Bronchial anastomoses were performed using a running end-to-end non-telescoping technique with an absorbable 4-0 monofilament polydioxanone suture [Ethicon, Sommerville, NJ, USA] without a tissue wrap and as close to the secondary carina as possible [8]. A standard running technique was performed to complete both the pulmonary artery and left atrium anastomoses. After completion of the procedure, a bronchoscopy was performed to assess the airway and to aspirate secretions.

Postoperatively, we used a conventional maintenance immunosuppression that includes a calcineurin inhibitor, either tacrolimus [Prograf<sup>®</sup>; Fujisawa, Killorglin Co., Kerry, Ireland] or cyclosporine [Sandimmun<sup>®</sup>; Novartis, Basle, Switzerland]; an antiproliferative agent, either mycophenolate [Cellcept<sup>®</sup>; Roche Lab. Inc., Nutley, NJ, USA] or azathioprine [Imurel<sup>®</sup>; Medeva Pharma, Madrid, Spain]; and corticosteroids [Dezacor<sup>®</sup>; Hoechst Marion Roussel, Barcelona, Spain].

The antimicrobial strategy was based on antibiotic sensitivities from preoperative sputum cultures of the recipient and from the donor bronchoaspirate. Viral and fungal prophylaxis followed standardized protocols [9]. Those cases with bronchial fungal colonization, and those with AC treated bronchoscopically, received systemic voriconazole for 2 weeks and aerosolized amphotericin B for 3 months. In addition, oral nistatin was administered to cystic fibrosis recipients.

Induction therapy was used in some patients with an interleukin-2-receptor anti-body (IL-2) [Basiliximab<sup>®</sup>, Novartis, Basle, Switzerland] to minimize the onset of acute graft rejection episodes and to reduce the needs of maintenance immunosuppression.

A scheduled bronchoscopic assessment of the airway was performed immediately after transplantation, before weaning and before hospital discharge. Additional bronchoscopies were performed whenever a clinical suspicion of infection or rejection arose.

Chronic lung allograft dysfunction (CLAD) was diagnosed either by transbronchial lung biopsy or on the basis of a decline in the forced expiratory volume in 1 s (FEV<sub>1</sub>), not related to other causes. Acute rejection episodes were identified either by transbronchial lung biopsy or by clinical criteria and were treated with methylprednisolone (10 mg/kg/day) for 3 consecutive days.

### 2.3. Endoscopic Management

The endoscopic treatment of AC included: dilation with rigid bronchoscopy, balloon dilation under flexible bronchoscopy, placement of Dumon silicone stents [Bryan, Woburn, MA, USA] or self-expandable metal stents [Ultraflex<sup>®</sup>, Boston Scientific, Galway, Ireland], and Nd-YAG laser resection for debridement of granulation tissue, as reported in our previous series [4,5].

### 2.4. Definitions

For the purposes of the present analysis, we followed the *ISHLT Consensus Statement on adult and pediatric airway complications after lung transplantation* [1], categorizing AC into anastomotic stenosis, non-anastomotic stenosis, malacia, and dehiscence. Importantly, as proposed by ISHLT classification, we have differentiated two types of bronchial stenosis: anastomotic stenosis (located at the bronchial anastomosis or within 2 cm) and non-anastomotic stenosis (affecting the airways distal to the anastomosis, most commonly at the bronchus intermedius). Airway malacia was defined as a 50% reduction in luminal calibre with expiration.

### 2.5. Data Collection, Statistical Analysis

All data were collected retrospectively. To identify predictors of AC, general demographic data, surgical, and other pre- and post-operative variables were recorded and possible associations between AC and potentially predictive clinical features were analysed by both univariable and multivariable tests. We conducted a multivariable logistic regression analysis to determine the odds ratios (OR) and the 95% confidence intervals (95% CI) for potential predictors of AC. Variables were selected when either a *p* value < 0.05 on univariable comparisons was observed or on the basis of their clinical relevance. Differences were considered significant for *p* values less than 0.05. The statistical analysis was performed using SPSS [IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY, USA: IBM Corp.].

## 3. Results

We reviewed 400 anastomoses at risk in 285 patients (170 SLT and 115 BLT). The mean age was 50 ± 9 years (18–67 years), corresponding to 216 (76%) males and 69 (24%) females. The preoperative diagnosis was emphysema (*n* = 134; 47%), interstitial lung disease (ILD) (*n* = 76; 27%), cystic fibrosis (CF) (*n* = 54; 19%), bronchiectasis (*n* = 6; 2%), and other indication in 15 (3%) patients.

### 3.1. Bronchial Complications

A total of 50 anastomoses presented AC (12.5%). Among them, 32 (8%) required either endoscopic or surgical intervention (Table 1); 14 (3.5%) anastomotic stenoses and 11 (2.7%) non-anastomotic stenoses required invasive management. Treatments included a combination of balloon dilation and ablative therapies (laser therapy, electrocautery, argon plasma coagulation, and cryotherapy) with or without application of mitomycin C.

**Table 1.** Incidence and general management of airway complications (AC) after lung transplantation in the present series.

Total AC n = 50 (12.5%)	Intervention n = 32 (8%)	No Intervention n = 18 (4.5%)	Deaths n = 2 (0.5%)
Anastomotic stenosis	14 (3.5%)	6 (1.5%)	0
Non-anastomotic stenosis	11 (2.7%)	5 (1.2%)	0
Malacia	3 (0.7%)	4 (1%)	0
Dehiscence	4 (1%)	2 (0.5%)	2 (0.5%)

Asymptomatic malacia was present in 4 patients (1%), and it was managed conservatively, with non-invasive positive pressure ventilation. In 3 patients (0.7%) whose conservative treatment failed, an airway silicon stent was placed with excellent outcomes.

We have observed 6 anastomotic dehiscences (1.5%): 2 of them were treated conservatively without need of any intervention. The remaining 4 anastomoses—with more extensive necrosis—needed an invasive treatment: 3 of them were managed with a covered self-expanding metallic stent implanted with rigid bronchoscopy, and the remaining anastomotic dehiscence was managed with early surgical re-anastomosis with successful results. Unfortunately, 2 patients died secondary to their AC (0.5% of patients) (Table 1).

### 3.2. Univariable Analysis of Risk Factors

Recipient-related variables such as age, diagnosis, preoperative steroid use, or preoperative pulmonary hypertension have not been shown to be risk factors for AC. Only preoperative cardiac comorbidities (OR: 2.25; 95% CI: 1.15–4.37;  $p = 0.01$ ) and gender male (OR: 2.3; 95% CI: 1.05–5.09;  $p = 0.03$ ) were associated with the development of AC. Donor-related variables such as suboptimal donors have not been shown to be risk factors for AC (Table 2).

**Table 2.** Variables associated with airway complications (AC) by univariable analysis (anastomosis-based analysis).

	OR (95% CI)	<i>p</i>
<i>Recipient-related independent variables</i>		
Sex <sub>male</sub>	2.30 (1.05–5.09)	0.03
Age <sub>&gt; 55 years</sub>	1.15 (0.64–2.09)	0.63
Cardiac comorbidities <sub>YES</sub>	2.25 (1.15–4.37)	0.01
Previous pulmonary hypertension <sub>YES</sub>	1.39 (0.66–2.92)	0.38
Perioperative steroid use <sub>YES</sub>	0.62 (0.20–1.32)	0.21
<i>Disease</i>		
• Emphysema	0.96 (0.53–1.75)	0.90
• Cystic fibrosis	0.86 (0.43–1.72)	0.67
• Pulmonary fibrosis	0.79 (0.34–1.85)	0.60
• Bronchiectasis	0.62 (0.08–4.93)	0.54
• Other	1.96 (0.88–4.36)	0.09
<i>Donor-related independent variables</i>		
Suboptimal donors	1.64 (0.85–2.25)	0.13
<i>Intraoperative variables</i>		
Type of Transplantation <sub>BLT</sub>	0.79 (0.44–1.44)	0.45
Anastomotic side <sub>right</sub>	1.23 (0.66–2.28)	0.51
Incision <sub>clamshell</sub>	1.09 (0.58–2.04)	0.78
CEC/ECMO <sub>YES</sub>	1.82 (0.91–3.65)	0.08
D/R bronchial size mismatch <sub>YES</sub>	0.94 (0.47–1.88)	0.87
Suture <sub>conventional</sub>	3.04 (0.71–12.99)	0.11

Table 2. Cont.

	OR (95% CI)	p
<i>Postoperative variables</i>		
Induction therapy No induction	1.05 (0.54–2.03)	0.88
P <sub>a</sub> O <sub>2</sub> /F <sub>i</sub> O <sub>2</sub> < 300 YES	2.71 (1.44–5.09)	0.001
Primary Graft Dysfunction YES	1.71 (0.91–3.19)	0.09
Acute graft rejection YES	1.08 (0.52–2.28)	0.83
Mechanical ventilation > 72 h YES	2.79 (1.48–5.20)	0.001
Bronchial Infection YES	3.25 (1.70–6.10)	<0.001
Bleeding YES	1.84 (0.71–4.74)	0.20
CLAD YES	0.69 (0.28–1.70)	0.41
<i>Microbiome isolations after lung transplantation</i>		
<i>Candida</i> spp.	0.67 (0.23–1.90)	0.45
<i>Aspergillus</i> spp.	2.16 (1.03–4.56)	0.03
<i>Burkholderia</i> spp.	1.01 (0.22–4.59)	0.99
<i>A. Xyloides</i>	0.32 (0.40–2.40)	0.24
<i>Escherichia</i> spp.	1.15 (0.25–5.32)	1.15
<i>Enterobacter</i> spp.	3.50 (0.63–19.90)	0.12
<i>Haemophilus</i> spp.	1.12 (0.37–3.36)	0.84
<i>Klebsiella</i> spp.	2.85 (0.54–15.10)	0.20
<i>Tuberculosis</i> spp.	1.59 (0.81–3.12)	0.17
<i>Pseudomona</i> spp.	1.60 (0.89–2.94)	0.11
<i>Staphylococcus</i> spp.	1.07 (0.55–2.09)	0.82
<i>Serratia</i> spp.	0.99 (0.20–3.45)	0.98
<i>Streptomona</i> spp.	0.90 (0.20–4.15)	0.92

BLT: Bilateral lung transplantation CEC: Conventional extracorporeal circulation; CLAD: Chronic lung allograft dysfunction; D/R: Donor/Recipient.

We have not identified intraoperative risk factors for AC by univariable analysis. On the contrary, several postoperative factors have been associated with AC: prolonged postoperative mechanical ventilation > 72 h (OR: 2.79; 95% CI: 1.48–5.20;  $p = 0.001$ ), P<sub>a</sub>O<sub>2</sub>/F<sub>i</sub>O<sub>2</sub> < 300 mmHg at 24 h post-lung transplantation (OR: 2.71; 95% CI: 1.44–5.09;  $p = 0.001$ ), bronchial infection (OR: 3.25; 95% CI: 1.7–6.1;  $p < 0.001$ ), and post-transplant isolation of *Aspergillus* spp. (OR: 2.16; 95% CI: 1.03–4.56;  $p = 0.03$ ) (Table 2).

### 3.3. Multivariable Analysis of Risk Factors

In the multivariable logistic regression model, we have included a selection of variables with statistical significance in the univariable analysis ( $p < 0.05$ ) and some variables that we considered of clinical relevance. Only gender male (OR: 4.18; 95% CI: 1.68–10.4;  $p = 0.002$ ), cardiac comorbidities (OR: 2.74; 95% CI: 1.28–5.84;  $p = 0.009$ ), postoperative mechanical ventilation longer than 72 h (OR: 2.5; 95% CI: 1.15–5.3;  $p = 0.02$ ), P<sub>a</sub>O<sub>2</sub>/F<sub>i</sub>O<sub>2</sub> < 300 mmHg within the first 72 h after transplantation (OR: 2.48; 95% CI: 1.19–5.19;  $p = 0.01$ ), bronchial infection (OR: 2.16; 95% CI: 1.0–4.7;  $p = 0.05$ ), and post-transplant isolation of *Aspergillus* spp. (OR: 2.63; 95% CI: 1.10–6.29;  $p = 0.03$ ) remained independent predictors for the development of AC (Table 3).

Table 3. Independent risk factors for airway complications (AC) after lung transplantation by multivariable logistic regression analysis.

Variables	OR	95% CI	p Value
Gender male	4.18	1.68–10.40	0.002
Cardiac comorbidities	2.74	1.28–5.84	0.009
Mechanical Ventilation > 72 h postop.	2.50	1.15–5.30	0.02

Table 3. Cont.

Variables	OR	95% CI	p Value
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 300 at 72 h postop.	2.48	1.19–5.19	0.015
Primary Graft Dysfunction	0.88	0.38–2.05	0.77
Acute cellular rejection	0.84	0.35–1.96	0.68
Bronchial Infection	2.16	1.0–4.70	0.05
Bleeding	2.23	0.74–6.65	0.15
<i>Aspergillus</i> spp. bronchial isolation	2.63	1.10–6.29	0.03

#### 4. Discussion

Although in the early years of lung transplantation AC were a frequent cause of morbidity and mortality [8], the improvements in surgical and medical therapy have led to a significant decrease in these complications. Unfortunately, in the last two decades, the incidence of AC continues to be around 2% to 18% in large series [1,2,10]. Our experience confirms the stabilization of this incidence around 12% of all bronchial anastomoses, without significant changes in clinical risk factors. Bronchial ischemia due to factors such as primary graft dysfunction requiring long mechanical ventilation and an infected environment continue to be the major causes of bronchial ischemia-related AC.

The high variability in reported rates of AC is attributed to the different criteria to define AC. Recently, a group from Vienna reported an AC rate as low as 1.56% of 2941 anastomoses [11]. However, they only considered “relevant” AC requiring intervention. In our series, we have included all cases of bronchoscopic changes in the airway either requiring intervention or not. Moreover, this is the reason why our AC rate has risen to 12%. For this reason, the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) developed a new classification to standardize the endoscopic findings based on the type of complication, its location, and its extent throughout the airway [1]. In the present series, we have followed the ISHLT classification to overcome the biases related to weak definitions of AC.

Airway complications are usually related to donor airway ischemia and, frequently, one complication may lead to another with time. In the early phase, some degree of mucosal necrosis is observed. This may progress to involve the full thickness of the bronchial wall and produce an anastomotic dehiscence. Later on, these complications lead to fibrotic changes with bronchial stenosis, granulation tissue formation, and malacia [12].

Although some donor-related factors were reported to be associated with AC in the past [3], more recently, it has been demonstrated that extended donors with low PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> and ventilated for a long time, did not negatively impact bronchial healing [13]. Similarly, we did not observe any specific donor factor to be involved in an impaired bronchial healing. This evidence has allowed us to broaden our lung donor pool, including those aged up to 70 years, with PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> between 250 and 300 mmHg, or with a longer intubation time.

Deficient donor lung preservation impairs bronchial healing by decreasing the retrograde bronchial perfusion. The use of low-potassium dextran preservation solutions has allowed up to 12 h of lung preservation time [14]. In addition, we reported the benefits of a double anterograde and retrograde perfusion of the preservation solution to improve the post-transplant lung function [7].

The use of preoperative steroids is no longer a major concern regarding the airway healing. Furthermore, it has been reported that steroids are associated with less granulation tissue formation and longer survival [15]. As in our previous experience [4,5], in the present series, low doses of preoperative steroids were not related to AC and were proven to be useful in the prevention of acute rejection and potential amelioration of reperfusion injury.

The side and type of lung transplant may also have an influence on AC development. It has been demonstrated that right-sided bronchial anastomoses are associated with a higher risk of AC. This observation may be explained by the anatomical perfusion differences between both main bronchi. In the present series, we did not observe these differences. Of note that in our previous analysis, BLT were related to AC. In a series of 214 lung

transplants, we observed that from 27 patients with AC, 23 were BLT, with a 7.4-fold risk for the development of bronchial complications than SLT [5]. In the present series, analysing 400 anastomoses, there were no differences regarding SLT vs. BLT. It is possible that fewer cases of cystic fibrosis patients transplanted in the last decade had an influence on these differences.

The anastomotic technique has evolved over time. Although a telescoped bronchial anastomosis was initially proposed as the best surgical technique in the early years [4], at present, the evidence favours the use of an end-to-end bronchial anastomosis with a single running suture, providing excellent results with a very low complication rate [11]. In the present series, all patients underwent either a double-running or a single-running suture with excellent results. In both cases, we performed an end-to-end technique with an absorbable 4/0 monofilament without tissue wrap, and the anastomosis was performed as close to the secondary carina as possible. We have not observed differences between both techniques, so we use both indistinctly with good results. Additionally, we have not identified differences in the rate of AC when recipient-donor bronchial size mismatch is evident. In such cases, we try to overcome this discrepancy by averaging and re-shaping both recipient and donor stumps.

Similarly to our previous experience [5], when postoperative variables were analysed, we observed that longer postoperative mechanical ventilation time, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> less than 300 mmHg during the first 72 h, severe postoperative graft infection, and post-transplant bronchial isolation of *Aspergillus* spp. were found to be associated with the presence of AC. These factors may be interrelated and seem to be consistent with the pathological processes known to be involved in the development of AC where the compromised blood flow is the suspected final common pathway [2,9,12].

Prolonged post-transplant mechanical ventilation carries positive pressure airflow in the airway, which might disrupt airway mucosal and anastomotic suture-line healing, contributing to the pathophysiology of AC. In our initial experience, recipients requiring long postoperative mechanical ventilation developed AC with a 3.5-fold risk higher than those being weaned from the ventilator early [5]. This association persisted in the present series. Factors making a long ventilator dependence necessary are most likely involved in the onset of AC, rather than the mechanical ventilation itself; these factors include PGD, infections, or hemodynamic instability, among others.

It has been demonstrated that bronchial infections impair anastomotic healing after transplantation. We observed more than two-fold higher risk of AC in those patients developing bronchial infections. Fungal infections, especially *Aspergillus*, are frequently present in ischemic anastomoses with a reported incidence around 24% [16], causing diffuse tracheobronchitis or infection at the anastomotic site. Similarly, in the present series, we demonstrated an association between airway colonization with *Aspergillus* spp. and the presence of AC.

Primary graft dysfunction has also been related to bronchial ischemia. These patients with diffuse alveolar damage and increased vascular permeability resulted in interstitial oedema and a reduction in pulmonary blood flow [17]. Although we were not able to demonstrate an association between AC and patients developing PGD, when analysing recipient PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> within 72 h post-transplant, those patients below 300 mmHg were at 2.4 higher risk of developing AC.

In the present series, recipient male gender was an independent risk factor for AC. Previous studies [10] have observed the length of the recipient being an independent risk factor for AC. Additionally, right-sided bronchial anastomoses (having a wider diameter than left-sided ones) have been reported to be associated with AC. Whether there are gender-related anatomic changes in the airway that make males more prone to AC is the subject of further investigation.

Bronchial dehiscence is a major complication associated with high mortality rates [1,2,10,12]. It is the consequence of the natural progression of a mucosal necrosis within the first 1–4 weeks after the lung transplant. The reported incidence ranges between 1 and 10%.

Mild partial dehiscences are best managed conservatively. A step forward is the insertion of a stent during 6–8 weeks after the anastomotic healing has been completed. If self-expanding metallic stents are used to manage the dehiscence, it is frequently the development of subsequent granulation tissue that may require further debridement [18,19].

Complete dehiscences are fatal complications associated with high mortality rates related to infectious complications and ventilatory problems. Usually, these patients present lung collapse despite an adequate drainage of the pleural space and invasive mechanical ventilation. Open surgical repair, flap bronchoplasty, or transplantectomy are therapeutic options with poor outcomes [20].

Among six dehiscences in the present series, two patients died as a consequence of complete dehiscence secondary to bronchial infection that progressed to sepsis and multiorgan failure. The remaining cases were treated successfully with conservative measures, stent implantation, or re-anastomosis.

Bronchial stenosis is the most frequent AC with an estimated incidence ranging from 5% to 30% [1,2,10,12]. It is the natural consequence of a dehiscence or infection appearing within 2 to 9 months after the lung transplant. Repeated balloon bronchial dilatations are the first therapeutic option; however, these are generally insufficient to resolve moderate to severe stenoses. In such cases, combined procedures including debridement of necrotic tissue and electrocautery resection with or without local injection of steroids and mitomycin-C are required [21]. Covered or uncovered self-expanding metallic stents are the best option to maintain the patency of the airway with immediate relief of dyspnea. When endoscopic procedures fail, especially for non-anastomotic stenoses, surgical options include bronchial anastomosis reconstruction, sleeve resections, or retransplantation [22]. In our experience, these procedures are extremely unusual, but the possibility of a surgical resection for those patients with distal AC complicating the lung parenchyma is an option to be considered [5].

Malacic airways are frequent in lung recipients and in those stenotic airways treated with stents. In the present series, only three patients required the insertion of a self-expandable metal stent with satisfactory results.

The present study had several limitations. First, the study was retrospective, and therefore, only historical comparisons were conducted. Second, patients were subject to some surgical variability over time. Third, methods of lung preservation, immunosuppression, and postoperative management have evolved throughout the study period. Fourth, the assessment of risk factors in the clinical setting is challenging and demonstrating whether a single factor is a cause or a consequence of another is difficult. Finally, although we followed the ISHLT classification of airway complications, the severity of AC was based on the subjectivity of the bronchoscopist.

## 5. Conclusions

To summarize, the incidence of airway complications after lung transplantation has remained unchanged in the last decade. Recipients with post-transplant graft dysfunction and infections needing prolonged mechanical ventilation are the main factors leading to graft ischemia and, ultimately, an airway complication. The majority of cases are best managed with endoscopic procedures, but, on occasion, a surgical revision may be necessary to resolve these complications.

**Author Contributions:** Conceptualization, A.M.-F., P.M. and R.R.-I.; methodology, A.M.-F., F.J.G., R.R.-I. and A.A.; validation, R.R.-I., Á.S. and A.A.; formal analysis, A.M.-F., P.M. and J.M.V.; Resources: E.R.; data curation, A.M.-F., C.B., F.C. and J.A.; writing—original draft preparation, A.M.-F., P.M. and R.R.-I.; writing—review and editing, R.R.-I. and A.A.; supervision, Á.S. and A.A. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research received no external funding.

**Institutional Review Board Statement:** The present study followed the World Medical Association Declaration of Helsinki-Ethical Principles for Medical Research involving human subjects. Our

Institutional Review Board approved this study (Portal de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía. ID:21204186 on date: 26 April 2022).

**Informed Consent Statement:** All patients involved in the study had signed the Informed Consent at the time of inclusion on the waiting list to undergo the procedure and to use their medical records for research.

**Data Availability Statement:** Due to patients' privacy and ethical restrictions, an anonymized dataset can be shared on reasonable request to the corresponding author.

**Acknowledgments:** Anna Muñoz-Fos thanks the excellent Lung Transplantation team of the University Hospital Reina of Córdoba for letting her to participate in the lung transplantation activity for 5 years, and to the University of Barcelona for their assistance with the statistical analysis.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

## References

1. Crespo, M.M.; McCarthy, D.P.; Hopkins, P.M.; Clark, S.C.; Budev, M.; Bermudez, C.A.; Benden, C.; Eghtesady, P.; Lease, E.D.; Leard, L.; et al. ISHLT Consensus Statement on adult and pediatric airway complications after lung transplantation: Definitions, grading system, and therapeutics. *J. Heart Lung Transplant.* **2018**, *37*, 548–563. [\[CrossRef\]](#)
2. Dark, J.H. Pathophysiology and predictors of bronchial complications after lung transplantation. *Thorac. Surg. Clin.* **2018**, *28*, 357–363. [\[CrossRef\]](#)
3. Yserbyt, J.; Dooms, C.; Vos, R.; Dupont, L.J.; Van Raemdonck, D.E.; Verleden, G.M. Anastomotic airway complications after lung transplantation: Risk factors, treatment modalities and outcome—A single-centre experience. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* **2016**, *49*, e1–e8. [\[CrossRef\]](#)
4. Alvarez, A.; Algar, J.; Santos, F.; Lama, R.; Aranda, J.L.; Baamonde, C.; López-Pujol, J.; Salvatierra, A. Airway complications after lung transplantation: A review of 151 anastomoses. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* **2001**, *19*, 381–387. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
5. Moreno, P.; Alvarez, A.; Algar, F.J.; Cano, J.R.; Espinosa, D.; Cerezo, F.; Baamonde, C.; Salvatierra, A. Incidence, management and clinical outcomes of patients with airway complications following lung transplantation. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* **2008**, *34*, 1198–1205. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
6. Sundaresan, S.; Trachiotis, G.D.; Aoe, M.; Patterson, G.A.; Cooper, J.D. Donor lung procurement: Assessment and operative technique. *Ann. Thorac. Surg.* **1993**, *56*, 1409–1413. [\[CrossRef\]](#)
7. Alvarez, A.; Salvatierra, A.; Lama, R.; Algar, J.; Cerezo, F.; Santos, F.; Robles, J.C.; Baamonde, C.; Pujol, J.L. Preservation with a retrograde second flushing of Eurocollins in clinical lung transplantation. *Transplant. Proc.* **1999**, *31*, 1088–1090. [\[CrossRef\]](#)
8. Date, H.; Trulock, E.P.; Arcidi, J.M.; Sundaresan, S.; Cooper, J.D.; Patterson, G.A. Improved airway healing after lung transplantation. An analysis of 348 bronchial anastomoses. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **1995**, *110*, 1424–1433. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
9. Lease, E.D.; Budev, M.M. Infectious complications in lung transplant recipients. *Thorac. Surg. Clin.* **2022**, *32*, 211–220. [\[CrossRef\]](#)
10. Van De Wauwer, C.; Van Raemdonck, D.; Verleden, G.M.; Dupont, L.; De Leyn, P.; Coosemans, W.; Naftoux, P.; Lerut, T. Risk factors for airway complications within the first year after lung transplantation. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* **2007**, *31*, 703–710. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
11. Schweiger, T.; Nenekidis, I.; Stadler, J.E.; Schwarz, S.; Benazzo, A.; Jaksch, P.; Hoetzenecker, K.; Klepetko, W.; Vienna Lung Transplant Program. Single running suture technique is associated with low rate of bronchial complications after lung transplantation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **2020**, *160*, 1099–1108.e3. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
12. Santacruz, J.F.; Mehta, A.C. Airway complications and management after lung transplantation: Ischemia, dehiscence, and stenosis. *Proc. Am. Thorac. Soc.* **2009**, *6*, 79–93. [\[CrossRef\]](#)
13. Aigner, C.; Winkler, G.; Jaksch, P.; Seebacher, G.; Lang, G.; Taghavi, S.; Wisser, H.; Klepetko, W. Extended donor criteria for lung transplantation—A clinical reality. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* **2005**, *27*, 757–761. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
14. Steen, S.; Sjöberg, T.; Massa, G.; Ericsson, L.; Lindberg, L. Safe pulmonary preservation for 12 hours with low-potassium-dextran solution. *Ann. Thorac. Surg.* **1993**, *55*, 434–440. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
15. Novick, R.J.; Menkis, A.H.; McKenzie, F.N.; Reid, K.R.; Pflugfelder, P.W.; Kostuk, W.J.; Ahmad, D. The safety of low dose prednisone before and immediately after heart—Lung transplantation. *Ann. Thorac. Surg.* **1991**, *51*, 642–645. [\[CrossRef\]](#)
16. Nunley, D.R.; Gal, A.A.; Vega, J.D.; Perlino, C.; Smith, P.; Lawrence, E.C. Saprophytic fungal infections and complications involving the bronchial anastomosis following human lung transplantation. *Chest* **2002**, *122*, 1185–1191. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
17. Grimm, J.C.; Valero, V., 3rd; Kilic, A.; Magruder, J.T.; Merlo, C.A.; Shah, P.D.; Shah, A.S. Association between prolonged graft ischemia and primary graft failure or survival following lung transplantation. *JAMA Surg.* **2015**, *150*, 547–553. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
18. Chhajed, P.N.; Tamm, M. Uncovered metallic stents for anastomotic dehiscence after lung transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* **2005**, *24*, 1447–1448. [\[CrossRef\]](#)
19. Maloney, J.D.; Weigel, T.L.; Love, R.B. Endoscopic repair of bronchial dehiscence after lung transplantation. *Ann. Thorac. Surg.* **2001**, *72*, 2109–2110. [\[CrossRef\]](#)

20. Muñoz-Fos, A.; Cerezo Madueño, F.; Cosano, J.; Redel, J.; Gonzalez García, J.; Poveda, D.; Ruiz, E.; Moreno Casado, P.; Algar Algar, J.; Alvarez Kindelan, A.; et al. Early surgical management of bronchial dehiscence after single-lung transplantation: A case report. *Transplant. Proc.* **2020**, *52*, 596–598. [[CrossRef](#)]
21. Saad, C.P.; Ghamande, S.A.; Minai, O.A.; Murthy, S.; Pettersson, G.; DeCamp, M.; Mehta, A.C. The role of self-expandable metallic stents for the treatment of airway complications after lung transplantation. *Transplantation* **2003**, *75*, 1532–1538. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Marulli, G.; Loy, M.; Rizzardi, G.; Calabrese, M.; Feltracco, P.; Sartori, F.; Rea, F. Surgical treatment of posttransplant bronchial stenoses: Case reports. *Transplant. Proc.* **2007**, *39*, 1973–1975. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

**Disclaimer/Publisher's Note:** The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

