

Madrid
2016



*Donación en Asistolia y en Muerte Encefálica en el
Trasplante Pulmonar: Estudio comparativo de los
resultados a corto y largo plazo*

TESIS DOCTORAL

DANIEL ALONSO VALDIVIA CONCHA



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID | FACULTAD DE
MEDICINA | DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

Universidad Autónoma de Madrid

Departamento de Cirugía

Facultad de Medicina



***“Donación en Asistolia y en Muerte Encefálica en el
Trasplante Pulmonar: Estudio comparativo de los
resultados a corto y largo plazo”***

TESIS DOCTORAL

Autor:

D. Daniel Alonso Valdivia Concha

Directores:

Dr. Andrés Varela de Ugarte

Dr. David Gómez de Antonio

Madrid, OCTUBRE 2016

“Cuando por los años no puedas correr, trota”

“Cuando no puedas trotar, camina”

“Cuando no puedas caminar, usa el bastón”

“¡Pero nunca te detengas!”

Este trabajo está dedicado a:

Mis padres, por ser la luz de mi vida

Mi esposa, por ser mi compañera de siempre y mi pilar

Mis hermanos, por ser mi inspiración

Mi familia, por estar siempre ahí

Mis amigos y compañeros por la huella que han dejado en mi

Mi abuelo, en el cielo, promesa cumplida

Agradecimientos

Primero que nada, el agradecimiento a mis padres. Gracias por haberme dado todo lo que necesitaba, por haber hecho tantos sacrificios para darme una buena educación. Ustedes son la luz de mi vida, mi ejemplo. A pesar de la distancia, siempre los tengo cerca. Gracias por escucharme, gracias por sus oraciones y su fe. Tengo mis ángeles en la tierra y esos son ustedes.

A Pame, mi esposa, gracias por animarme siempre. Tú mejor que nadie sabes todo el esfuerzo que ha significado este trabajo, gracias por tu tiempo, por apoyarme y estar a mi lado para lograr esto. Tenemos muchos sueños juntos y la mitad de uno de ellos está completo con este trabajo. Te quiero mi compañera de siempre.

Quiero agradecer a mis hermanos y resto de familia, porque a pesar de la distancia, nunca me ha faltado su apoyo. Son mi inspiración.

A David, mi amigo y maestro, este trabajo es en gran parte tuyo. Gracias por tu tiempo, dedicación, consejos, por las reuniones en persona y por Skype. Gracias por tu amistad.

A Andrés, uno de mis mentores, gracias por tus enseñanzas y apoyo desde el inicio, por tus ánimos y optimismo.

Al servicio de Cirugía Torácica del Hospital Puerta de Hierro Majadahonda, que siempre será mi casa. A cada uno de sus miembros y en especial a José Luis, Jose, Silvana, Lucas, Mar y Javier. Todos ustedes han dejado huella en mí. Gracias por sus enseñanzas y amistad.

A Isabel Millán, por su paciencia y dedicación con este trabajo, incluso después de haberse jubilado.

A todas las personas que me han ayudado en la realización de este trabajo: Patricia Chocano, Rosalía y Miriam del servicio de Neumología, Miguel y Sonia del archivo del Hospital Puerta de Hierro.

A mis amigos de toda la vida: Diego F, Diego T y Daniel R. Gracias por sus ánimos muchachos, aunque la distancia nos separe, estamos muy cerca.

A la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de San Agustín en Arequipa, el lugar que me dio los conocimientos que me permiten disfrutar de la Medicina.

Finalmente, el agradecimiento a Dios, por haberme puesto en este camino y disfrutar lo que hago. Gracias por todas las bendiciones recibidas.

“Donación en Asistolia y en Muerte Encefálica en el Trasplante Pulmonar: Estudio comparativo de los resultados a corto y largo plazo”

RESUMEN

Introducción:

La escasez de donantes continúa siendo uno de los factores limitantes del trasplante pulmonar. El aumento de las indicaciones y la concepción del trasplante como una terapia eficaz, ha contribuido al desbalance entre la oferta y la demanda.

Para atenuar este problema, se han propuesto estrategias para ampliar el número de injertos válidos para trasplante, como son: protocolos de optimización del manejo de los potenciales donantes en las unidades de cuidados intensivos, utilización de donantes “subóptimos”, realización de trasplantes lobares, utilización de donante vivo, los sistemas de perfusión ex vivo de los injertos pulmonares como medio de recuperación de órganos y el uso de donantes en asistolia, tanto controlados, como no controlados, existiendo de estos últimos, poca experiencia a nivel mundial.

Objetivos:

Comparar los resultados a corto y largo plazo del trasplante pulmonar realizado con donantes en asistolia no controlada y los realizados con donantes en muerte encefálica.

Material y métodos:

Entre enero de 2002 y diciembre de 2012, 38 (11,5%) de los 330 trasplantes de pulmón realizados en nuestra institución se llevaron a cabo con pulmones de donantes en asistolia no controlada (DA). Los resultados a corto y largo plazo de esta cohorte de receptores se compararon con los de 292 pacientes que recibieron órganos de donantes en muerte encefálica (DME).

Resultados:

La mediana de seguimiento fue de 41,7 meses (0.3-133) para el grupo de DA y 41 meses (0.3-142.3) para DME (NS). Al realizar la comparación ajustada de ambos grupos, no hubo diferencias significativas para el desarrollo de disfunción precoz del injerto grado 3 (DPI 3) [HR

1.29, IC 95%: 0.63-2.66]. La probabilidad libre de disfunción crónica del injerto (CLAD, por sus siglas en inglés) a los 1, 3, 5 y 10 años en el grupo DA fue del 96,3%, 76,6%, 54% y 27%, respectivamente, y no fue diferente de la incidencia de CLAD en DME ($p=0,49$). Esto se confirmó con la comparación ajustada por grupos para CLAD [HR 1.19, IC 95%: 0.61-2.32]. Las tasas de supervivencia de los pacientes a los 3 meses, 1 año, 3, 5 y 10 años fueron 81,6%, 71,1%, 60,3%, 50,8% y 16,5% para el grupo DA y 80,5%, 75%, 66%, 58.4% y 38.1 % para DME ($p=0.048$). No se encontraron diferencias significativas en cuanto a mortalidad precoz [HR 0.86, IC 95%: 0.36-2,05], pero si en la mortalidad global [HR 1.67, IC 95%: 1.06-2.64] en la comparación ajustada entre ambos grupos.

Conclusiones:

Los pulmones procedentes de donantes en asistolia no controlada ofrecen unos resultados similares a los de donantes en muerte encefálica en cuanto a disfunción precoz del injerto, disfunción crónica del injerto y supervivencia precoz, pero no en cuanto a supervivencia global.

ÍNDICE

| | |
|--|----|
| INTRODUCCIÓN | 13 |
| I. RECUERDO HISTÓRICO DEL TRASPLANTE PULMONAR | 13 |
| II. ACTIVIDAD | 13 |
| III. TIEMPO DE ESPERA EN LISTA Y LUNG ALLOCATION SCORE (LAS)..... | 16 |
| IV. PRINCIPALES INDICACIONES, VENTANA DE TRASPLANTE Y CONTRAINDICACIONES DEL TRASPLANTE PULMONAR..... | 16 |
| V. TIPOS DE TRASPLANTE PULMONAR: | 20 |
| 1. TRASPLANTE PULMONAR UNILATERAL:..... | 20 |
| 2. TRASPLANTE PULMONAR BILATERAL:..... | 20 |
| 3. TRASPLANTE CARDIOPULMONAR: | 20 |
| 4. TRASPLANTE LOBAR: | 21 |
| VI. SUPERVIVENCIA CON EL TRASPLANTE: | 21 |
| VII. COMPLICACIONES: PRINCIPALES CAUSAS DE MUERTE PRECOZ Y TARDIA | 22 |
| 1. DISFUNCIÓN PRECOZ DEL INJERTO (DPI): | 22 |
| A. Fisiopatología: | 23 |
| B. Factores de Riesgo: | 24 |
| C. Tratamiento:..... | 26 |
| 2. DISFUNCIÓN CRÓNICA DEL INJERTO O RECHAZO CRÓNICO:..... | 27 |
| A. Definición y fenotipos: | 27 |
| B. Seguimiento y tratamiento: | 29 |
| VIII. ESCASEZ DE DONANTES Y ESTRATEGIAS PARA AUMENTAR EL NÚMERO DE DONANTES 30 | |
| IX. EL DONANTE PULMONAR: | 30 |
| 1. SELECCIÓN DE DONANTES: | 30 |
| 2. TIPOS DE DONANTES Y MARCO LEGAL: | 31 |
| A. Donante en muerte encefálica:..... | 32 |
| B. Donante en asistolia o tras muerte cardiaca: | 33 |
| OBJETIVOS E HIPÓTESIS..... | 43 |
| I. HIPÓTESIS DE TRABAJO | 43 |
| II. OBJETIVO PRINCIPAL | 43 |
| MATERIAL Y MÉTODOS | 45 |
| I. DISEÑO DEL ESTUDIO | 45 |

| | | |
|-------|---|----|
| II. | ÁMBITO, POBLACIÓN Y PERIODO DE ESTUDIO | 45 |
| III. | CRITERIOS DE INCLUSIÓN..... | 45 |
| IV. | CRITERIOS DE EXCLUSIÓN | 45 |
| V. | TAMAÑO MUESTRAL..... | 45 |
| VI. | RECOLECCIÓN Y PROTECCIÓN DE DATOS | 46 |
| VII. | DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES DE ESTUDIO | 46 |
| 1. | VARIABLES PREOPERATORIAS E INTRAOPERATORIAS: | 46 |
| A. | Variables de los Receptores: | 46 |
| B. | Variables de los donantes: | 47 |
| C. | Variables del trasplante: | 47 |
| 2. | VARIABLES POSTOPERATORIAS HOSPITALARIAS: | 48 |
| A. | Variables durante la evolución en cuidados intensivos: | 48 |
| B. | Variables analizadas en las complicaciones postoperatorias: | 48 |
| C. | Tiempo de estancia Hospitalaria: | 50 |
| 3. | VARIABLES DE SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO:..... | 50 |
| 4. | VARIABLES RELACIONADAS CON LA MORTALIDAD: | 52 |
| VIII. | PROTOCOLO DE TRASPLANTE PULMONAR | 53 |
| 1. | PROCESO DE DONACIÓN:..... | 53 |
| A. | Donación en muerte cerebral: | 53 |
| B. | Donación en asistolia: | 58 |
| 2. | SELECCIÓN Y VALORACIÓN DE LOS RECEPTORES | 63 |
| 3. | TÉCNICA QUIRÚRGICA..... | 64 |
| A. | Cirugía de banco:..... | 64 |
| B. | Incisiones:..... | 65 |
| C. | Explante pulmonar (Neumonectomía):..... | 66 |
| D. | Implante pulmonar: | 66 |
| 4. | MANEJO ANESTÉSICO INTRAOPERATORIO: | 68 |
| 5. | MANEJO POSTOPERATORIO INMEDIATO: | 69 |
| A. | Manejo hemodinámico: | 69 |
| B. | Manejo ventilatorio:..... | 69 |
| C. | Pauta de inmunosupresión: | 70 |
| D. | Profilaxis antibiótica: | 71 |
| E. | Otros tratamientos:..... | 72 |
| 6. | MANEJO EN PLANTA DE HOSPITALIZACIÓN:..... | 72 |

| | | |
|------|---|----|
| 7. | SEGUIMIENTO: | 73 |
| IX. | ANÁLISIS ESTADÍSTICO | 73 |
| | RESULTADOS | 77 |
| I. | VARIABLES PREOPERATORIAS E INTRAOPERATORIAS | 77 |
| 1. | CARACTERÍSTICAS DE LOS RECEPTORES: | 77 |
| 2. | CARACTERÍSTICAS DE LOS DONANTES: | 79 |
| 3. | CARACTERÍSTICAS DEL TRASPLANTE | 79 |
| II. | VARIABLES POSTOPERATORIAS HOSPITALARIAS | 81 |
| 1. | EVOLUCIÓN EN UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS: | 81 |
| 2. | COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS | 82 |
| A. | <i>Disfunción primaria del injerto:</i> | 82 |
| B. | <i>Rechazo agudo precoz:</i> | 86 |
| C. | <i>Infecciones pulmonares:</i> | 87 |
| D. | <i>Complicaciones de las anastomosis:</i> | 87 |
| E. | <i>Reintervención:</i> | 88 |
| F. | <i>Parálisis diafragmática:</i> | 89 |
| G. | <i>Otras complicaciones torácicas:</i> | 89 |
| H. | <i>Complicaciones cardiovasculares:</i> | 89 |
| I. | <i>Complicaciones tromboembólicas:</i> | 90 |
| J. | <i>Complicaciones digestivas:</i> | 90 |
| K. | <i>Complicaciones neurológicas:</i> | 90 |
| L. | <i>Complicaciones hematológicas:</i> | 91 |
| M. | <i>Insuficiencia renal:</i> | 91 |
| N. | <i>Otro tipo de complicación hospitalaria:</i> | 91 |
| 3. | ESTANCIA HOSPITALARIA: | 92 |
| III. | VARIABLES DE SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO | 92 |
| 1. | SEGUIMIENTO | 92 |
| 2. | DISFUNCIÓN CRÓNICA DEL INJERTO: (CLAD) | 92 |
| A. | Probabilidad libre de CLAD: | 93 |
| B. | Comparación ajustada entre grupos: | 93 |
| 3. | COMPLICACIONES PULMONARES | 94 |
| A. | <i>Rechazo agudo tardío:</i> | 94 |
| B. | <i>Infecciones pulmonares:</i> | 94 |
| C. | <i>Otras complicaciones pulmonares y de la herida quirúrgica:</i> | 95 |

| | | |
|------|--|------------|
| 4. | MALIGNIDAD:..... | 95 |
| 5. | EFFECTOS SECUNDARIOS A FÁRMACOS: | 96 |
| 6. | COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES:..... | 97 |
| 7. | COMPLICACIONES TROMBOEMBÓLICAS: | 97 |
| 8. | COMPLICACIONES DIGESTIVAS: | 98 |
| 9. | COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS: | 98 |
| 10. | OTRAS COMPLICACIONES DURANTE EL SEGUIMIENTO:..... | 99 |
| IV. | MORTALIDAD | 99 |
| 1. | MORTALIDAD GLOBAL: | 99 |
| A. | Causas de muerte global:..... | 99 |
| B. | Factores pronósticos de mortalidad global en ambos grupos | 100 |
| C. | Probabilidad de supervivencia global: | 105 |
| D. | Probabilidad de supervivencia por diagnóstico del receptor | 105 |
| E. | Comparación ajustada entre grupos:..... | 108 |
| F. | <i>Comparación de supervivencia global entre grupos por diagnóstico del receptor: ..</i> | <i>108</i> |
| 2. | MORTALIDAD PRECOZ (3 MESES) | 109 |
| A. | Causas de muerte precoz:..... | 110 |
| B. | Factores pronósticos de mortalidad precoz en ambos grupos | 110 |
| C. | Comparación ajustada entre grupos:..... | 115 |
| | DISCUSIÓN..... | 117 |
| I. | CARACTERÍSTICAS DE LOS RECEPTORES:..... | 118 |
| II. | CARACTERÍSTICAS DE LOS DONANTES | 118 |
| III. | CARACTERÍSTICAS DEL TRASPLANTE | 119 |
| IV. | COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS..... | 120 |
| 1. | Disfunción primaria del injerto: | 120 |
| A. | Incidencia: | 120 |
| B. | Factores pronósticos: | 120 |
| C. | Comparación ajustada por grupos | 121 |
| 2. | Rechazo agudo: | 122 |
| 3. | Infecciones pulmonares: | 122 |
| 4. | Complicaciones de las anastomosis: | 123 |
| 5. | Parálisis diafragmática: | 123 |
| V. | COMPLICACIONES TARDIAS: | 123 |
| 1. | Disfunción crónica del injerto (CLAD): | 123 |

| | | |
|-----|--|-----|
| 2. | Malignidad:..... | 124 |
| VI. | MORTALIDAD | 125 |
| 1. | Mortalidad global | 125 |
| A. | Factores pronósticos de muerte global: | 125 |
| B. | Supervivencia Global:..... | 128 |
| 2. | Mortalidad Precoz | 129 |
| A. | Factores pronósticos de muerte precoz..... | 130 |
| | CONCLUSIONES | 133 |
| | BIBLIOGRAFÍA..... | 135 |
| | ABREVIATURAS..... | 151 |

INTRODUCCIÓN

I. RECUERDO HISTÓRICO DEL TRASPLANTE PULMONAR

En los años 40 y 50 del pasado siglo Vladimir Demikhov y Dominique Metras demostraron la viabilidad de la técnica quirúrgica del trasplante pulmonar en animales de experimentación [1]. Posteriormente, en el año 1963, James Hardy realizó el primer trasplante unipulmonar en humanos con un donante en asistolia. El paciente era un convicto condenado a muerte al que se le había diagnosticado un carcinoma epidermoide en el pulmón izquierdo y enfisema. Sólo sobrevivió 18 días, falleciendo por insuficiencia renal [2]. En los siguientes 40 años, se llevaron a cabo 50 trasplantes pulmonares en todo el mundo, aunque sólo dos de ellos sobrevivieron más allá de un mes [3]. Los primeros trasplantes fracasaron fundamentalmente debido a infecciones, mala eficacia del tratamiento inmunosupresor y dehiscencia de la anastomosis de la vía aérea. En 1983, bajo la dirección de Joel Cooper, el grupo de Toronto realizó el primer trasplante unilateral con éxito a un paciente de 58 años con fibrosis pulmonar que sobrevivió a la intervención con buena calidad de vida más de 5 años [4]. A partir de ese momento este procedimiento se impulsó como tratamiento para las enfermedades pulmonares en estadio avanzado [5].

II. ACTIVIDAD

En España la actividad en trasplante pulmonar (TP) se inició en el año 1990 [6]. Con el tiempo, se ha convertido en un ejemplo a nivel mundial en todos los aspectos relacionados con la donación de órganos. La Organización Nacional de Trasplante (ONT) incrementa anualmente el número de donaciones, gracias a la generosidad de la población española, y a la gestión eficiente del proceso de donación. La tasa de donantes por millón de población (pmp) es la más elevada del mundo y ha llegado a la cifra de 39.7 pmp (Figuras 1 y 2). En el año 2015 se obtuvieron 1.851 donaciones y se realizaron 4.769 trasplantes de órganos [7].

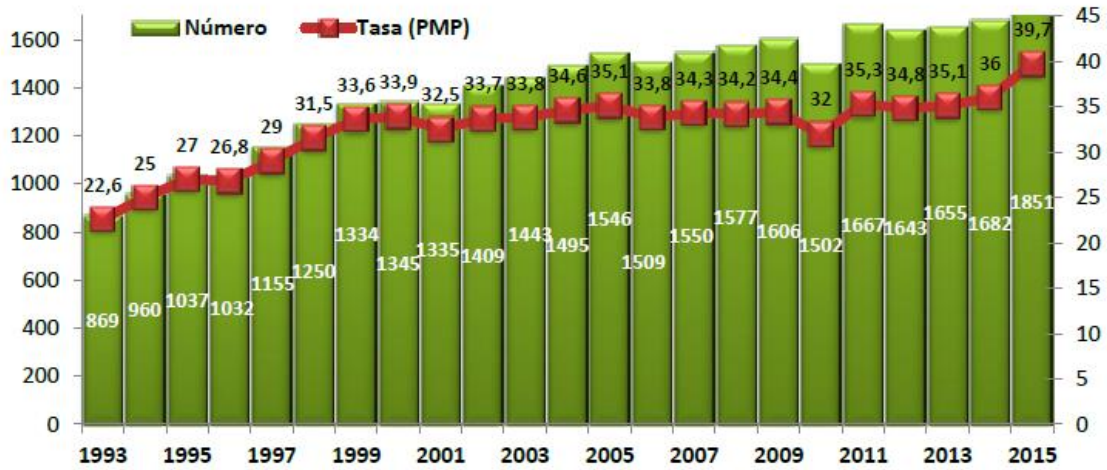


Figura 1. Número total y tasa anual (pmp) y tasa anual de donantes de órganos. España 1993-2015 (ONT. Tomado con permiso de referencia 7).

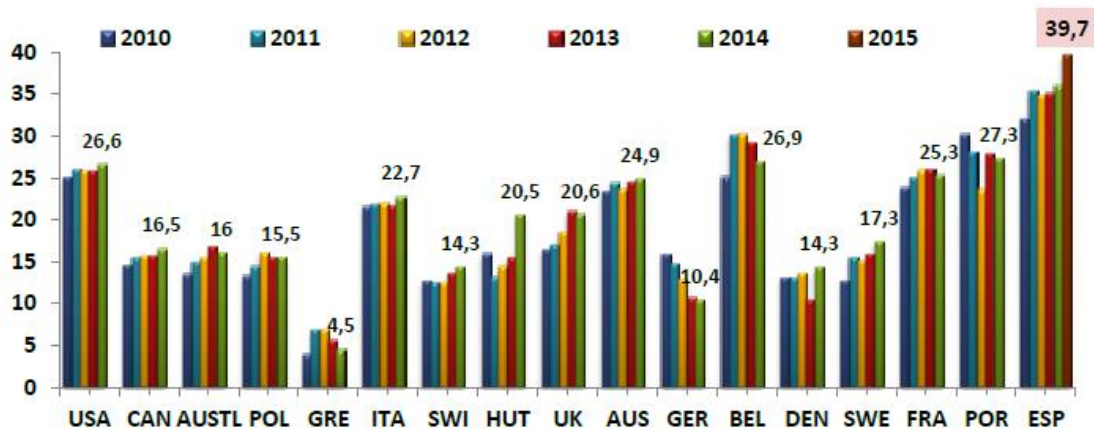


Figura 2. Tasa anual (pmp) de donantes de órganos en España y otros países 2010-2015 (ONT. Tomado con permiso de referencia 7).

El número de trasplantes pulmonares en España expresado por millón de población (pmp) es de 6.3 pmp, similar al de otros países industrializados como los Estados Unidos de Norteamérica, pero muy inferior al del trasplante renal (Fig. 3). Existen actualmente 7 unidades de trasplante pulmonar en nuestro medio y desde el inicio de la actividad trasplantadora hace más de 20 años, hasta el 31 de diciembre del 2015, se habían realizado 3.781 procedimientos [7]. El número anual de trasplantes se ha visto incrementado progresivamente, realizándose en el año 2012 hasta 238 procedimientos, y en el 2015, alcanzó las 294 intervenciones anuales (Fig. 4), [7, 8]

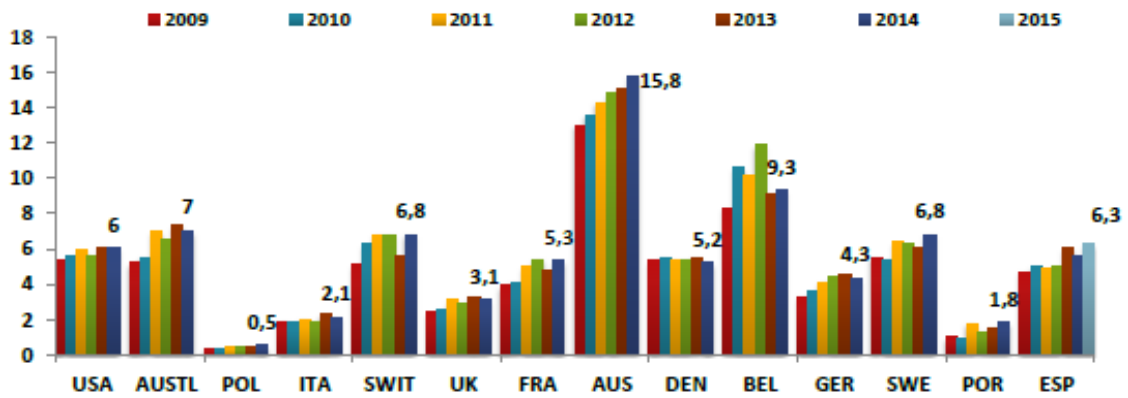


Figura 3. Actividad de trasplante pulmonar (pmp). España versus otros países (ONT. Tomado con permiso de referencia 8).

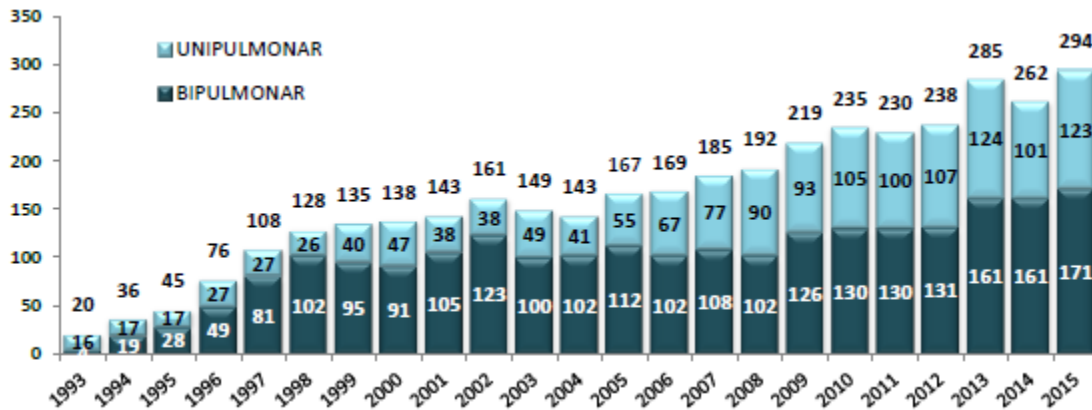


Figura 4. Actividad de trasplante pulmonar (número absoluto). España 1993-2015 (ONT. Tomado con permiso de referencia 8).

Se han conseguido grandes avances en cuanto a la técnica quirúrgica, preservación del órgano y tratamiento antibiótico e inmunosupresor, sin embargo, las principales limitaciones del trasplante pulmonar son la escasez de órganos disponibles, la aparición de disfunción precoz del injerto (DPI), las infecciones y el síndrome de disfunción crónica del injerto (CLAD por sus siglas en inglés).

III. TIEMPO DE ESPERA EN LISTA Y LUNG ALLOCATION SCORE (LAS)

Una de las variables que se debe tener en cuenta a la hora de incluir a un paciente en lista es el tiempo medio que permanecerá en ella. Esto, a su vez, depende de tres factores: la disponibilidad de órganos (que varía de unos países a otros), el grupo sanguíneo y el tamaño del receptor (pacientes del grupo 0 o de baja estatura tienen esperas más prolongadas)[9-11].

La probabilidad de que un candidato a TP reciba su órgano en España es alta. Así, la mediana de tiempo en lista de espera para TP en España fue de 178 días en el 2014, mientras que en Estados Unidos es prácticamente el triple [9, 12].

De la misma forma, la mortalidad en lista de espera en España fue de 3.7% en el año 2014, mientras que en USA alcanzó 15.7% [9, 13].

Debido a la elevada mortalidad en lista en algunos países, desde el año 2005 se emplea un sistema denominado Lung Allocation Score (LAS), que determina el lugar en la lista de espera que debe ocupar cada paciente teniendo en cuenta la ganancia en supervivencia estimada después del trasplante. Para ello; emplea variables que predicen tanto la supervivencia en lista como postrasplante [10, 14, 15].

Por tanto el “beneficio absoluto” que supone un trasplante pulmonar, es la base de este sistema, priorizando aquellos candidatos que requieren un trasplante con mayor urgencia y aquellos pacientes que se beneficiarían más en caso de ser trasplantados [16, 17].

Si bien la aplicación del LAS ha cumplido los objetivos de reducir el tiempo en lista de espera y priorizar pacientes en base a su gravedad, estudios multicéntricos han sugerido un incremento de la incidencia de disfunción precoz del injerto y mayores tiempos de estancia en unidades de cuidados intensivos [18, 19].

IV. PRINCIPALES INDICACIONES, VENTANA DE TRASPLANTE Y CONTRAINDICACIONES DEL TRASPLANTE PULMONAR

Los pacientes subsidiarios de trasplante pulmonar (TP) son, en principio, aquellos con enfermedad pulmonar crónica en estadio avanzado, evidencia de progresión de la misma, supervivencia estimada inferior a los 2 años y una vez empleados todos los recursos terapéuticos disponibles. Además, el paciente debe estar adecuadamente informado y en disposición de cumplir el tratamiento posterior [20].

En general, se debe considerar enviar a un paciente para valorar trasplante pulmonar cuando se estime que tiene aproximadamente un 50% de posibilidades de sobrevivir en los próximos 2 a 3 años [21].

Se considera que se ha alcanzado el momento o ventana del trasplante cuando la expectativa y calidad de vida son lo suficientemente malas como para precisar el trasplante, pero la situación física del paciente es lo suficientemente buena como para superar la intervención.

La decisión de cuándo remitir a un paciente a una unidad de trasplante dependerá del médico que le lleva y la decisión de si se acepta e incluye en lista dependerá de la Unidad de Trasplante. Esto último, a su vez, va a depender de tres factores: ganancia de supervivencia con el trasplante, pronóstico de la enfermedad de base y tiempo estimado en lista de espera [11].

Las indicaciones de trasplante pulmonar incluyen un espectro diverso de patologías que afectan la vía aérea, el parénquima o el lecho vascular [22].

La *enfermedad pulmonar obstructiva crónica* (EPOC) continúa siendo la primera indicación de trasplante pulmonar [23-25]. La causa más común es el enfisema inducido por el tabaco (32.1%), seguido por un desorden hereditario en pacientes jóvenes, debido al déficit de la enzima protectora alfa-1-antitripsina (5.4%), lo que provoca enfisema [22, 26]. Determinar el momento más adecuado para el trasplante es complicado, ya que existen pacientes muy sintomáticos pero con buen pronóstico y al contrario [11].

La *enfermedad pulmonar intersticial difusa* (EPID) engloba a un conjunto amplio de enfermedades (Tabla 1) [27]. Dentro de ellas, la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) representa la segunda indicación de TP [11, 23]. Aunque, en los últimos años, con la aplicación del Lung Allocation Score (LAS), se ha convertido en el primera indicación en los pacientes en lista de espera en los Estados Unidos [28], en el registro internacional de trasplante pulmonar actualizado al año 2015, continúa en segundo lugar (24.1%), tras la EPOC, como indicación de TP [23, 26, 29].

Tabla 1. Clasificación de la enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID)

1) Neumonías Intersticiales Idiopáticas (NII)

- Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI)
- Neumonía Intersticial No Específica (NINE)
- Neumonía Organizada Criptogenética (NOC)
- Bronquiolitis Respiratoria con enfermedad pulmonar intersticial (BR/EPID)
- Neumonía Intersticial Descamativa (NID)
- Neumonía Intersticial Aguda (NIA)
- Neumonía Intersticial Linfocítica (NIL)

2) EPID de causa conocida o asociadas

- Asociadas a enfermedades del colágeno (esclerodermia sistémica, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, dermatopolimiositis)
- Causadas por polvos inorgánicos: neumoconiosis, silicosis, asbestosis
- Causadas por polvos orgánicos: alveolitis alérgica extrínseca
- Inducidas por fármacos (amiodarona, metotrexate, bleomicina y otros quimioterápicos, sales de oro) y radioterapia
- Asociadas a enfermedades hereditarias (ej.; enf. de Hermansky-Pudlak)

3) Primarias o asociadas a otros procesos no bien definidos

- Sarcoidosis y otras enfermedades granulomatosas (ej. Wegener)
- Enfermedad de células de Langerhans o Histiocitosis X
- Linfangioleiomiomatosis
- Proteinosis alveolar
- Microlitiasis alveolar
- Eosinofilia pulmonares
- Amiloidosis
- Hemosiderosis pulmonar idiopática

Estos pacientes deben ser remitidos precozmente a una Unidad de Trasplante ya que el tiempo medio de supervivencia desde el diagnóstico es de 3 años y, además, es la enfermedad que presenta mayor mortalidad en lista de espera [11, 28].

Dentro de las llamadas *enfermedades supurativas pulmonares* destacamos a la *Fibrosis Quística* (FQ), que constituye la tercera indicación de trasplante pulmonar (16.2%), y que es la que con mayor frecuencia sienta indicación de trasplante bipulmonar [23, 30, 31]. La esperanza de vida para estos enfermos es de alrededor de 30 años. Los factores asociados con la pérdida de función pulmonar son la edad, la malnutrición y la presencia de colonización combinada por *Pseudomonas spp* y *Staphylococcus spp* [11]. El tratamiento va dirigido al control de las alteraciones respiratorias y digestivas, el mantenimiento del estado nutricional, la rehabilitación y el control de la infección de la vía respiratoria son pilares básicos de este tratamiento [32, 33].

Otras enfermedades supurativas que se caracterizan por bronquiectasias generalizadas son las asociadas a inmunodeficiencias y discinesias ciliares como el síndrome de Kartagener, o el síndrome del cilio inmóvil. La modificación de la dinámica de las vías aéreas y del transporte mucociliar producen retención de secreciones, supuración crónica, colonización crónica por gérmenes multirresistentes, infecciones de repetición y deterioro de la función pulmonar. Respecto al trasplante pulmonar se siguen las mismas recomendaciones que con la fibrosis quística [11].

La *hipertensión pulmonar primaria* (HTPP) constituye el 2.9% de las indicaciones para TXP [22, 26]. Se trata de una enfermedad grave y progresiva cuyo pronóstico ha mejorado debido a los avances terapéuticos de los últimos años [34]. El momento del trasplante en esta enfermedad no está aún bien establecido, aunque se han descrito factores pronósticos que pueden ayudar a tomar esta decisión. Así, pacientes que se mantienen en clase funcional III/IV de la NYHA a pesar de tratamiento o que recorren menos de 350 metros en la prueba de caminar 6 minutos presentan peor pronóstico [11, 35]. Esta enfermedad fue, en el pasado, una de las principales indicaciones de trasplante cardiopulmonar, sin embargo, debido a que la disfunción del ventrículo derecho a menudo se recupera con la reducción de la resistencia vascular pulmonar tras el trasplante, la indicación actual es de trasplante bipulmonar en la mayoría de centros [22].

Dentro de las indicaciones menos frecuentes de trasplante pulmonar encontramos enfermedades como la *sarcoidosis* (2.5%), los *retrasplantes por disfunción crónica del injerto* o CLAD por sus siglas en inglés (1.7%), la *linfangioleiomiomatosis* o LAM (1.0%) y la *histiocitosis X* o granulomatosis de células de Langerhans (<0.5%), [11, 22, 26].

Existen contraindicaciones absolutas en las cuales no está justificado realizar un trasplante pulmonar, generalmente debido a características del receptor, y contraindicaciones relativas en las que se puede llevar a cabo valorando cada caso de forma individual (Tabla 2) [20, 21, 36]. Un ejemplo es la edad, así, en la actualidad se acepta como límite de edad los 65 años para el trasplante unipulmonar, los 60 años para el bipulmonar y los 55 años para el cardiopulmonar. Sin embargo, se han realizado trasplantes en pacientes que superan la edad de 65 años, y sería lógico considerar que la edad, como factor único, en pacientes con una aceptable condición y sin morbilidades asociadas no compromete el éxito del trasplante [37, 38].

Tabla 2. Contraindicaciones absolutas y relativas para trasplante pulmonar

ABSOLUTAS:

- ✓ Adicciones activas en los últimos 6 meses (tabaco, alcohol, drogas). Valorar programas de deshabituación.
- ✓ Inestabilidad psicológica importante.
- ✓ Malignidad en los últimos 2 años, con excepción de carcinoma escamoso de piel y basocelular. En general aconsejable 5 años libres de enfermedad.
- ✓ Disfunción extratorácica no reversible (riñón, hígado, SNC).
- ✓ Enfermedad coronaria no revascularizable o asociada con disfunción del ventrículo izquierdo.
- ✓ Hepatitis activa crónica VHB o VHC.
- ✓ Infección VIH*.

RELATIVAS:

- ✓ Edad.
- ✓ Fracaso severo del ventrículo derecho.
- ✓ Tratamiento esteroide sistémico con dosis > 20 mg a días alternos.
- ✓ Enfermedad neuromuscular progresiva/osteoporosis grave.
- ✓ Ventilación mecánica invasiva prolongada**.
- ✓ Colonización por gérmenes altamente resistentes o altamente virulentos, bien bacterias (*Burkholderia cepacia*), hongos o micobacterias (*Mycobacterium abscessus*).
- ✓ Deficiente o excesivo estado nutricional y físico. Osteoporosis sintomática o severa.

VHB: virus hepatitis B; VHC: virus hepatitis C; VIH: virus inmunodeficiencia humana.

**En pacientes con buen pronóstico de la infección VIH, sin enfermedades concomitantes (no hepatopatía). Motivo de debate en la actualidad. **Ventilación mecánica invasiva: No constituye una contraindicación absoluta, depende de los equipos de trasplante.*

V. TIPOS DE TRASPLANTE PULMONAR:

1. TRASPLANTE PULMONAR UNILATERAL:

Fue el primer tipo de trasplante que se llevó a cabo. Se considera aceptable para las enfermedades intersticiales y para pacientes con enfisema pulmonar, siempre y cuando no presenten hipertensión pulmonar secundaria. Tiene como ventaja que de un mismo donante se pueden beneficiar dos receptores y que al ser un procedimiento más sencillo, tiene menos morbilidad perioperatoria que el trasplante bilateral, pero los resultados son peores en cuanto a la función pulmonar y a la calidad de vida a largo plazo [36, 39, 40].

2. TRASPLANTE PULMONAR BILATERAL:

La tendencia general hoy en día es a realizar trasplantes bipulmonares, en especial en pacientes jóvenes, ya que ofrecen mayor calidad de vida y mejor supervivencia a largo plazo, aunque presentan mayor morbimortalidad perioperatoria. Está indicado en pacientes con hipertensión pulmonar o que tienen una patología séptica pulmonar como en el caso de los pacientes con bronquiectasias [36, 39-43].

3. TRASPLANTE CARDIOPULMONAR:

El trasplante combinado está indicado en pacientes con Síndrome de Eisenmenger y defectos cardíacos irreparables [36, 39].

4. TRASPLANTE LOBAR:

El trasplante lobar se realiza en situaciones en que se dispone de un donante alto y un receptor pequeño, por ejemplo en los pacientes con fibrosis quística, mujeres pequeñas o receptores pediátricos, que pueden llevar mucho tiempo en lista de espera, si se busca un receptor ideal en tamaño [22, 44, 45]. Se suelen implantar dos lóbulos inferiores, aunque también se han descrito otras variantes como el *Split* pulmonar [36, 44, 46-48].

VI. SUPERVIVENCIA CON EL TRASPLANTE:

Según el Registro Internacional, la supervivencia media global para el trasplante en 2014 fue de 5,6 años [23].

Según el diagnóstico que lleva al TP, los pacientes con FQ y EPOC son los que presentan mejor supervivencia precoz. Asimismo, los pacientes con FQ e hipertensión pulmonar primaria (HTPP) son los que presentan mejor supervivencia a los 10 años del trasplante [23, 30, 31] (Fig. 5).

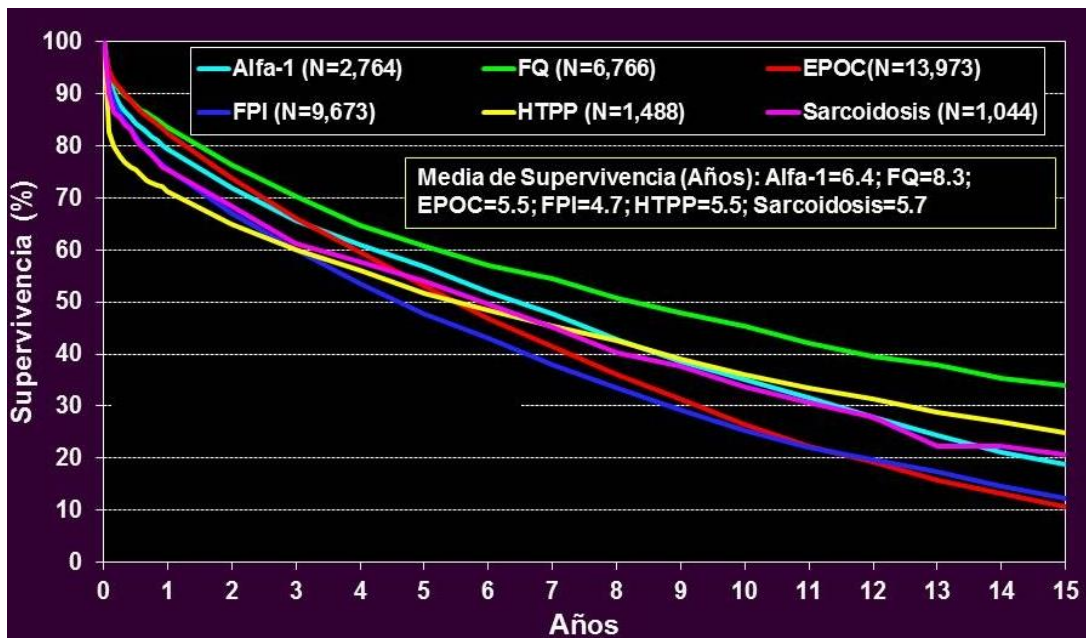


Figura 5. Supervivencia Kaplan-Meier según la enfermedad de base. Alfa-1: enfisema por déficit de alfa 1 antitripsina; FQ: fibrosis quística; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FPI: fibrosis pulmonar idiopática; HTPP: hipertensión pulmonar primaria. (ISHLT. Tomado con permiso de referencia 23).

VII. COMPLICACIONES: PRINCIPALES CAUSAS DE MUERTE PRECOZ Y TARDIA

Las principales complicaciones del trasplante pulmonar se enumeran en la Tabla 3.

Tabla 3. Principales complicaciones del trasplante pulmonar

Precoces:

- 1. Disfunción precoz del injerto (DPI)**
- 2. Rechazo agudo (RA)**
- 3. Infecciones:**
 - a. Bacterianas
 - b. Virales
 - c. Fúngicas
- 4. Pleurales:**
 - a. Neumotórax o fuga aérea prolongada
 - b. Hemotórax
 - c. Derrame pleural
 - d. Empiema
- 5. Derivadas de la técnica quirúrgica:**
 - a. Sutura bronquial o vasculares
 - b. Herida quirúrgica
 - c. Lesiones neurológicas: N. Frénico, N. Vago, N. Recurrente laríngeo
- 6. Cardiovasculares**
- 7. Renales:** Insuficiencia renal
- 8. Neurológicas y psiquiátricas**
- 9. Abdominales**

Tardías:

- 1. Disfunción crónica del injerto o rechazo crónico (CLAD)**
- 2. Desarrollo de neoplasias**
- 3. Alteraciones derivadas de fármacos o toxicidad farmacológica**

Desarrollaremos sólo las de mayor impacto en la supervivencia de estos pacientes: DPI en el postoperatorio inmediato y CLAD a mediano-largo plazo.

1. DISFUNCIÓN PRECOZ DEL INJERTO (DPI):

La disfunción primaria del injerto (DPI) representa una lesión multifactorial al pulmón trasplantado, que se desarrolla en las primeras 72 horas después del trasplante. Se ha definido con múltiples términos: edema de reperfusión, fallo precoz del injerto, daño pulmonar asociado a isquemia-reperfusión, etc. [49, 50].

La DPI se caracteriza por una hipoxemia severa, edema pulmonar e infiltrado pulmonar sin otra causa identificable. Su incidencia está entre el 10-40% en las diferentes series [51-64].

Se trata de una forma de daño pulmonar agudo que refleja la secuencia de eventos relacionados al proceso del trasplante y que comienza con los fenómenos acontecidos por la muerte cerebral, la isquemia pulmonar, la preservación, el implante y la reperfusión del órgano donante en el receptor.

Constituye la principal causa de morbilidad del postoperatorio inmediato [51-64]. El espectro clínico de la DPI es muy amplio, desde una hipoxemia moderada con infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax, que no repercute en la extubación del receptor en el postoperatorio, hasta un cuadro parecido al síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA), que obliga a mantener al paciente intubado y ventilado durante días [50, 65]. Todo esto favorece la infección pulmonar, la sepsis, y el posterior fracaso multiorgánico del paciente trasplantado [50, 66]. Además, el fracaso primario del injerto se ha relacionado también con un aumento del riesgo de rechazo agudo y con el desarrollo posterior de CLAD [59, 66].

La ISHLT (Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón en sus siglas en inglés) en el año 2005 unificó los grados de severidad DPI (tabla 4) [50].

Tabla 4. Grados de la Disfunción primaria del injerto de la ISHLT.

| | |
|----------------|---|
| Grado 0 | PaO ₂ /FIO ₂ * >300 y radiografía de tórax normal. |
| Grado 1 | PaO ₂ /FIO ₂ >300 e infiltrados pulmonares difusos. |
| Grado 2 | PaO ₂ /FIO ₂ entre 200-300 |
| Grado 3 | PaO ₂ /FIO ₂ <200 |

* PaO₂/FIO₂: relación entre la fracción inspirada de O₂ y la PO₂ arterial.

A. Fisiopatología:

El mecanismo de producción no está claro. Refleja la suma de factores que actúan sobre el donante en el proceso de donación (preservación, implantación y reperfusión), y sobre el receptor (neumonía, aspiración gástrica, barotrauma, etc.) [67, 68].

La hipotermia durante la fase de isquemia fría se asocia a diferentes eventos como el aumento del stress oxidativo, la inactivación de la bomba sodio-potasio, la entrada de calcio al interior de las células, la inducción de muerte celular programada y la liberación de diversos mediadores inflamatorios como el factor de necrosis tumoral, factor de agregación plaquetaria, interferón gamma, IL 8, IL 10, IL 12 y IL 18 [67, 68].

Los trastornos de isquemia-reperfusión en los que están implicados potentes mediadores y diferentes grupos celulares son una de las causas de este proceso [69, 70]. Las consecuencias de la lesión de isquemia-reperfusión incluyen la liberación de mediadores inflamatorios, estados protrombóticos, activación del complemento, estimulación y activación celular a diversos niveles (neutrófilos, macrófagos, linfocitos T, células endoteliales, activación del complemento) y daño celular mediado por lípidos. La producción y acumulación de surfactante se ve afectada y se produce daño celular en los neumocitos tipo II [69-75].

B. Factores de Riesgo:

En el análisis de los factores de riesgo de DPI hemos de diferenciar entre los factores inherentes al propio donante (edad, sexo, raza, historia clínica previa, tipo de muerte, etc.), los factores secundarios a la donación, los cuales son potencialmente manejables (ventilación mecánica previa, inestabilidad hemodinámica, tiempo de estancia en la UCI, tiempos de isquemia, etc.), los factores asociados al receptor y los factores relacionados a la cirugía [67, 76].

➤ *Factores propios del donante:*

- a) *Edad del donante:* Existen publicaciones que asocian a los donantes menores de 21 años y mayores de 45-55 años [64, 77-81], con el desarrollo de DPI. Además, la combinación de donantes mayores de 50 años y tiempo de isquemia superior a 7-8 horas demostró presentar un impacto significativo en la supervivencia a los 30 días [81, 82].
- b) *Sexo femenino:* Los datos del registro de la ISHLT (2006) muestran que el uso de donantes femeninos en receptores del mismo sexo asocia un menor riesgo de mortalidad en el primer y quinto año, con un riesgo relativo de 0,82 y 0,87, respectivamente [83].
- c) *Historia de tabaquismo:* Aunque la mayoría de los trabajos [77, 78, 84] no han encontrado asociación entre este factor y la DPI, Whitson mostró que una historia de tabaquismo superior a 20 paquetes-año aumentaba la incidencia de DPI grado 3 hasta el 52% [64].

➤ *Factores relacionados con el proceso de la donación:*

Existen muy pocos estudios que analicen su relación con la presencia de DPI en el postoperatorio.

- a) La *muerte cerebral*: Ha mostrado disminuir la tolerancia de diferentes órganos a la isquemia por las alteraciones endocrinas e inflamatorias que asocia [85], aunque no se ha conseguido demostrar que la causa de la muerte influya en la función del injerto post-implante [78, 86, 87]).
- b) La *inestabilidad hemodinámica pre-mortem*: Existe evidencia de un deterioro de la función del injerto en donantes en asistolia cuando se asocia con un período de isquemia caliente [88], aunque su efecto no ha sido analizado en donantes con muerte cerebral.
- c) *Tiempo de isquemia*: Su papel actual parece menos importante gracias a los avances en la técnica de preservación pulmonar. [52, 53, 67, 89, 90].

➤ **Factores de riesgo asociados al receptor [68]:**

- a) *Enfermedad de base*: El diagnóstico de *hipertensión pulmonar primaria* (HTPP): Es el más claramente relacionado con la presencia de DPI [55, 64, 78, 84]. El hecho de que el riesgo sea mayor si se ajusta a la presión en arteria pulmonar sistólica (PAPs) y que el análisis de la correlación entre ésta y la DPI haya dado resultados contradictorios [78, 84], hace pensar que es el propio cuadro de HTPP el que realmente aumenta el riesgo más que la magnitud de la PAPs [50]. Por otro lado, algunos estudios demuestran que los pacientes con enfermedades del parénquima pulmonar que asocian hipertensión pulmonar secundaria tienen buenos resultados a corto y largo plazo en cuanto a función del injerto, sin mostrar un mayor riesgo de DPI o peor pronóstico de forma consistente [50, 58, 91, 92]. Respecto a otros diagnósticos del receptor, los pacientes enfisematosos son los que presentan una menor incidencia de DPI (excepto aquellos con déficit de α -1 antitripsina, cuya incidencia es mayor), mientras que los trastornos restrictivos y supurativos asocian una incidencia muy variable, intermedia entre el enfisema y la HTP primaria [64].

Otros factores del receptor asociados con una mayor mortalidad precoz son:

- b) *Obesidad* (o un índice de masa corporal superior a 25 kg/m²) [93-96],
- c) *Cirugía de reducción de volumen* en pacientes enfisematosos [97].
- d) *Retrasplante*: Sobre todo si se indica por DPI, el paciente está hospitalizado o con ventilación mecánica [98].
- e) La necesidad de inotrópicos o ventilación mecánica previa al trasplante y el trasplante en pacientes hospitalizados [83].

➤ **Factores relacionados con el procedimiento:**

- a) *Tipo de trasplante*: La mayoría de los estudios no lo identifican como factor de riesgo [52, 55, 58, 78]. Por otro lado, aquéllos que establecen una relación entre ambos presentan resultados muy dispares [57, 59, 77, 83, 84].

- b) *El uso de circulación extracorpórea (CEC):* Su papel como factor independiente o contribuyente a la DPI se mantiene en discusión, aunque cada vez más estudios la catalogan como un factor de riesgo de desarrollo de DPI [99, 100]. La CEC asocia, como efectos perjudiciales, una mayor respuesta inflamatoria y el aumento de los requerimientos transfusionales, sin embargo también posee un posible efecto inmunosupresor y permite evitar la hiperperfusión del primer injerto, lo cual podría disminuir el riesgo de disfunción [64]. Algunos estudios han mostrado una asociación entre el uso de CEC y la DPI [53, 58, 99, 100], mientras que los otros trabajos no consiguieron encontrar una asociación estadísticamente significativa o ésta desaparecía tras el análisis multivariante [57, 77, 84, 94]. En los últimos tiempos, algunas publicaciones, confirman la superioridad del ECMO frente a la CEC en cuanto a supervivencia y tasa de complicaciones (sangrado, DPI, necesidad de reoperación) tras su uso en el trasplante pulmonar [99-101].
- c) *El sangrado intraoperatorio:* La evidencia disponible es escasa [84], quizá debido a que es difícil distinguir la DPI del cuadro de lesión pulmonar asociada a transfusión.

C. Tratamiento:

El tratamiento debe instaurarse lo antes posible. Incluye medidas de ventilación protectora pulmonar para la prevención de barotrauma y volutrauma, así como evitar la administración excesiva de líquidos [102], e irá enfocado a corregir la hipoxemia y la inestabilidad hemodinámica. Además, la hipoxemia debe ser tratada inicialmente con incrementos de la FiO₂, manteniendo ventilación con PEEP. El tratamiento con vasodilatadores pulmonares (prostaciclina inhalada, óxido nítrico inhalado), e incluso la utilización del oxigenador de membrana extracorpórea (ECMO), pueden ser necesarios [103-105].

Mientras que el papel del óxido nítrico inhalado (NO_i) es discutido en la profilaxis contra el desarrollo de la DPI, resulta beneficioso una vez la DPI está establecida, por sus efectos a nivel pulmonar, antiinflamatorio y modulador de la respuesta inmune [106, 107]. De manera similar, el uso de prostaciclina inhalada como vasodilatador pulmonar no se ha estudiado para el tratamiento de la DPI, pero se utiliza en casos de hipoxia refractaria después de trasplante de pulmón, a menudo asociado a hipertensión pulmonar severa [108, 109].

Se ha demostrado que la administración exógena de surfactante mejora la oxigenación y la distensibilidad pulmonar en modelos animales. Kermeen y cols., instilaron surfactante directamente mediante broncoscopia en seis pacientes que desarrollaron DPI severa. Los infiltrados radiográficos se resolvieron satisfactoriamente dentro de las 24 horas, y a los 19 meses, la supervivencia fue del 100% [110]. Sin embargo, este estudio no fue un ensayo controlado, y por ello se requiere más investigación antes de plantear un uso extendido.

En los últimos años, la terapia ECMO ha cambiado drásticamente el manejo y la supervivencia de los pacientes con DPI severa [111-114]. Dependiendo de la finalidad podremos elegir ECMO venovenoso (ECMO VV) para el fallo respiratorio y/o venoarterial (ECMO VA) cuando, además, existe compromiso hemodinámico [115].

Hartwig y cols. [116] publicaron su experiencia en pacientes que requirieron ECMO VV postrasplante debido a DPI. La supervivencia, al año y a los 5 años, fue del 64 y 49%, respectivamente. Los supervivientes que necesitaron ECMO permanecieron libres de CLAD, en un 88%, a los 3 años, pero la función del injerto fue considerablemente mejor en el grupo de pacientes que no precisaron ECMO en el postoperatorio (FEV1 58% en el grupo ECMO vs 83% en el grupo sin ECMO).

El grupo de Pittsburgh [117] publicó sus resultados a largo plazo (15 años), sobre la supervivencia y la calidad de los injertos, en los pacientes a los que se les implantaron ECMO VV o ECMO VA. Si bien la mortalidad era mayor en los pacientes que requirieron ECMO por DPI, en comparación con los pacientes que no lo requirieron, también verificaron que los pacientes que sobrevivieron tuvieron unos resultados similares de funcionalidad de los injertos, de aquellos otros pacientes que no precisaron dicha asistencia. Asimismo, el grupo de Toronto presentó una revisión de 151 trasplantados pulmonares que habían desarrollado DPI y que fueron manejados con ECMO. Objetivaron una supervivencia hospitalaria del 42%. Esta supervivencia resultó menor en aquellos que precisaron el soporte extracorpóreo por un periodo superior a una semana [118].

Finalmente, el grupo de Wisconsin (Wigfield Ch y cols.) comunicó sus resultados de una serie de 297 trasplantes. 22 pacientes precisaron ECMO por DPI grado 3. La supervivencia de estos a los 30 días, al año y tres años fue de 74.6%, 54% y 36%. La supervivencia fue mejor en aquellos pacientes a los que se les instauró el ECMO de forma precoz [119].

2. DISFUNCIÓN CRÓNICA DEL INJERTO O RECHAZO CRÓNICO:

A. Definición y fenotipos:

El rechazo crónico constituye la principal causa de mortalidad del trasplante pulmonar después del primer año y es responsable de alrededor del 30% de los fallecimientos anuales [120].

La frecuencia del rechazo crónico aumenta con el tiempo de supervivencia post-trasplante, afectando al 12% de los receptores al primer año y a más del 50% a los 5 años, tiene mayor impacto en la mortalidad si se manifiesta en los 2 años después de la cirugía [121]. Se objetiva un deterioro en la función pulmonar generalmente irreversible y progresivo a pesar de aumentar la inmunosupresión.

El cuadro clásico consiste en una bronquiolitis obliterante (BO) secundaria al engrosamiento progresivo de las paredes a nivel bronquiolar, y clínicamente se define por la presencia de distintos grados de obstrucción al flujo aéreo. En muchas ocasiones el cuadro clínico es compatible pero no existe confirmación histológica, y en esos casos se habla de síndrome de BO (BOS) [122].

Se establece el diagnóstico de BOS cuando las cifras del FEV1 descienden > 20% en dos medidas consecutivas entre 3-6 semanas respecto al basal sin otra causa que lo justifique (infección, problemas en vía aérea, RA, causas extrapulmonares) [123-125].

Sin embargo, no todos los pacientes con rechazo crónico encajan dentro de los criterios clásicos de BOS. Por este motivo, se comenzó a utilizar el término de disfunción crónica del injerto (CLAD por sus siglas en inglés) [126].

En los últimos años se ha visto que CLAD muestra una condición heterogénea, definiendo diferentes fenotipos entre los que se encuentran, además de la clásica BOS, otros patrones que incluyen reversibilidad parcial a la obstrucción de la vía aérea, deterioro ventilatorio restrictivo y alteraciones en el parénquima pulmonar [127-129] como:

- *Disfunción neutrofílica reversible del injerto (N-RAD por sus siglas en inglés)*, caracterizada por neutrofilia en la vía aérea (BAL >15% neutrófilos) y mejoría funcional (> 10%) tras el tratamiento con azitromicina. Suele desarrollarse en el primer año postrasplante y progresar lentamente [130-135].
- *Síndrome restrictivo del injerto (RAS por sus siglas en inglés)* se define como CLAD con una irreversible caída en la TLC < 10% o una caída de la FVC > 20% respecto al valor basal con una relación FEV1/FVC normal o aumentada, acompañado en la radiología de un patrón de fibrosis de distribución subpleural y predominio en LLSS. Se presenta entre el 25-35% de los CLAD, progresa de forma más rápida y tiene peor pronóstico que la BOS [135-138].

Una posible propuesta para la identificación de los diferentes fenotipos se muestra en la tabla 5 [123].

TABLA 5. Propuesta para identificación de los diferentes fenotipos de CLAD

Caída del FEV1 <10% del FEV1 basal

- 1.1 Afectación extrapulmonar (obesidad, parálisis diafragmática...)**
- 1.2 Otra causa pulmonar (rechazo agudo, infección...)**
- 1.3 Sospecha de CLAD: test de azitromicina:**
 - **Mejoría del FEV1 >10%: N-RAD**
 - **FEV1 no respondedor y progresión caída de FEV1 >20%: CLAD:****CLAD en función de la capacidad pulmonar total:**
 - a. Obstructiva: BOS**
 - b. Restrictiva: RAS**

B. Seguimiento y tratamiento:

La supervivencia a los 5 años del diagnóstico de rechazo crónico es del 25 al 43% [139]. El objetivo fundamental del seguimiento postrasplante es intentar detectarlo precozmente. Se emplean pruebas de función pulmonar, especialmente la espirometría, y se han introducido recientemente la determinación de marcadores inflamatorios en aire exhalado y en esputo inducido. Para definir los diferentes fenotipos son necesarias herramientas como la capacidad pulmonar total, lavado broncoalveolar y tomografía computarizada de alta resolución [123].

Se han descrito diversas estrategias en el manejo de este cuadro (tabla 6) [140], como son:

- ✓ Aumento de la inmunosupresión.
- ✓ Valorar la introducción de Azitromicina a dosis baja y durante largo tiempo.
- ✓ Minimizar el riesgo de infección con antibioterapia nebulizada y tratamiento temprano de la infección por *Pseudomonas spp.*
- ✓ Identificar y tratar el reflujo gastro-esofágico.
- ✓ Rehabilitación pulmonar.
- ✓ Irradiación total linfóide o aféresis.
- ✓ Retrasplante en pacientes con evolución progresiva y que cumpla criterios [141].
- ✓ Nuevas terapias: ciclosporina inhalada [142]; antifibróticos (Pirfenidona, antagonistas de los receptores de la endotelina)[143]; antiinflamatorios (Montelukast, vitamina D, anti TNF alfa)[144]

| Tabla 6. Terapias utilizadas en el tratamiento de CLAD |
|---|
| Primera línea |
| Azitromicina Sustitución de Tacrolimus por Ciclosporina Sustitución de Micofenolato por Azatioprina |
| Segunda línea |
| Sustitución de Sirolimus por Azatioprina Everolimus Montelukast |
| Terapia para el rechazo crónico refractario al tratamiento |
| Fotoforesis Irradiación linfóide total Plasmaféresis Terapia citolítica Retrasplante |

VIII. ESCASEZ DE DONANTES Y ESTRATEGIAS PARA AUMENTAR EL NÚMERO DE DONANTES

La escasez de donantes continúa siendo uno de los factores limitantes del trasplante pulmonar. El aumento de las indicaciones y la concepción del trasplante como una terapia eficaz, ha contribuido al desbalance entre la oferta y la demanda.

Se estima que sólo un 15-30% de los donantes multiorgánicos son susceptibles de donación pulmonar, siendo este porcentaje claramente inferior al de otros órganos sólidos (riñón: 95-97 % - hígado: 65-70 % - corazón: 30-60 %) [145-147]. Y ello es en parte debido a la especial fragilidad de los pulmones para resistir los procesos que subyacen a la muerte cerebral, a la presencia de microaspiraciones, embolias y al desarrollo de lesiones secundarias a ventilación mecánica o resucitación agresiva con volumen (151-154).

La escasez de donantes impacta negativamente en los tiempos en lista de espera de los receptores, repercutiendo sobre su mortalidad y la situación clínica con la que llegan al momento del trasplante [148]. La mortalidad de los pacientes en lista varía entre los distintos países y centros trasplantadores pero, a nivel mundial, se sitúa entre el 10 y el 15% [149]. En el año 2012 la mortalidad para los pacientes en lista de espera para trasplante pulmonar en España fue del 4,2 % y en el 2015 de 4.8%[7, 8].

Para atenuar este problema, se han propuesto estrategias para ampliar el número de injertos válidos para trasplante, como son: protocolos de optimización del manejo de los potenciales donantes en las unidades de cuidados intensivos [150], utilización de donantes “subóptimos”, realización de trasplantes lobares, utilización de donante vivo, los sistemas de perfusión ex vivo de los injertos pulmonares como medio de recuperación de órganos y el uso de donantes en asistolia [151-154].

IX. EL DONANTE PULMONAR:

1. SELECCIÓN DE DONANTES:

En la primera década del éxito inicial del trasplante pulmonar en los años ochenta, los criterios de selección del donante fueron conservadores y estrictos. Son conocidos como criterios del donante ideal o estándar y se exponen en la tabla 7. [149, 155, 156].

Tabla 7. Criterios de selección del donante ideal para trasplante de pulmón.

- Edad < 55 años.
- Radiografía de tórax normal
- PaO₂ > 300 mmHg con una FiO₂ de 1 y una PEEP de 5 cm H₂O 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

PaO₂: Presión arterial de oxígeno, PEEP: Presión positiva al final de la espiración

La escasez de donantes llevó a algunos grupos a relajar estos criterios. De esta forma se comenzó a utilizar pulmones de donantes que no cumplen alguno de los criterios del donante ideal, a estos donantes se les denominó como “donantes marginales o extendidos”, publicándose las correspondientes series de resultados [151, 157-159]. La mayoría de los autores concluyen que la utilización de donantes “subóptimos” es factible y ofrece resultados aceptables [160].

Otros criterios a tener en cuenta son el tiempo de isquemia previsto y la relación de tamaño entre donante y receptor. En cuanto al primero, las guías recomiendan un tiempo menor a 6 horas [149], sin embargo, se han evidenciado pocos problemas con tiempos de isquemia menores a 8 horas [151]. Por otro lado, como expresión de la sinergia negativa cuando coinciden varios factores desfavorables, se ha descrito que tiempos de isquemia superiores a 6 horas en pulmones provenientes de donantes mayores de 55 años tienen un efecto negativo en la supervivencia [149, 151, 157, 161].

La discordancia de tamaño cuando el donante es más grande que el receptor no debe suponer un problema irresoluble per se, ya que se pueden realizar técnicas de resección como resecciones segmentarias o lobectomías [44, 162, 163].

2. TIPOS DE DONANTES Y MARCO LEGAL:

Existen tres tipos de donantes pulmonares: donantes en muerte cerebral, donantes tras parada cardíaca (asistolia) y donantes vivos (poco utilizados en el mundo occidental).

En España, la muerte cerebral y la muerte a corazón parado (asistolia) son las 2 formas de muerte en las que, según la legislación vigente, puede realizarse la extracción de órganos. En el grueso de esa legislación aparece de manera clara y definida la intervención judicial para determinados casos, de acuerdo a lo que establece la Ley

30/1979, de 27 de octubre, sobre extracción y trasplante de órganos y el Real Decreto (RD) 2070/1999, de 30 de diciembre [164].

A. Donante en muerte encefálica:

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. Sólo un 10-20% de los donantes multiorgánicos terminan siendo también donantes de pulmón [149]. 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 [149, 155, 160, 165, 166].

a) Diagnóstico de muerte encefálica:

La muerte encefálica (ME) se define como el cese irreversible de todas las funciones de los hemisferios cerebrales y del tronco cerebral, manteniendo los sistemas cardiovascular y respiratorio con la ayuda de procedimientos artificiales. Dada la trascendencia del diagnóstico de muerte encefálica, los criterios clínicos deben ser muy rigurosos y deben comprobar exhaustivamente que realmente no existe ninguna actividad cerebral residual [167].

b) Cambios fisiopatológicos durante la muerte cerebral y consecuencias en la función pulmonar:

Inmediatamente después de la muerte cerebral se produce una descarga simpática intensa que eleva los niveles de catecolaminas en la sangre. A esto se le conoce como tormenta simpática, que produce vasoconstricción intensa, hipertensión, taquicardia y aumento de la demanda miocárdica de oxígeno [168].

Simultáneamente se produce un daño pulmonar directo provocado por el incremento de la presión en los capilares pulmonares que deriva en daño endotelial y aumento de la permeabilidad de la membrana alvéolo-intersticial, precipitando la aparición de edema pulmonar [149, 155, 166, 169, 170]. La descarga simpática, tras una fase de hipertensión inicial, es seguida por un periodo prolongado de hipotensión lo que, junto con el desarrollo de un síndrome inflamatorio sistémico con activación de neutrófilos a nivel pulmonar, contribuye sinérgicamente al daño del órgano [170, 171].

El sistema hormonal también sufre alteraciones a consecuencia de la muerte encefálica. Se produce una depleción de hormona antidiurética (ADH), con el desarrollo de diabetes insípida en el 80% de los casos [168]. La diuresis inapropiada, la hipovolemia

severa, la hipernatremia y la hiperosmolaridad secundarias pueden exacerbar el edema pulmonar neurogénico. Además se produce una disminución en los niveles de cortisol, alterando la respuesta del donante al estrés [155, 172].

c) Manejo del donante en muerte encefálica

En el caso del donante pulmonar en muerte encefálica, resulta crítico el *manejo hemodinámico y ventilatorio*. Debe monitorizarse la presión venosa central y mantenerla en torno a los 8-10 cm de H₂O. Además, habrá que *evitar la sobrecarga de fluidos* que puede contribuir al edema pulmonar [173]. La administración de *vasopresina es útil para corregir la diabetes insípida*, además de contribuir a la estabilización de la tensión arterial [174].

Es también muy importante mantener una *correcta oxigenación*, incluso realizando un reclutamiento manual del parénquima pulmonar de forma periódica. Existen algunos protocolos de manejo que consideran medidas más agresivas para evitar la pérdida de potenciales donantes debido a estancias en UCI y ventilación mecánica prolongadas [149]. Éstos incluyen terapia antibiótica, profilaxis de la colonización bacteriana, manejo estricto de fluidos, fibrobronoscopias programadas de limpieza y el uso de estrategias de ventilación protectora. Además, la administración de corticosteroides a altas dosis tras la muerte cerebral mejora tanto el edema cerebral como el pulmonar, beneficiando también la oxigenación [67, 149, 155, 160, 175].

B. Donante en asistolia o tras muerte cardiaca:

a) Concepto y clasificación:

A diferencia de los donantes con muerte cerebral, cadavéricos o convencionales, los donantes en asistolia son aquellos en los que se ha producido la parada cardíaca previamente a la extracción del injerto, de forma que el órgano sufre un período de *isquemia caliente* que será determinante en la viabilidad y la función postrasplante [176].

En 1995, el grupo de Maastricht, estableció dos grupos y cuatro categorías diferentes de donantes en asistolia, basándose en las condiciones en las que se produce la parada cardíaca [177]. De esta forma, denominó **donantes no controlados (tipos 1 y 2)** a aquellos sujetos en los que la parada cardíaca se produce de forma súbita e inesperada, generalmente fuera del hospital o en las unidades de urgencias. Por otro lado, los **tipos 3 y 4** se incluyeron dentro de los llamados **donantes controlados**, en los que la parada cardíaca se produce de manera esperada y/o intrahospitalaria (Tabla 8).

Tabla 8. Clasificación de Maastricht de donantes en Asistolia

| |
|--|
| <p>No controlados:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Tipo I: fallecido antes de la llegada al hospital, con un tiempo de parada cardiorrespiratoria (PCR) conocido ➤ Tipo II: fallecido en el hospital, por PCR tras intento de reanimación infructuoso |
| <p>Controlados:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Tipo III: fallecido tras la retirada de la ventilación mecánica en situaciones de daño neurológico irreversible ➤ Tipo IV: fallecido durante el periodo de mantenimiento del donante en muerte cerebral, en el que la asistolia se produce antes de proceder a la extracción |

Recientemente se ha propuesto un tipo V, que comprende aquellos donantes fallecidos tras la eutanasia, basados en las leyes de determinados países, que permiten la muerte asistida [178].

Asimismo, en el año 2011, se propuso en Madrid una modificación de la clasificación de Maastricht con el objetivo de captar con precisión y claridad, la realidad del tipo de donación en asistolia llevada a cabo en España de manera mayoritaria (Tabla 9) [179]

Tabla 9. Clasificación de Maastricht modificada (Madrid 2011).

| | | | |
|--|----|-------------------------------------|--|
| DONACIÓN EN ASISTOLIA NO CONTROLADA | I | Fallecido fuera del hospital | Incluye víctimas de una muerte súbita, traumática o no, acontecida fuera del hospital que, por razones obvias, no son resucitadas. |
| | II | Resucitación infructuosa | <p>Incluye pacientes que sufren una parada cardiaca y son sometidos a maniobras de reanimación que resultan no exitosas.</p> <p>En esta categoría se diferencian dos subcategorías:</p> <p>II.a. Extrahospitalaria</p> <p>La parada cardiaca ocurre en el ámbito extrahospitalario y es atendida por el servicio de emergencias extrahospitalario, quien traslada al paciente al hospital con maniobras de cardio-compresión y soporte ventilatorio.</p> <p>II.b. Intrahospitalaria</p> <p>La parada cardiaca ocurre en el ámbito intrahospitalario, siendo presenciada por el personal sanitario, con inicio inmediato de maniobras de reanimación.</p> |

| | | | |
|-------------------------------------|-----|---|--|
| DONACIÓN EN ASISTOLIA CONTROLADA | III | A la espera del paro cardíaco | Incluye pacientes a los que se aplica limitación del tratamiento de soporte vital* tras el acuerdo entre el equipo sanitario y éste con los familiares o representantes del enfermo. |
| | IV | Paro cardíaco en muerte encefálica | Incluye pacientes que sufren una parada cardíaca mientras se establece el diagnóstico de muerte encefálica o después de haber establecido dicho diagnóstico, pero antes de que sean llevados a quirófano. Es probable que primero se trate de restablecer la actividad cardíaca, pero, cuando no se consigue, puede modificarse el proceso al donación en asistolia. |

**Incluye la retirada de cualquier tipo de asistencia ventricular o circulatoria (incluyendo ECMO)*

Las diferencias entre ambos grupos se establecen en tres momentos cruciales (el momento en que se produce la parada cardíaca, el momento del diagnóstico de muerte y el momento de la extracción de los órganos), así como en los intervalos que transcurren entre ellos [180]. Mientras que, en los **donantes no controlados**, el tiempo que transcurre desde la parada cardíaca hasta el diagnóstico de muerte es prolongado, debido a la realización de maniobras de resucitación cardiopulmonar, en los **donantes controlados** este tiempo es mínimo, ya que la parada cardíaca es esperada y el diagnóstico de muerte se realiza de forma inmediata. Este hecho provoca que estos últimos presenten menores tiempos de isquemia caliente. Por otro lado, en los **donantes no controlados** es necesario localizar a los familiares para obtener el correspondiente consentimiento y preparar a los equipos de extracción, mientras que en los **donantes controlados** estas cuestiones ya están resueltas previamente. Esta situación provoca que, en los **donantes no controlados**, sea necesario el uso de medidas de preservación adicionales que minimicen el tiempo de isquemia caliente. Por último, los **donantes no controlados** presentan una mayor inestabilidad hemodinámica como consecuencia de la aplicación o no de maniobras de resucitación cardiopulmonar [176].

b) Bases experimentales de la donación en Asistolia:

i. Efectos de la isquemia caliente en el pulmón colapsado:

Von Wichert et al. [181] observaron que la isquemia normotérmica produce un descenso importante y precoz del ATP. A partir de las 2 horas de isquemia normotérmica se produce la ausencia de glucosa (ya que el pulmón, al igual que el riñón, apenas tiene depósitos de glucógeno), la inhibición de la glicólisis anaeróbica y la formación de lactato, acelerándose la caída del ATP hasta su práctica desaparición del tejido pulmonar, quedando tan solo el ATP procedente de la sangre acumulada en su circulación [181]. Estos resultados concuerdan con los obtenidos por Hall [182] y De Leyn [183].

A nivel celular, los cambios ultraestructurales del parénquima pulmonar debidos a la isquemia son tiempo dependientes y se producen por diversos mecanismos que conducen al daño de la membrana lisosomal y de la mitocondria, el cual indicará el punto sin retorno, donde el daño isquémico será irreversible. Estos cambios serán moderados a las 2 horas de isquemia, siendo graves e irreversibles a las 4 horas, cuando aparecen evidencias ultraestructurales de ausencia de viabilidad celular, junto con cambios de la membrana alveolo-capilar que implican una alteración en la capacidad de intercambio gaseoso [184].

De los estudios analizados previamente se desprende que *los cambios metabólicos, celulares y ultraestructurales son graves e irreversibles a partir de los 120 minutos* [176].

ii. Tiempo de isquemia caliente tolerable por el pulmón colapsado:

Thomas Egan fue el primero en concluir que el tejido pulmonar permanece viable tras la parada cardíaca durante un tiempo suficiente como para permitir la extracción y su uso en un trasplante pulmonar [185]. Estos resultados fueron corroborados por un estudio posterior, donde los pulmones colapsados sometidos a 60 minutos de isquemia caliente, aunque presentaban un ligero aumento de las resistencias vasculares pulmonares, poseían valores de capacidad de oxigenación, complianza y edema pulmonar sin diferencias significativas con los de los injertos sin isquemia caliente [186].

Con estos datos se puede afirmar que el *tiempo máximo de isquemia caliente que pueden sufrir los pulmones colapsados, permitiendo una función adecuada tras el implante, es de 60 minutos* [176].

iii. Métodos de preservación “in situ” (dentro del cadáver):

El enfriamiento rápido de los órganos, mediante la perfusión de solución fría por lecho vascular, constituye la base de la preservación de cualquier injerto sólido antes de ser trasplantado. En el caso de los pulmones, los injertos preservados de esta forma pueden tolerar hasta 24 horas de isquemia fría [187, 188].

En los donantes en asistolia, antes de poder hacerlo, hemos de llevar a cabo una serie de medidas imprescindibles (preparación de los diferentes equipos implicados en la extracción y obtención de los consentimientos correspondientes para la donación), las cuales requieren un tiempo mínimo, existiendo un inevitable período de isquemia caliente, más prolongado en los donantes no controlados. Por otro lado, aunque los injertos pulmonares colapsados han mostrado ser capaces de tolerar cierto período de isquemia caliente sin que ello altere de forma significativa su función postimplante, se ha demostrado que cualquier tiempo de isquemia caliente produce cierto grado de daño pulmonar. Por este motivo, en los donantes en asistolia, el objetivo prioritario es iniciar la preservación lo más precozmente posible.

Aunque los estudios referidos previamente muestran que el tiempo de isquemia caliente tolerable por los pulmones colapsados es de 60 minutos [176, 186], desde un punto de vista práctico, este tiempo resulta insuficiente para realizar el trasplante, sobre todo en el caso de los donantes en asistolia no controlados, por lo que es necesario establecer una serie de medidas que permitan prolongar el período desde la parada cardíaca hasta el momento en que se pueda realizar la preservación estándar del injerto, sin que se afecte de forma sustancial la funcionalidad del mismo. Estas medidas se incluirán dentro de lo que se denomina métodos de **preservación “in situ” o dentro del cadáver** y, aunque muy variadas, se pueden agrupar en aquéllas dirigidas al mantenimiento de un adecuado aporte de oxígeno alveolar (**insuflación o ventilación del injerto pulmonar durante el período de isquemia caliente**) y en aquéllas cuyo objetivo es conseguir la hipotermia del injerto sin necesidad de una manipulación excesiva del cadáver (**enfriamiento “in situ” del injerto pulmonar**). Con estas medidas se podría retrasar el inicio del metabolismo anaeróbico y el daño pulmonar que asocia [176].

➤ *Insuflación o ventilación del injerto durante la isquemia caliente:*

Desde el punto de vista metabólico los estudios de Van Raemdonck [189] y Kuang [190], observaron que, tanto la insuflación como la ventilación, permitían disminuir el descenso de ATP y la muerte celular, siendo la ventilación la que mostraba mayor capacidad de mantener la inhibición del metabolismo anaeróbico, independientemente de si se ventilaba con aire ambiente o con oxígeno al 100%.

También se observó que, desde un punto de vista ultraestructural, la ventilación con oxígeno permitía atenuar los daños estructurales y retrasar los cambios celulares significativos hasta 8 horas tras la parada cardíaca, siendo éstos moderados y considerados como reversibles [184], mientras que, en lo referente a la viabilidad celular, la ventilación disminuía el grado de muerte celular y frenaba su progresión, permitiendo prolongar el tiempo de isquemia hasta 24 horas, con menos de un 40% de células pulmonares no viables [191].

Así pues, parece que tanto la ventilación como la insuflación asocian una mayor tolerancia del pulmón a la isquemia caliente, permitiendo prolongar este período durante más de 2 horas. Por otro lado, la administración de oxígeno también parece tener un efecto protector frente a la isquemia, aunque asocie los efectos deletéreos del oxígeno durante la reperfusión, por lo que sigue siendo un tema controvertido qué concentración alveolar es la óptima para maximizar sus efectos beneficiosos. Además, a estas ventajas, hemos de añadir otra de carácter fundamental, que es la posibilidad, tanto desde un punto de vista práctico como ético, de poder iniciar estas maniobras de forma inmediata, sin necesidad de considerar al individuo como donante, y mantenerlas hasta que el cadáver sea considerado como tal y podamos aplicar otras medidas de preservación [176].

➤ *Enfriamiento “in situ” del injerto pulmonar:*

Como sucede en todos los órganos, la hipotermia permite una inhibición de determinados procesos metabólicos, permitiendo un enlentecimiento en la depleción de sustratos, un descenso del consumo de oxígeno y un retraso en el inicio del metabolismo

anaeróbico, además de inhibir la función de la bomba sodio-potasio transmembrana, contribuyendo de esta forma a mantener la integridad celular [192].

Por lo tanto, un objetivo prioritario, en el manejo de los donantes en asistolia, será conseguir el enfriamiento del injerto lo más rápida y homogéneamente posible. Aunque el método más eficaz para conseguirlo es la perfusión de una solución de preservación fría en el lecho vascular pulmonar [193], su aplicación requiere la obtención del consentimiento para la donación, lo cual puede prolongarse en el caso de los donantes en asistolia. Por ello, es fundamental utilizar un método que permita, en primer lugar, un adecuado enfriamiento y que, en segundo lugar, pueda ser aplicado precozmente, antes de poder realizar la preservación estándar mediante perfusión de la solución fría y posterior almacenaje. De ahí surge la idea de la preservación “in situ” o dentro del cadáver, la cual requiere menos tiempo que la estándar y no necesita del consentimiento de la donación para ser aplicada (aunque si necesitará un consentimiento judicial para la manipulación del cadáver como potencial donante).

A diferencia de lo que ocurre con otros órganos, que para ser enfriados “in situ” necesitan el enfriamiento del cadáver mediante circulación extracorpórea, el pulmón, debido a sus peculiaridades anatómicas (existencia de un gran espacio alveolar, conversión en un órgano semisólido cuando se colapsa y ubicación en la caja torácica), permite otros métodos como la *ventilación con aire frío* o **el enfriamiento tópico del pulmón colapsado** [193].

El estudio de Steen mostró que los pulmones preservados mediante inmersión del injerto colapsado en solución fría (Perfadex™ a 8-9 °C) presentaban una función postimplante similar a la obtenida con el método de preservación estándar (perfusión de solución fría de dextrano baja en potasio), concluyendo que el enfriamiento tópico a 8°C permitía una adecuada preservación pulmonar durante 12 horas [194].

Los estudios realizados en donantes en asistolia también han mostrado que el enfriamiento tópico es un método eficaz que permite prolongar el tiempo de isquemia, durante más de 6 horas, sin que se afecte la función pulmonar [195-199].

Según lo expuesto anteriormente podemos concluir que, tanto la **ventilación durante la isquemia caliente como el enfriamiento tópico permiten una adecuada protección pulmonar hasta el momento en que se pueda realizar la preservación estándar del injerto, mediante perfusión de solución de preservación fría y posterior almacenaje frío**. Mientras que la ventilación ofrece la ventaja de poder ser aplicada de forma inmediata, el enfriamiento tópico permite un mayor grado de protección pulmonar.

c) Asistolia controlada:

Engloba a los llamados donantes tipo III o tipo IV de Maastricht. En su mayoría comprenden a aquellos pacientes con patología neurológica grave, pronóstico funcional

catastrófico y en los que la evolución a muerte encefálica no sea previsible, limitándose por tanto, el esfuerzo terapéutico [200]. Varios grupos han publicado su experiencia con este tipo de donantes con unos resultados muy alentadores, desde que Robert Love reportara el primer caso de trasplante pulmonar procedente de un donante en asistolia controlado[201].

En el año 2008, la experiencia de EE.UU. con 36 donantes en asistolia controlada, fue publicada por Mason y cols., quienes compararon los resultados de este grupo con los de aquellos receptores de un donante en muerte cerebral. Observaron una supervivencia a los 2 años del trasplante ligeramente mayor en el grupo de donantes en asistolia [202].

El grupo del Hospital General de Toronto, publicó en el año 2009 los resultados de los primeros 10 trasplantes pulmonares realizados a partir de este tipo de donantes. La supervivencia a los 3 años del trasplante fue del 100% y los índices de disfunción precoz del injerto y aparición de bronquiolitis obliterante (BOS) temprana muy bajos [203].

Erasmus y cols. publicaron en el año 2010, su experiencia con los primeros 21 trasplantes con donantes tipo III de Maastricht, encontrando incidencias similares de disfunción precoz del injerto, episodios de rechazo agudo y BOS en comparación con donantes en muerte encefálica e, incluso, una mejor supervivencia a 2 años (95 frente a 86%) [161, 204]. El grupo de Wisconsin (De Oliveira, Love y cols.) obtuvo resultados igualmente alentadores con sus primeros 18 trasplantes con estos donantes [161, 205]. Para el grupo australiano, liderado por G. Snell, este tipo de donantes suponen un 16% extra de pulmones válidos para su programa de trasplante con unos resultados muy satisfactorios [161, 206].

La necesidad de ampliar el pool de donantes impulsó a poner en marcha un programa de donación tras la limitación de las técnicas de soporte vital en nuestro Hospital. En noviembre de 2011, se creó un protocolo de donación multiorgánica de donantes en asistolia controlada, que fue puesto en marcha en el año 2012. Los resultados de los 3 primeros trasplantes pulmonares con donantes en asistolia controlada, fueron publicados recientemente y en ellos, ninguno de los pacientes desarrolló disfunción primaria del injerto grado 3, no se registró mortalidad hospitalaria y la supervivencia al primer año fue del 100% [207].

Aunque actualmente aún existe controversia entre los grupos sobre algunos aspectos relacionados a este tipo de donación, como establecer el momento en que comienza la isquemia caliente del órgano, la decisión de extubar o no al donante, la administración previa de heparina (por la posibilidad de acelerar la muerte en los pacientes con hemorragia intracerebral) o el tiempo de espera entre el momento en que el paciente entra en paro circulatorio y el momento en que se determina la irreversibilidad de ese estado, con períodos de espera que oscilan entre 2 y 10 minutos en los diferentes protocolos, los resultados publicados hasta el momento, como hemos visto, son satisfactorios [203-205, 208, 209].

d) Asistolia no controlada:

Después de 30 años del primer trasplante realizado por Hardy con un donante en asistolia, se renovó el interés en este tipo de la donación, como fuente adicional de injertos, debido a la escasez de órganos [210, 211]. Thomas M. Egan, en 1991, reintrodujo este concepto al publicar su estudio, realizado en perros, sobre alotrasplante pulmonar de injertos obtenidos tras parada cardíaca, con diferentes períodos de isquemia caliente, mostrando una función pulmonar posterior aceptable [185].

En el año 2000, Stig Steen realizó el primer trasplante pulmonar de un donante en asistolia no controlado, el cual falleció en la unidad de cuidados críticos por un infarto agudo de miocardio, sin que las maniobras de resucitación cardiopulmonar aplicadas fueran eficaces. El receptor, una mujer de 54 años con enfisema, presentó una función pulmonar adecuada cinco meses después del trasplante [153].

Nuestro grupo puso en marcha en el año 2002, junto con el Hospital Clínico San Carlos (HCSC) de Madrid, un protocolo de evaluación de donantes en asistolia no controlados procedentes del ambiente extrahospitalario (tipo I y tipo II de Maastricht), creando un programa pionero en el mundo.

Gómez de Antonio publicó en el año 2012 una actualización de nuestros resultados con 29 trasplantes con donantes en asistolia no controlada desde el año 2002 al 2009 [212]. La incidencia de DPI grado 3 fue de 38%, mientras que la mortalidad hospitalaria fue de 17%. La supervivencia a los 3 meses, 1, 3 y 5 años fue de 78%, 68%, 57% y 51% respectivamente. Ninguna de las variables estudiadas mostró una relación con CLAD y la incidencia fue similar a la del ISHLT [213].

En abril de 2014, Suzuki y cols. publicaron el primer caso de trasplante pulmonar en Estados Unidos con un donante en asistolia no controlada [214, 215]. Se trató de un donante con múltiples heridas de bala en la cabeza y cuerpo, a quien no se pudo resucitar en el hospital, y cuyo pulmón izquierdo fue trasplantado a un receptor compatible, tras 3 horas de evaluación exvivo. El pulmón derecho se rechazó por hemonemotórax y contusión en lóbulo medio. El receptor fue extubado a las 12 horas, presentó DPI grado 2 a las 48 horas y fue dado de alta a los 9 días del trasplante. No se observaron complicaciones de la vía aérea ni episodios de rechazo tras 31 semanas de seguimiento [214].

A comienzos del 2016, Valenza y colaboradores publicaron la experiencia italiana con el primer trasplante pulmonar con donantes en asistolia no controlada [216]. El donante tenía 46 años y murió por una disección aórtica. Se realizó un trasplante bipulmonar para una receptora con fibrosis quística y LAS de 46. La cirugía precisó ECMO V-A por shock cardiogénico. Se registró DPI grado 2 a las 72 horas y la estancia hospitalaria fue de 39 días. Tras 6 meses de seguimiento no tuvo episodios de rechazo y presentó una clara mejoría funcional en la espirometría [216].

A nivel nacional, además de nuestro grupo existen programas de donación en el Hospital 12 de Octubre de Madrid, Complejo Hospitalario de La Coruña y en el Hospital Marqués de Valdecilla en Santander. Este último centro publicó en el 2015 la experiencia inicial con un programa de donación en asistolia no controlada, reportando la realización de 5 trasplantes unipulmonares, con una supervivencia al mes del 100% y al año de 80% [217].

Los donantes en asistolia no controlada constituyen una fuente potencial de donantes con características especiales que podrían incrementar en forma considerable la cantidad de donantes. Hasta la fecha no existe ningún estudio comparativo de los resultados a corto y largo plazo entre este tipo especial de donante y los de muerte encefálica, objetivo del presente estudio.

OBJETIVOS E HIPÓTESIS

I. HIPÓTESIS DE TRABAJO

Los pulmones procedentes de donantes en asistolia no controlada ofrecen unos resultados similares a los de donantes en muerte encefálica en cuanto a disfunción precoz de injerto y supervivencia (global y precoz).

II. OBJETIVO PRINCIPAL

Comparar los resultados del trasplante pulmonar realizado con donantes en asistolia no controlada y los realizados con donantes en muerte encefálica.

MATERIAL Y MÉTODOS

I. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio de cohortes longitudinal. Por un lado, se analizaron los resultados del trasplante pulmonar con donantes en muerte encefálica y por otro lado los obtenidos con donantes en asistolia no controlada en el mismo periodo de tiempo.

II. ÁMBITO, POBLACIÓN Y PERIODO DE ESTUDIO

Todos los trasplantes pulmonares realizados en el Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda de Madrid, entre el 01 de enero del 2002 y el 31 de diciembre del 2012.

El seguimiento de los pacientes se cerró el 31 de diciembre del 2013 (Un año como tiempo de seguimiento mínimo).

III. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes sometidos a trasplante pulmonar entre el 01 de enero del 2002 y el 31 de diciembre del 2012 en el Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda.

IV. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Retrasplantes
2. Trasplantes cardiopulmonares
3. Pacientes trasplantados pulmonares cuyo seguimiento mínimo haya sido inferior a 12 meses, por falta de disponibilidad de datos.

V. TAMAÑO MUESTRAL

Durante el periodo de estudio se realizaron 330 trasplantes pulmonares, que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión. De estos, 292 fueron llevados a cabo con donantes en muerte encefálica y 38 con donantes en asistolia no controlada.

VI. RECOLECCIÓN Y PROTECCIÓN DE DATOS

Para la recolección de datos se revisaron las historias clínicas en papel (enero del 2002 - septiembre 2008) y en formato electrónico (octubre 2008 - diciembre 2013).

Los datos fueron recolectados en una plantilla protocolizada del Programa Microsoft Excel V. 2010.

Se asignó un número de identificación (ID) a cada participante y no se incluyó en la base de datos información que pueda identificar directa o indirectamente a los participantes en el estudio. El acceso a las bases de datos está restringido. Con ello, se respetan las normas internacionales de protección de datos, así como la legislación española vigente (Ley Orgánica 15/1999 del 13/12/99 de Protección de Datos de Carácter Personal, BOE 298 de 14/12/99).

VII. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES DE ESTUDIO

1. VARIABLES PREOPERATORIAS E INTRAOPERATORIAS:

A. Variables de los Receptores:

- a. *Edad*: En la fecha en que se realizó el trasplante.
- b. *Sexo*: Variable cualitativa (varón/mujer).
- c. *Enfermedad o diagnóstico que indica el trasplante*: Variable cualitativa nominal. Se clasificó a los pacientes en los siguientes grupos: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (incluimos también al déficit de alfa1-antitripsina), fibrosis pulmonar idiopática, enfermedades supurativas (fibrosis quística y bronquiectasias), un grupo denominado Linfangioleiomiomatosis (LAM)/Histiocitosis X, y un grupo de otras enfermedades que engloba a patologías poco frecuentes (HTPP, Silicosis, Sarcoidosis, Síndrome de Cutis Laxa).
- d. *Índice de masa corporal*: $IMC = \text{peso} / \text{altura}^2$. El IMC determina 3 grupos: bajo peso, con $IMC < 20 \text{ Kg/m}^2$; peso ideal, entre 21 y 25 Kg/m^2 ; y sobrepeso y obesidad con $IMC > 25 \text{ Kg/m}^2$.
- e. *Cirugía torácica previa*: Variable cualitativa dicotómica (si/no)
- f. *Grado de Hipertensión pulmonar (HTP)*: Variable cualitativa nominal. Definimos distintos grupos según la presión en arteria pulmonar sistólica (PAPs), estimada mediante la ecocardiografía preoperatoria, en: ausencia de HTP (PAPs < 35 mmHg), HTP leve (PAPs entre 36 mmHg y 39 mmHg), moderada (PAPs entre 40 mmHg y 59 mmHg) e HTP grave (PAPs > 60 mmHg). [218, 219]

- g. *Trasplante en situación de urgencia*: Variable cualitativa dicotómica (si/no).

B. Variables de los donantes:

- a. *Edad*: En la fecha en que se realizó la donación.
- b. *Sexo*: Variable cualitativa (varón o mujer).
- c. *Causa de muerte*: Variable cualitativa nominal.
- d. *Tipo de donante*: variable cualitativa dicotómica, en asistolia o en muerte encefálica.
- e. *Tiempo de ventilación mecánica del donante previo a la extracción*: Variable cuantitativa expresada en horas. En el caso de los donantes en asistolia este tiempo no se considera, debido a que éstos sólo reciben ventilación asistida hasta el inicio de las maniobras de preservación “in situ”.
- f. *Presión parcial de O₂ en aurícula izquierda*: Variable cuantitativa continúa expresada en mmHg. Con corrección de temperatura, en los donantes en asistolia y, en los donantes con muerte cerebral, la presión parcial de O₂ en sangre arterial. Ambas muestras se obtienen mientras el donante recibe una FiO₂ del 100% y PEEP de 5 cm H₂O.

C. Variables del trasplante:

- a. *CMV mismatch de alto riesgo (Donante positivo / Receptor negativo)*: Variable cualitativa dicotómica (si/no).
- b. *Relación RM-DF (Receptor Masculino / Donante Femenino)*: Variable cualitativa dicotómica (si/no).
- c. *Tipo de trasplante pulmonar*: Variable cualitativa nominal (unipulmonar/bipulmonar).
- d. *Tipo de abordaje*: Variable cualitativa nominal (clamshell, toracotomía anterolateral, toracotomía posterolateral).
- e. *Cirugía de banco*: Variable cualitativa dicotómica (si/no).
- f. *Tiempo de isquemia total*: Definido como el tiempo desde que se produce la parada cardíaca (donantes en asistolia) o el clampaje de la aorta (donantes en muerte encefálica, hasta la implantación del órgano en el receptor).
- g. *Uso de circulación extracorpórea (CEC)*: Variable cualitativa dicotómica (si/no).





- h. *Motivo del uso de CEC: Variable cualitativa nominal.*
- i. *Duración de la CEC: Variable cuantitativa expresada en minutos.*
- j. *Evaluación pulmonar Ex vivo: Variable cualitativa dicotómica (si/no).*

2. VARIABLES POSTOPERATORIAS HOSPITALARIAS:

A. Variables durante la evolución en cuidados intensivos:

- a. *Tiempo de extubación: Variable cuantitativa continua expresada en días.*
- b. *Necesidad de reintubación: Variable cualitativa dicotómica (si/no).*
- c. *Motivo de reintubación: Variable cualitativa nominal.*
- d. *Necesidad de traqueotomía: Variable cualitativa dicotómica (si/no).*
- e. *Necesidad de ventilación mecánica no invasiva (VMNI): Variable cualitativa dicotómica (si/no).*
- f. *Necesidad de una asistencia de soporte: Variable cualitativa dicotómica (si/no).*
- g. *Tipos de asistencia: Variable cualitativa nominal.*
- h. *Tiempo total de ventilación mecánica invasiva: Variable cuantitativa continua. Se contabiliza el tiempo de ventilación mecánica en días hasta la liberación total de cualquier tipo de soporte ventilatorio tanto invasivo como no invasivo, durante un periodo superior a 24 horas.*
- i. *Tiempo de estancia en Unidad de Cuidados Intensivos: variable cuantitativa continua expresada en días.*

B. Variables analizadas en las complicaciones postoperatorias:

- a. *Disfunción primaria del injerto (DPI): Variable cualitativa dicotómica (si/no). Definida según los criterios antes expuestos de la ISHLT [50].*
- b. *Grado de disfunción primaria del injerto: Variable cualitativa nominal. Se definen diferentes grados, considerando la peor clasificación obtenida por cada caso en las primeras 72 horas [50]:*
 -  *Grado 0 PaO2/FIO2 > 300 y radiografía normal.*
 -  *Grado 1 PaO2/FIO2 > 300 y radiografía con infiltrado difuso.*
 -  *Grado 2 PaO2/FIO2 entre 200 y 300.*
 -  *Grado 3 PaO2/FIO2 < 200.*

- c. *Rechazo agudo (RA) precoz: Variable cualitativa dicotómica (si/no). Se define como la sospecha clínica (empírico) y/o confirmación histopatológica de rechazo agudo dentro de los 3 primeros meses del postoperatorio.*
- d. *Grado de rechazo agudo: Variable cualitativa nominal. Se definen diferentes grados de rechazo, mínimo, leve, moderado y severo según la clasificación de la ISHLT [220].*
- e. *Infecciones pulmonares: Variable cualitativa dicotómica (si/no). El diagnóstico se establece ante la presencia de un cuadro clínico, analítico y/o radiológico compatible durante el postoperatorio.*
- f. *Tipo de Infección pulmonar: Variable cualitativa nominal. Se definen 3 categorías en base al microorganismo aislado: bacteriana, viral y fúngica.*
- g. *Complicaciones de las anastomosis: Variable cualitativa dicotómica (si/no). Se define como la presencia confirmada de una complicación de la anastomosis bronquial o vasculares que requirió algún tipo de tratamiento.*
- h. *Tipo de complicación de la anastomosis: Variable cualitativa nominal. Se definen las siguientes categorías: Estenosis bronquial (EB), dehiscencia bronquial (DB), estenosis arterial (EA), infección fúngica (IF), dehiscencia vascular (DV) y otras.*
- i. *Necesidad de reintervención: Variable cualitativa dicotómica (si/no).*
- j. *Motivo de reintervención: Variable cualitativa nominal.*
- k. *Parálisis diafragmática: Variable cualitativa dicotómica (si/no). Se define como la disfunción del diafragma como resultados de la conducción anormal del nervio frénico evidenciada en el estudio electromiográfico, generalmente consecuencia de afectación durante la cirugía [221].*
- l. *Otras complicaciones torácicas: Variable cualitativa nominal. Incluye complicaciones torácicas diferentes a las descritas en los apartados a-k.*
- m. *Complicaciones cardiovasculares: Variable cualitativa dicotómica (si/no). Se define como la presencia confirmada de una complicación cardiovascular que requirió algún tipo de tratamiento durante el postoperatorio.*
- n. *Tipos de complicaciones cardiovasculares: Variable cualitativa nominal. Se definen 3 categorías en base al tipo de complicación: fibrilación auricular (FA), resto de arritmias y otras complicaciones.*
- o. *Complicaciones tromboembólicas: Variable cualitativa dicotómica (si/no). Se define como la presencia confirmada de una complicación tromboembólica que requirió algún tipo de tratamiento durante el postoperatorio.*
- p. *Tipos de complicaciones tromboembólicas: Variable cualitativa nominal. Se definen 3 categorías en base al tipo de complicación: tromboembolismo pulmonar (TEP), trombosis venosa profunda y trombosis subclavia.*
- q. *Complicaciones digestivas: Variable cualitativa dicotómica (si/no). Se define como la presencia confirmada de una complicación del aparato digestivo que requirió algún tipo de tratamiento durante el postoperatorio.*

- r. *Tipos de complicaciones digestivas: : Variable cualitativa nominal. Se definen las categorías en base a los tipos de complicación digestiva predominantes (gastroparesia, ileo paralítico, alteraciones de la función hepática, patología de vía biliar, hemorragia digestiva, otras).*
- s. *Complicaciones neurológicas: Variable cualitativa dicotómica (si/no). Se define como la presencia confirmada de una complicación del neuropsiquiátrica que requirió algún tipo de tratamiento durante el postoperatorio.*
- t. *Tipos de complicaciones neurológicas: Variable cualitativa nominal. Se definen las categorías en base a los tipos de complicación neuropsiquiátrica predominantes (polineuropatía del enfermo crítico, agitación, accidente cerebro-vascular, convulsiones, otras).*
- u. *Complicaciones hematológicas: Variable cualitativa dicotómica (si/no). Se define como la presencia confirmada de una complicación del hematológica que requirió algún tipo de tratamiento durante el postoperatorio.*
- v. *Tipos de complicaciones hematológicas: Variable cualitativa nominal. Se definen las categorías en base a los tipos de complicación hematológica predominantes (trombopenia, leucopenia, coagulopatía, otras).*
- w. *Insuficiencia renal: Variable cualitativa dicotómica (si/no). Se define como la presencia de creatinina mayor a 1.5 mg/dl por un periodo superior a 48 horas o necesidad de una técnicas de soporte para la depuración extrarrenal (hemodiálisis, hemofiltración, hemodiafiltración) .*
- x. *Otro tipo de complicación hospitalaria: Variable cualitativa nominal. Incluye a las demás tipos de complicaciones hospitalarias no englobadas previamente, que se presentaron durante el postoperatorio.*

C. Tiempo de estancia Hospitalaria:

Variable cuantitativa continua expresada en días.

3. VARIABLES DE SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO:

- a. *Tiempo de Seguimiento: Variable cuantitativa continua. Se contabilizan los meses desde la fecha del trasplante hasta la fecha de muerte, último control o fecha de término del estudio (31 de diciembre del 2013).*
- b. *Disfunción crónica del Injerto (CLAD, por sus siglas en inglés): Variable cualitativa dicotómica (si/no). Se define como una caída de las cifras del FEV1 > 20% en dos medidas consecutivas entre 3-6 semanas respecto al basal sin ninguna otra causa que lo justifique (infección, problemas en vía aérea, RA, causas extrapulmonares) [123-125].*

- c. *Tipos de CLAD: Variable cualitativa nominal. Se definen las siguientes categorías [126, 135, 138, 222]:*
- i. *Disfunción neutrofílica reversible del injerto (N-RAD por sus siglas en inglés), caracterizada por neutrofilia en la vía aérea (BAL >15% neutrófilos) y mejoría funcional (> 10%) tras el tratamiento con azitromicina.*
 - ii. *BOS: una caída de las cifras del FEV1 > 20% en dos medidas consecutivas entre 3-6 semanas respecto al basal sin ninguna otra causa que lo justifique. Es un deterioro irreversible y se acompaña en las imágenes de la TAC de atrapamiento aéreo y bronquiectasias.*
 - iii. *Síndrome restrictivo del injerto (RAS por sus siglas en inglés) se define como CLAD con una irreversible caída en la TLC < 10% o una caída de la FVC > 20% respecto al valor basal con una relación FEV1/FVC normal o aumentada, acompañado en la radiología de un patrón de fibrosis de distribución subpleural y de predominio en LLSS.*
- d. *Rechazo agudo tardío: Variable cualitativa dicotómica (si/no). Se define como la sospecha clínica (empírico) y/o confirmación histopatológica de rechazo agudo tras los 3 primeros meses del postoperatorio.*
- e. *Infecciones pulmonares durante el seguimiento: Variable cualitativa dicotómica (si/no). El diagnóstico se establece ante la presencia de un cuadro clínico, laboratorio y/o radiológico compatible a partir de los 3 meses tras el trasplante.*
- f. *Tipo de Infección pulmonar durante el seguimiento: Variable cualitativa nominal. Se definen 3 categorías en base al microorganismo aislado: bacteriana, viral y fúngica.*
- g. *Otras complicaciones pulmonares y de la herida quirúrgica: Variable cualitativa nominal. Incluye a las demás tipos de complicaciones pulmonares no englobadas previamente, y de la herida quirúrgica, que se presentaron durante el seguimiento.*
- h. *Malignidad: Variable cualitativa dicotómica (si/no). Se define como la presencia confirmada de un proceso neoplásico maligno durante el seguimiento.*
- i. *Tipos de Malignidad: Variable cualitativa nominal. Se definen las categorías en base a los tipos de malignidad predominantes.*
- j. *Reacción adversa o efectos secundarios a fármacos: Variable cualitativa dicotómica (si/no). El diagnóstico se establece ante la presencia de un cuadro clínico, laboratorio y/o radiológico compatible con una reacción adversa atribuida a un fármaco sin que exista otra posible causa para la misma durante el seguimiento.*
- k. *Complicaciones cardiovasculares: Variable cualitativa dicotómica (si/no). Se define como la presencia confirmada de una complicación*

cardiovascular que requirió algún tipo de tratamiento a partir de los 3 meses tras el trasplante..

- l. *Tipos de complicaciones cardiovasculares: Variable cualitativa nominal. Se definen 3 categorías en base al tipo de complicación: arritmias, síndrome coronario agudo y otras complicaciones.*
- m. *Complicaciones tromboembólicas: Variable cualitativa dicotómica (si/no). Se define como la presencia confirmada de una complicación tromboembólica que requirió algún tipo de tratamiento a partir de los 3 meses tras el trasplante.*
- n. *Tipos de complicaciones tromboembólicas: Variable cualitativa nominal. Se definen 3 categorías en base al tipo de complicación: tromboembolismo pulmonar (TEP), trombosis venosa profunda y otras.*
- o. *Complicaciones digestivas: Variable cualitativa dicotómica (si/no). Se define como la presencia confirmada de una complicación del aparato digestivo que requirió algún tipo de tratamiento a partir de los 3 meses tras el trasplante.*
- p. *Tipos de complicaciones digestivas: : Variable cualitativa nominal. Se definen las categorías en base a los tipos de complicación digestiva predominantes (patología de vías biliares, reflujo gastroesofágico, otras).*
- q. *Complicaciones neurológicas: Variable cualitativa dicotómica (si/no). Se define como la presencia confirmada de una complicación del neuropsiquiátrica que requirió algún tipo de tratamiento a partir de los 3 meses tras el trasplante.*
- r. *Tipos de complicaciones neurológicas: Variable cualitativa nominal. Se definen las categorías en base a los tipos de complicación neuropsiquiátrica predominantes (accidente cerebro-vascular, depresión, otras).*
- s. *Otras complicaciones durante el seguimiento: Variable cualitativa dicotómica (si/no). Incluye a los demás tipos de complicaciones no englobadas previamente, que se presentaron a partir de los 3 meses tras el trasplante.*

4. VARIABLES RELACIONADAS CON LA MORTALIDAD:

- a. *Causa de muerte: Variable cualitativa nominal.*
- b. *Mortalidad global: Variable cualitativa dicotómica (si/no).*
- c. *Mortalidad precoz: Variable cualitativa dicotómica (si/no). Se define como la mortalidad dentro de los primeros 3 meses del trasplante.*

VIII. PROTOCOLO DE TRASPLANTE PULMONAR

A excepción del proceso de donación, el resto de aspectos relacionados con el protocolo de trasplante pulmonar de nuestro centro son siempre los mismos. Debido a que el enunciado de todos los aspectos relacionados con el trasplante pulmonar escapa a los fines de esta tesis, describiremos únicamente aquéllos relevantes para este trabajo.

1. PROCESO DE DONACIÓN:

A. Donación en muerte cerebral:

Tras la certificación de la muerte cerebral y la obtención del correspondiente consentimiento familiar, el paciente es considerado como donante multiorgánico. Para considerar al mismo como susceptible de donación pulmonar se deben cumplir una serie de criterios, a la espera de la inspección “in situ” por parte del equipo quirúrgico de extracción:

- ✓ Edad inferior a 65 años.
- ✓ Compatibilidad ABO
- ✓ Radiografía de tórax sin hallazgos patológicos significativos
- ✓ PaO₂ > 300 mmHg con FiO₂ =1,0 y presión telespiratoria (PEEP) de 5 cmH₂O.
- ✓ Si presenta historia de fumador, debe ser < 20 paquetes/año
- ✓ Ausencia de trauma torácico.
- ✓ No evidencia de aspiración o sepsis.
- ✓ Ausencia de cirugía cardio-pulmonar previa.
- ✓ Tamaño adecuado. Compatibilidad en la altura del donante y receptor en ±25 cm y/o compatibilidad entre las capacidades pulmonares totales prevista del donante y la prevista y real del receptor.
- ✓ Ausencia de historia previa de malignidad, excepto tumores cerebrales no metastatizantes.
- ✓ Ausencia de secreciones purulentas o broncoaspiración en la broncoscopia.

La extracción pulmonar suele realizarse de forma simultánea a la extracción del corazón. Inicialmente se practica una esternotomía media y se abren el pericardio y ambas pleuras, inspeccionando y palpando los pulmones (la presencia de atelectasias basales por decúbito es frecuente, resolviéndose mediante maniobras de insuflación pulmonar) (figura 6). Tras disecar la vena cava superior y la aorta para el clampaje, se disecciona la arteria pulmonar y se coloca una cánula en la misma, previa administración de 3 mg/Kg de heparina sódica (figura 7). Justo antes de clampar la aorta se inyectan en arteria pulmonar 500 microgramos de prostaglandina E1.

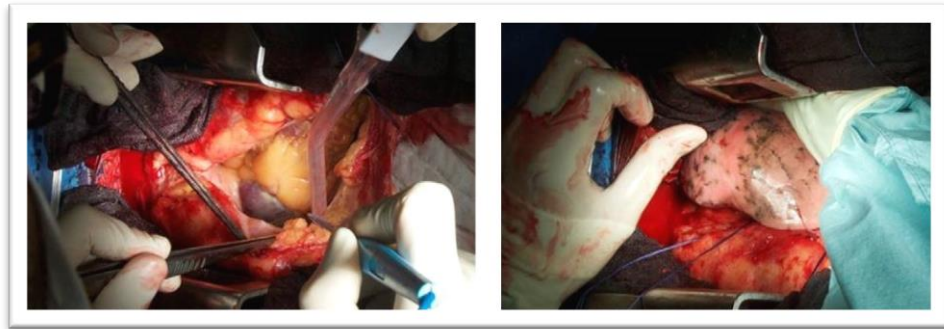


Figura 6. Apertura del pericardio y ambas pleuras tras la esternotomía media, inspección y palpación de los pulmones

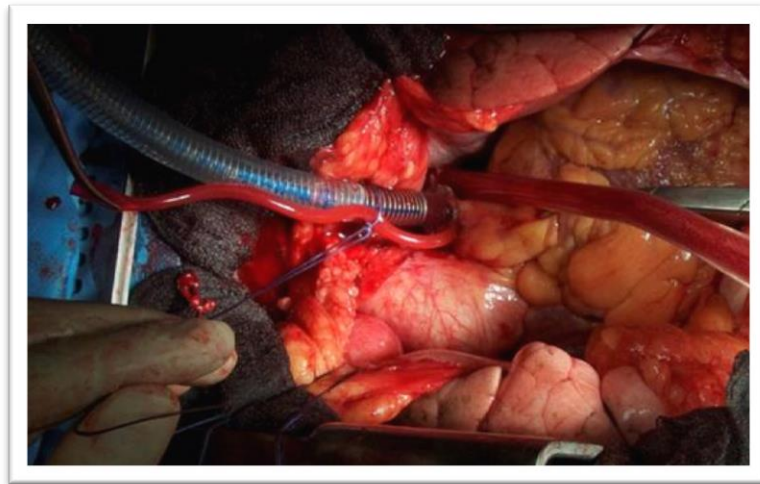


Figura 7. Cánula colocada y asegurada en arteria pulmonar

Con la aorta clampada (figura 8) se inicia la administración de las soluciones cardiopléjica y pulmopléjica, por las cánulas aórtica y pulmonar respectivamente (preservación anterógrada). Se administran 60 ml/Kg de solución de dextrano baja en potasio (Low potassium dextran – LPD), denominada Perfadex®, a una temperatura de 4°C y colocando la bolsa de solución a una altura inferior a 30 cm, desde el nivel de la aurícula derecha. La apertura de la aurícula izquierda se realiza a nivel de la orejuela o en el suelo de la aurícula (figura 9). Una vez realizada la extracción cardiaca, se realiza la preservación retrógrada con aproximadamente 1 litro de la misma solución por las cuatro venas pulmonares, hasta que el efluente de la arteria pulmonar sea claro, observándose en ocasiones la salida de moldes de fibrina o coágulos por la misma.

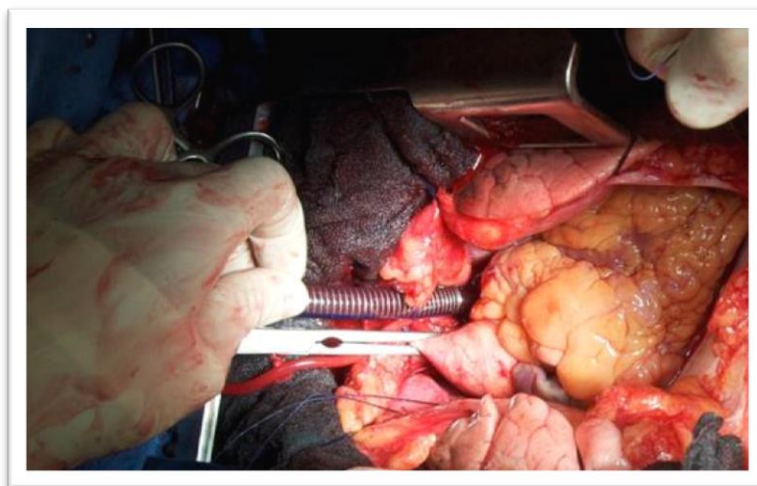


Figura 8. Clampaje de la Aorta

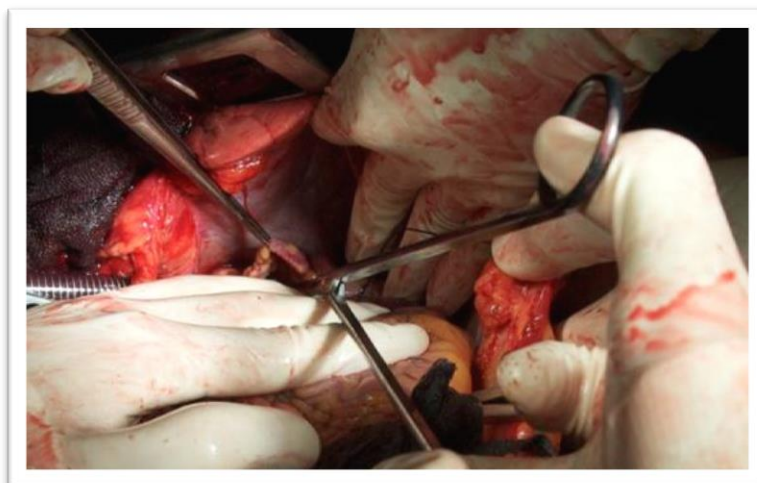


Figura 9. Apertura de la orejuela izquierda

La extracción de ambos pulmones se realiza en sentido caudo-craneal, (figuras 10 y 11). Previo al cierre de la tráquea (figura 12), se insuflan los pulmones aproximadamente al 50% de la capacidad pulmonar total, con FiO_2 de 1,0 (figura 13). Se extraen los mismos y a continuación se separan, seccionando las arterias pulmonares (figura 14), dividiendo la base de la aurícula izquierda, que contiene las venas pulmonares (figura 15), y seccionando los bronquios principales. Finalmente se colocan, por separado, en las bolsas de transporte que contienen solución de Perfadex® a 4°C, para ser trasladadas en una nevera.

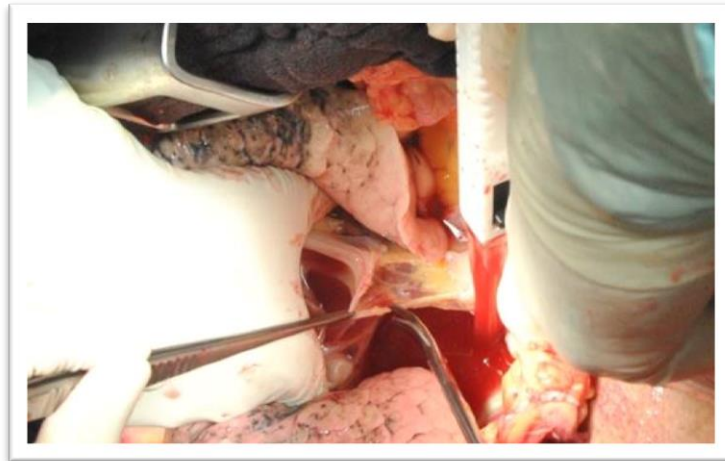


Figura 10. Diseción en sentido caudo-craneal por encima del plano del esófago

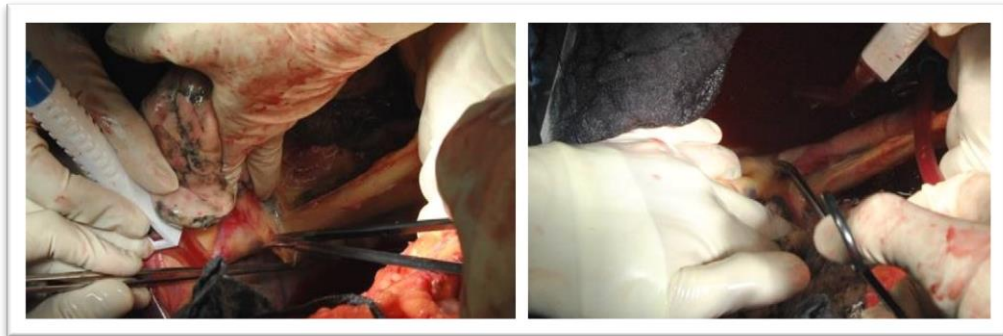


Figura 11. Sección de la vena Ácigos en el lado derecho y del cayado aórtico en el lado izquierdo



Figura 12. Cierre de la tráquea con una sutura metálica

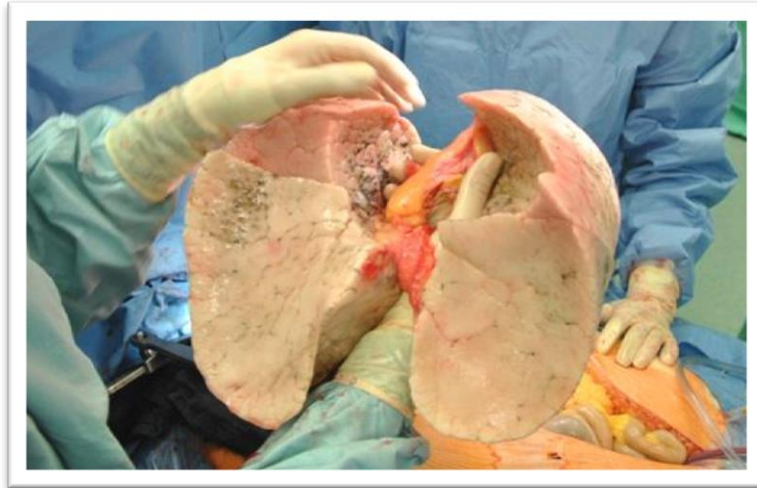


Figura 13. Extracción de ambos pulmones en bloque

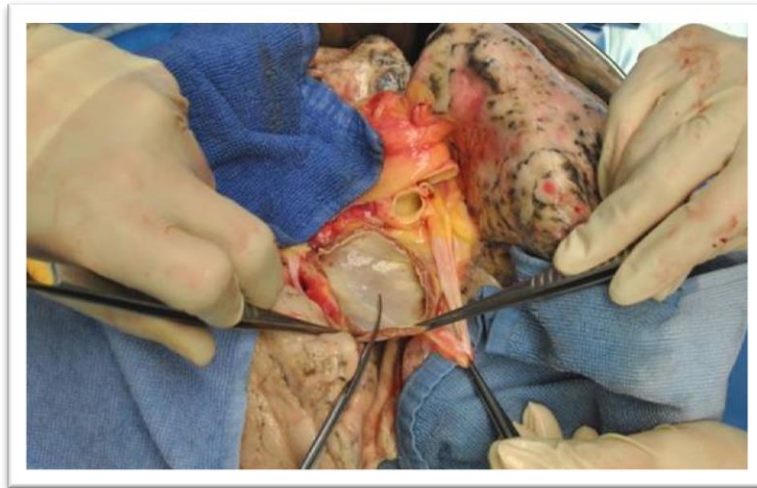


Figura 14. División de la aurícula izquierda

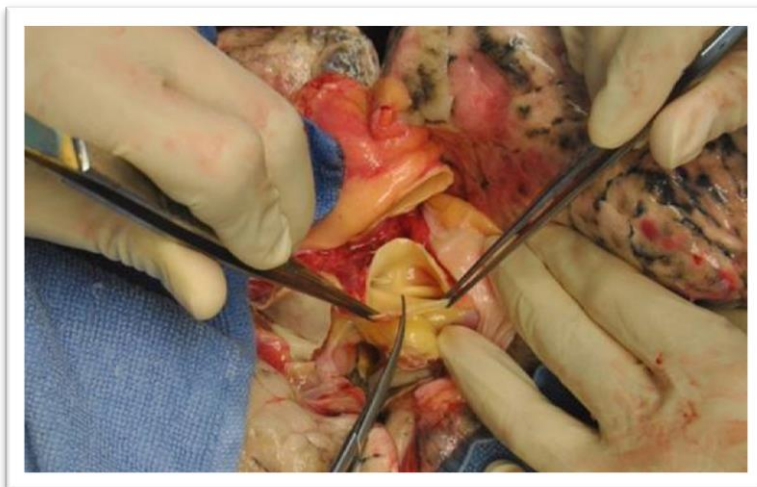


Figura 15. División de la arteria pulmonar

B. Donación en asistolia:

Los donantes utilizados en nuestro programa de trasplante son del tipo 2 de Maastricht (pacientes con parada cardiorrespiratoria – PCR – extra-hospitalaria que no responden a las maniobras de reanimación cardiopulmonar – RCP, llegando cadáveres al hospital). Por ello, la posible donación comienza con la asistencia, por parte de los Servicios de Emergencia de la Comunidad de Madrid, de un paciente que ha sufrido una parada cardiorrespiratoria extrahospitalaria, los cuales inician las maniobras de RCP de acuerdo con las pautas establecidas por el European Resuscitation Council (ERC), la American Heart Association (AHA) y el International Liaison Committee of Resuscitation (ILCOR) [223]. Las maniobras incluyen ventilación mecánica con oxígeno al 100%, masaje cardiaco externo y fluidoterapia.

El reconocimiento de los pacientes que puedan ser susceptibles de donación se realiza inicialmente por dichos servicios de emergencia, estableciendo lo que se denomina “Código 9” (pacientes susceptibles de donación en asistolia, si las maniobras de resucitación no tienen éxito). Los criterios estándar para considerar un código 9 son:

- ✓ Conocimiento exacto del momento de la PCR.
- ✓ Inicio de las maniobras de RCP en menos de 15 minutos desde la PCR.
- ✓ Edad del donante entre 7 y 50 años, para el trasplante pulmonar.
- ✓ Conocimiento de la causa de la muerte.
- ✓ Ausencia de lesiones sangrantes en tórax o abdomen.
- ✓ Aspecto saludable, sin evidencias o factores de riesgo del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA).
- ✓ Tiempo de asistencia (incluido el traslado al hospital) inferior a 90 minutos.
- ✓ Ausencia de traumatismo torácico.

Si el paciente cumple los criterios del código 9, se realiza el transporte al Hospital Universitario Clínico San Carlos, mientras se intenta la reanimación del paciente, donde se prepararán los equipos necesarios para la preservación de los órganos. Las maniobras de RCP suelen durar aproximadamente 30 minutos.

Si las maniobras realizadas hasta el momento de llegar al hospital no han sido eficaces y, tras 5 minutos sin las mismas, no se produce la recuperación del latido cardiaco, se certifica la muerte del paciente por un médico independiente del programa de trasplante.

Después de la certificación se reinician el masaje cardiaco externo y la ventilación mecánica con oxígeno al 100%, mientras se realizan una serie de pruebas (radiografía del tórax, determinación del grupo ABO, serología y gases arteriales) y se solicita el permiso judicial para iniciar las maniobras de preservación “in situ”.

La preservación general se inicia con la administración de un bolo de heparina (500 UI / Kg), mientras se realiza masaje cardíaco, y el establecimiento de una circulación extracorpórea (CEC), mediante la inserción de cánulas femorales, para la preservación de los órganos abdominales y el enfriamiento del cadáver. Al mismo tiempo se obtienen 300 cc de sangre del donante, que se almacenan en una bolsa estéril con heparina a 4 °C.

Las maniobras específicas de preservación pulmonar se inician antes del establecimiento de la CEC, con hipotermia profunda (4 °C) y oxigenación, mediante la colocación de un catéter Fogarty en la arteria femoral contralateral a la utilizada para la CEC, insuflando el balón en aorta, a nivel diafragmático. De esta forma se establece un “bypass” parcial de la cavidad abdominal, aislando los pulmones de la CEC. El límite máximo de tiempo desde la PCR hasta el inicio preservación, también llamado *tiempo de isquemia caliente*, será de 150 minutos.

Tras el inicio de la CEC se comienza con el enfriamiento tópico de los pulmones mediante la colocación, en cada hemitórax, de un tubo de drenaje pleural de 24F y la infusión de 4 L Perfadex® a 4 °C, junto con el cese de la ventilación mecánica, hasta conseguir el enfriamiento y colapso pulmonar completos (figura 16).



Figura 16. Colocación de tubos de drenaje pleural para el enfriamiento tópico con la infusión de 4 L Perfadex® a 4 °C

Para iniciar la extracción pulmonar es necesario disponer del consentimiento de la familia y el permiso judicial. Una vez obtenidos, se drena la solución de enfriamiento tópico de las cavidades pleurales y se inicia la ventilación de los pulmones con FiO₂ de 1,0, volumen corriente de 15 ml/Kg y PEEP de 5 cmH₂O.

Tras una esternotomía media, se abre el pericardio, la aorta es clampada y las venas cavas ligadas. Con las pleuras abiertas se realiza la inspección macroscópica de

los injertos. Si éstos son considerados como válidos, se coloca una cánula en la arteria pulmonar principal y otra en la aurícula izquierda y se comienza la preservación bifásica, mediante la infusión vía anterógrada (por la cánula de la arteria pulmonar) de la solución de Perfadex® (figura 17). Cuando el efluente que sale por la aurícula izquierda se aclara, se administran conjuntamente, mediante un sistema en “Y”, a través de la arteria pulmonar, la solución de Perfadex® y los 300 cc de sangre almacenados previamente para realizar la valoración gasométrica de los pulmones, mediante la determinación de los gases de dicha sangre tras realizarse el intercambio gaseoso pulmonar. Si la oxigenación es buena ($P/F > 300$, tras corregir la temperatura de la muestra) y no existen lesiones evidentes en las visiones macroscópica y broncoscópica, los pulmones son extraídos después de una perfusión retrógrada de 250 cc de Perfadex® en cada vena pulmonar. Finalmente se extraen y almacenan los pulmones con solución de Perfadex® en contenedores fríos.

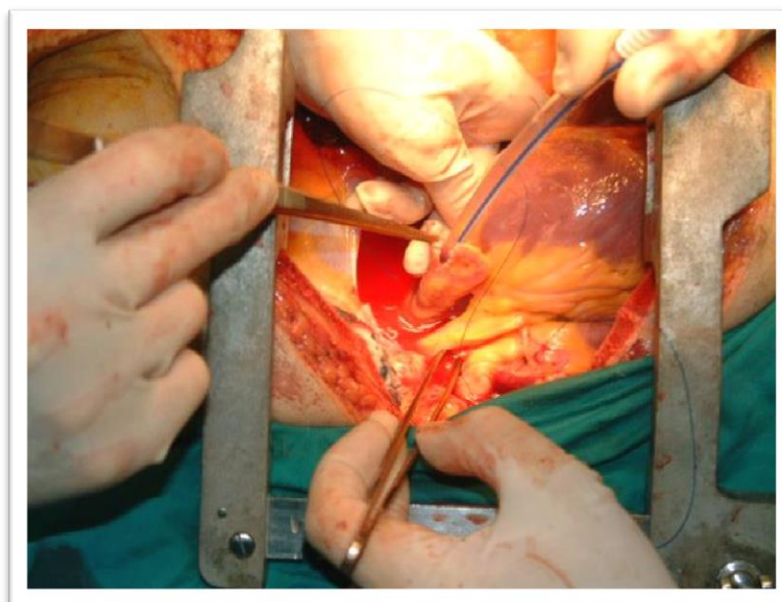


Figura 17. Preservación anterógrada (a través de la cánula de la arteria pulmonar)

El tiempo límite desde el inicio de la CEC y el enfriamiento tópico hasta el momento de la perfusión del Perfadex®, la extracción y almacenaje en solución fría, llamado *tiempo de preservación “in situ”*, es de 240 minutos.

El procedimiento que se sigue posteriormente a la infusión de la solución de preservación fría en el lecho vascular pulmonar del injerto, es idéntico al realizado en los pulmones obtenidos de donantes con muerte cerebral. A este período lo denominamos *tiempo de preservación estándar*.

En los casos en que se generen dudas sobre la validez del donante ya sea por una PaO_2 menor a 300 mmHg en la gasometría, signos de edema pulmonar en la radiografía o durante la extracción, complianza reducida, tiempo de isquemia prolongado o historia de riesgo en el donante, desde el año 2009, se realiza la evaluación pulmonar exvivo estática y desde el 2011 la portátil.

En el caso del *exvivo estático*, la técnica es similar a la descrita por el grupo de Toronto [224-226].

Se utiliza la Solución de Steen (Vitrolife AB, Gotemburgo, Suecia) como solución de reperfusión. A esta se adiciona Heparina 10 000 UI, Imipenem 500 mg y Metilprednisolona 500 mg. La acidez se ajusta mediante la adición del tampón biológico THAM (tetrahidroximetil-aminometano)-HCl hasta ajustar el pH a 7.4. El volumen final es de 3 L.

El bloque bipulmonar integro se conecta al sistema mediante unas cánulas específicamente diseñadas (Vitrolife AB, Gotemburgo, Suecia) con un cono de silicona recortable para facilitar la sutura tanto a la arteria pulmonar principal como al manguito de la aurícula izquierda. La tráquea se intuba con un tubo orotraqueal del número 8 fijándose con una ligadura. En este momento se realiza una perfusión retrógrada con Perfadex a 4°C a través de la cánula auricular para eliminar microémbolos y purgar el aire en el segmento arterial, además de asegurar la estanqueidad de las anastomosis.

A continuación, el bloque se traslada a una cámara semiesférica de evaluación (XVIVO, Vitrolife) que mantiene la humedad del injerto durante el experimento y permite recoger las fugas de efluente y reintegrarlas al circuito. Las cánulas se conectan a un circuito extracorpóreo diseñado específicamente para este proyecto (Medtronic Ibérica) y se elimina el aire mediante una derivación dispuesta para ello (figura 18).



Figura 18. Evaluación pulmonar exvivo estática

La reperfusión controlada (T0) comienza con un flujo de 0.4 L/min de perfusión oxigenada a 37°C proporcionado por la bomba centrífuga Biomédicus (Medtronic). El flujo se incrementa lenta y progresivamente hasta 150 ml/min, manteniendo siempre la presión de la arteria pulmonar menor a 20 mmHg. La ventilación no se inicia hasta

que la temperatura de la solución de perfusión en el líquido de salida ha alcanzado los 32°C. En ese momento se aumenta gradualmente el flujo de perfusión sin superar el límite de presión de la arteria pulmonar. El volumen corriente y la frecuencia se incrementan progresivamente hasta los valores de ventilación protectora de 8-10 ml/Kg y 7 respiraciones/min (FiO2 21%, PEEP 5 cmH2O) cuando la temperatura del circuito de salida haya alcanzado los 37°C.

El periodo de calentamiento suele durar 30 minutos aproximadamente. Una vez alcanzado el recalentamiento del bloque, se aumenta el flujo en la arteria pulmonar hasta alcanzar la reperfusión completa (40% del gasto cardiaco calculado). En este momento se inicia la valoración (T30) y se continúa durante 90 minutos (TT120) como mínimo. Para la evaluación se utiliza una mezcla de gases que suministra al oxigenador de membrana: oxígeno 6%, nitrógeno 86% y dióxido de carbono 8%. El flujo de la mezcla se ajusta hasta que los valores de los gases de la perfusión del circuito de entrada se aproximen a los valores de la sangre venosa normal (pO2 60 mmHg, pCO2 40 mmHg, pH 7.4).

Los criterios para aceptar un órgano tras la perfusión ex vivo estática son: relación PaFiO2 > 400 mmHg y una estabilidad o mejora durante la evaluación de la presión de arteria pulmonar, presión de vía aérea y complianza pulmonar.

La evaluación pulmonar *ex vivo portátil OCS* (Organ Care Sistem, Transmedics), tiene como principales diferencias el hecho de ser portátil, que la aurícula izquierda se mantiene abierta y que se añade sangre a la solución de perfusión (Perfadex, Vitrolife, Suecia). El flujo de perfusión es de 2.5 L/min [227, 228] (figura 19).



Figura 19. Evaluación pulmonar ex vivo portátil OCS (Organ Care Sistem, Transmedics)

El OCS tiene 2 modos de evaluación o monitorización: Continua y Secuencial. En ambos se evalúan las capacidades de transferencia gaseosa del pulmón. El

perfundido se desoxigena con el gas de monitorización (compuesto por 6% de CO₂ y el resto de nitrógeno) y se reoxigena al ventilarse el pulmón con aire ambiente.

La evaluación se realiza por lo menos en los siguientes 3 momentos: Cuando el pulmón se haya estabilizado en el OCS, en el centro del donante (antes del transporte como valor inicial), a la llegada al centro del receptor, antes de finalizar la preservación.

2. SELECCIÓN Y VALORACIÓN DE LOS RECEPTORES

Los receptores son pacientes con enfermedades pulmonares en fase terminal, evidencia de progresión, en clase funcional III-IV y una esperanza de vida menor de 2 años.

Otros aspectos que deben cumplir para entrar en la lista de espera de trasplante pulmonar son:

- ✓ Edad inferior a 65 años.
- ✓ Ausencia de enfermedad sistémica con daño irreversible de otros órganos vitales diferentes al pulmón.
- ✓ Preferiblemente sin tratamiento esteroideo o, al menos, con dosis de Prednisona inferiores a 15-20 mg/día y sin signos manifiestos de enfermedad de Cushing.
- ✓ Ausencia de enfermedad coronaria y fracción de eyección del ventrículo izquierdo superior al 40%.
- ✓ Actividad ambulatoria y capacidad de realizar ejercicios de rehabilitación.
- ✓ Aceptación del procedimiento y colaboración con las medidas diagnósticas y terapéuticas.
- ✓ Ausencia de contraindicación para el tratamiento inmunosupresor.
- ✓ Estabilidad psicológica y familiar, sin historia actual de alcoholismo, tabaquismo o drogodependencias.

En cuanto a la evaluación preoperatoria, además de realizarse pruebas que determinen el estadio de la patología pulmonar, se valoran otros aspectos fundamentales:

- Pulmonares: Pruebas de función respiratoria, gasometría arterial, gammagrafía cuantificada de ventilación-perfusión, tomografía axial computarizada (TAC) de tórax, test de marcha durante 6 minutos y cultivos de esputo o secreciones.
- Cardiológicas: Electrocardiograma y ecocardiografía. En determinados pacientes se realizan cateterismo cardíaco y coronariografía.
- Hematológicas: Estudio de las tres series, grupo sanguíneo, análisis de la coagulación y bioquímica elemental. Además, se solicitan pruebas de detección de virus de la hepatitis B y C, virus de inmunodeficiencia humana, Citomegalovirus, virus de Epstein Barr y virus del herpes simple.

- Inmunológica: Panel de anticuerpos anti-linfocitarios y, en caso de resultado positivo, realización de prueba cruzada enfrentando el suero del receptor a linfocitos del donante.
- Rehabilitación: Prueba de tolerancia al ejercicio y capacidad de rehabilitación.
- Evaluación psiquiátrica y ginecológica.

3. TÉCNICA QUIRÚRGICA

A. Cirugía de banco:

La preparación definitiva del injerto o cirugía de banco se realiza en el quirófano del receptor. Se liberan las estructuras vasculares de sus adherencias al pericardio y se independiza la arteria pulmonar de las venas pulmonares y el bronquio principal de cada lado (figura 20). La sección de los bronquios principales se lleva a cabo a una distancia de 1 o 2 anillos por encima de la carina lobar (figura 21). Se aspiran las secreciones bronquiales y se envían muestras para microbiología.

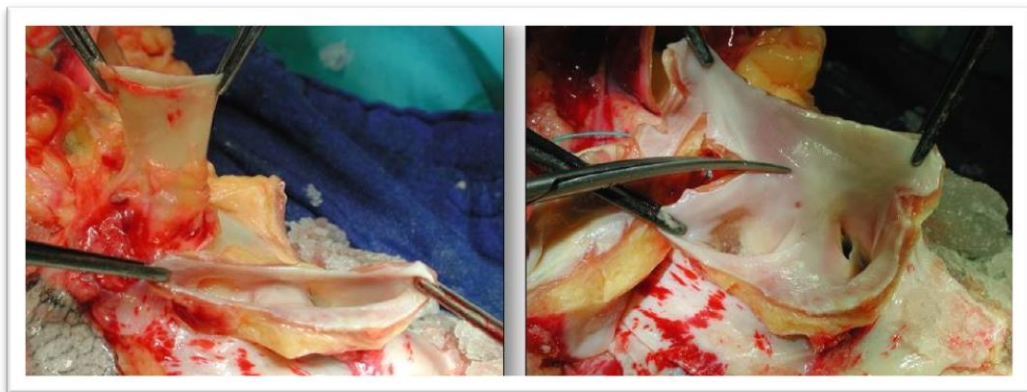


Figura 20. Preparación de las estructuras vasculares en la cirugía de banco.



Figura 21. Sección de los bronquios principales 1 o 2 anillos por encima de la carina lobar

Si se necesita reducir el volumen pulmonar en receptores pequeños, se pueden realizar segmentectomías atípicas.

En todo este procedimiento es fundamental mantener refrigerado el injerto.

B. Incisiones:

En nuestro centro la mayoría de los trasplantes se realizan mediante una o dos toracotomías anterolaterales submamarías por 4º espacio intercostal (figura 22).



Figura 22. Toracotomías anterolaterales submamarías por 4º espacio intercostal

La toracoesternotomía transversa (clamshell) (figura 23) se utiliza en pacientes en los que se va a realizar un trasplante bilateral que precisa CEC y en casos clínicos con adherencias intensas (bronquiectasias, silicosis, pleurodesis, etc.).

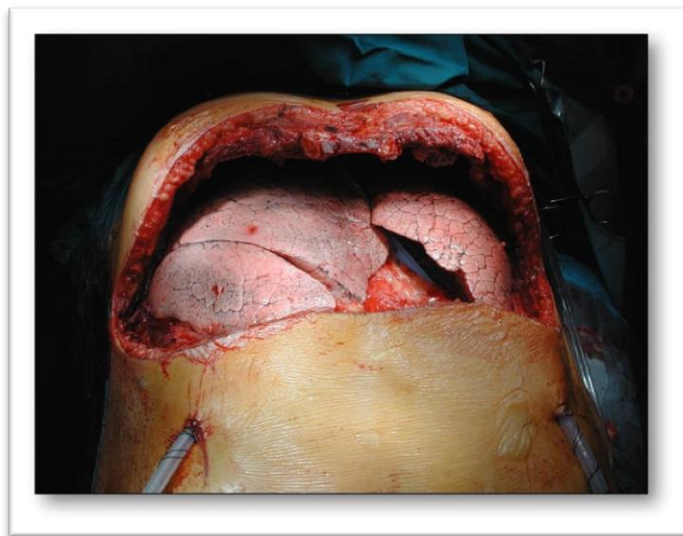


Figura 23. Incisión de clamshell

Ocasionalmente utilizamos la toracotomía posterolateral por 5º espacio intercostal, sobre todo en pacientes con enfermedad restrictiva en los que sólo se va a implantar un pulmón.

C. Explante pulmonar (Neumonectomía):

Se lleva a cabo una neumonectomía extrapericárdica, aislando y liberando cada una de las estructuras hiliares que van a ser anastomosadas posteriormente al injerto donante (figura 24).

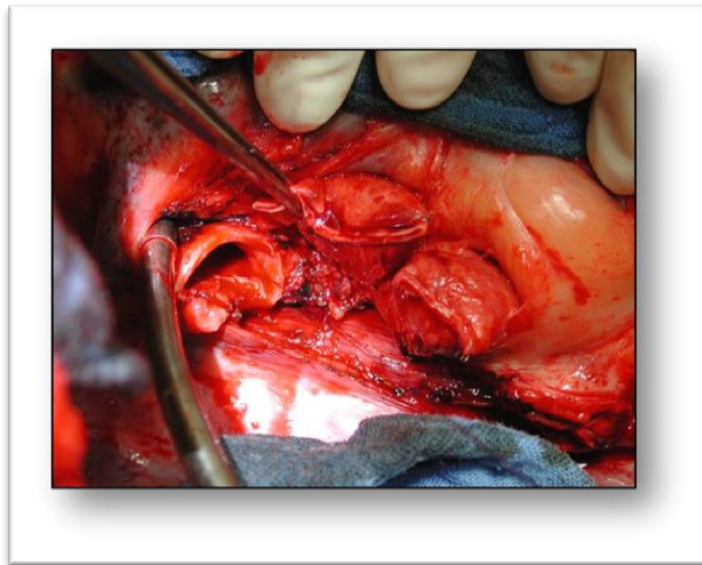


Figura 24. Hilio pulmonar tras la neumonectomía

D. Implante pulmonar:

En el periodo de estudio la parte membranosa del bronquio se realiza con una sutura continua reabsorbible de 4/0, y la cara cartilaginosa con puntos sueltos (en la actualidad sutura continua salvo gran disparidad de diámetros) (figura 25). En los casos de disparidad en el tamaño de los bronquios del donante y receptor, estos se telescopan.

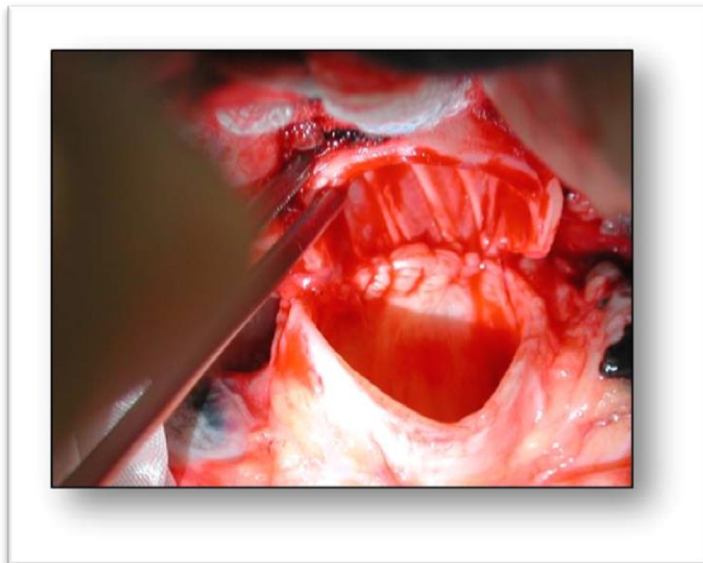


Figura 25. Anastomosis bronquial: Membranosa con sutura continua de PDS 4/0

En nuestro grupo realizamos primero la sutura de la aurícula izquierda con puntos de monofilamento no reabsorbible de 4/0 (figura 26).

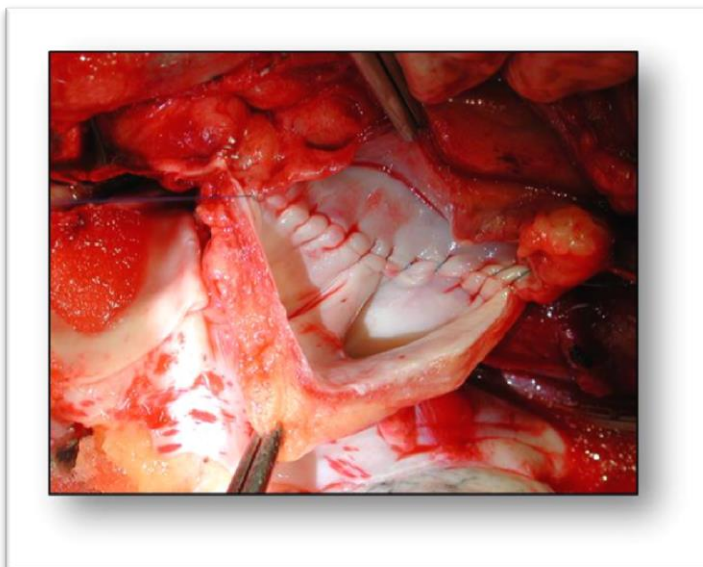


Figura 26. Anastomosis de la aurícula izquierda con sutura continua de Prolene 4/0

Para realizar la sutura arterial se usan puntos de monofilamento no reabsorbible de 5/0 (figura 27).

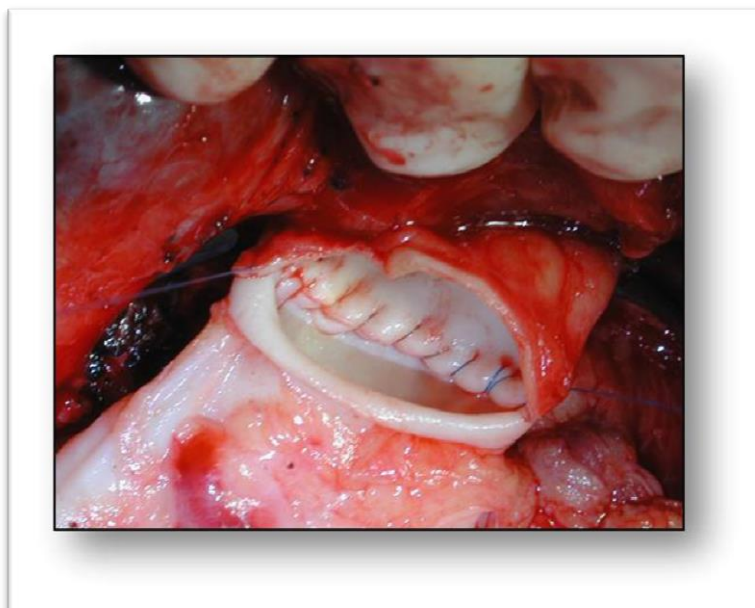


Figura 27. Anastomosis de la arteria pulmonar con sutura continua de Prolene 5/0

Se administra un bolo de Metilprednisolona (1mg/kg) antes de la reperusión de cada pulmón.

4. MANEJO ANESTÉSICO INTRAOPERATORIO:

Todos estos pacientes precisan de monitorización invasiva con una vía central, un catéter pulmonar (Schwann Ganz), arteria radial (o femoral), y sondaje urinario. Puede ser útil disponer de ecocardiografía transesofágica especialmente en los casos de hipertensión pulmonar. El paciente es intubado con un tubo orotraqueal de doble luz, y en los receptores con fibrosis quística y bronquiectasias es recomendable realizar previamente una intubación con tubo sencillo para poder realizar una broncoscopia de limpieza. Esto permitirá un mejor manejo de la ventilación unipulmonar. No empleamos de manera rutinaria la circulación extracorpórea (CEC) de entrada, salvo en pacientes con hipertensión pulmonar, si es preciso repara algún defecto cardíaco, o en aquellos que no pueden ser intubados con un tubo de doble luz.

El uso de CEC durante el procedimiento quirúrgico se establece por descompensación hemodinámica (aumento excesivo de las presiones en arteria pulmonar y riesgo de fracaso ventricular), respiratoria (hipoxia refractaria a las medidas aplicadas o hipercapnia grave por imposibilidad de ventilación) o por la aparición de la disfunción primaria del injerto tras la reperusión del primer pulmón.

Una vez terminado el procedimiento quirúrgico se cambia el tubo endotraqueal de doble luz por otro simple de diámetro interno igual o superior a 8,0 mm, para realizar

una broncoscopia de limpieza. Posteriormente se procede al traslado monitorizado y con ventilación mecánica a la unidad de cuidados post-operatorios.

5. MANEJO POSTOPERATORIO INMEDIATO:

A. Manejo hemodinámico:

Al llegar a la UCI se añade el sistema PiCCO al catéter de arteria pulmonar (Swan-Ganz), completando la monitorización invasiva del paciente. Este sistema es un aparato diseñado para monitorizar de forma continua el gasto cardíaco, así como para medir el volumen de precarga y el agua extravascular pulmonar (EVLW por sus siglas en inglés).

En el inmediato postoperatorio el objetivo inicial es optimizar la situación hemodinámica, fundamentalmente mediante el mantenimiento de una precarga adecuada y, en menor medida, mediante el uso de drogas inotrópicas y vasoconstrictoras [65].

Como consecuencia de la restricción hídrica intraoperatoria a la que son sometidos estos pacientes, sobre todo si durante la cirugía aparece DPI, suele ser necesaria la administración de fluidos en las primeras horas del postoperatorio.

En los casos que desarrollan una DPI se prefiere mantener la estabilidad hemodinámica mediante la administración de los fluidos que sean necesarios para mantener la precarga en el nivel bajo de la normalidad, aunque de forma más lenta y progresiva. Una vez conseguida la estabilidad hemodinámica en las primeras 12 – 24 horas, se puede buscar el balance hídrico negativo, que será mejor tolerado que en las primeras horas, incluso mediante el uso de diuréticos.

B. Manejo ventilatorio:

Los objetivos inmediatos son: alcanzar una oxigenación adecuada (manteniendo la saturación arterial de oxígeno - SaO₂ - por encima del 95%) con la mínima FiO₂ posible; evitar la aparición de barotrauma y la dehiscencia de la sutura bronquial, limitando las presiones en vía aérea; e intentar la extubación lo más precozmente posible (excepto en aquellos casos con hipertensión pulmonar moderada-severa preoperatoria o que desarrollan DPI, cuyo intento de extubación se retrasará 24-48 horas).

El inicio de la desconexión se realiza en aquellos pacientes que cumplan los siguientes criterios: normotermia (temperatura superior a 36 °C e inferior a 38°C); estabilidad hemodinámica, independientemente del uso o no de drogas vasoactivas o inotrópicas; ausencia de sangrado activo; PaO₂ superior a 60

mmHg, con una FiO₂ inferior a 0,4 y una PEEP menor de 5 cm de H₂O, y resolución de las complicaciones respiratorias previas, en caso de que las hubiera.

Si estos criterios se cumplen, se procede a la retirada de la sedación, para una correcta valoración neurológica. Si el estado neurológico no contraindica la extubación (ausencia de depresión del sistema nervioso central que afecte a la capacidad para mantener y proteger la vía aérea), se inicia la desconexión de la ventilación mecánica, inicialmente ventilación con presión de soporte y una prueba que consiste en 2 horas de ventilación espontánea y conexión del tubo endotraqueal a una pieza en T de Ayre, con el paciente en posición semisentada. Si el paciente es extubado se continúa la oxigenoterapia, mediante mascarilla facial o gafas nasales y se inicia la fisioterapia respiratoria, con dos sesiones diarias.

En aquellos pacientes no extubados tras varios fracasos de desconexión se intenta una desconexión más lenta y progresiva (aumentando el período con ventilación de soporte). Si la ventilación se prolongase más de 7-9 días se procede a la realización de una traqueotomía percutánea, excepto en aquellos pacientes donde las circunstancias no indiquen una próxima extubación con éxito (en este caso se realiza una traqueotomía precoz).

C. Pauta de inmunosupresión:

Sujeta a variaciones a lo largo de los últimos años, que afectan de igual forma a ambos grupos. La pauta de inmunosupresión desde el año 2008 incluye la inducción con:

- ✓ **Baxilisimab:** se administra en las primeras 6 horas del postoperatorio (20 mg) y una dosis adicional de 20 mg, al 4º día del postoperatorio.

A este se asocia un esquema de tres drogas:

- ✓ **Prednisona:** se administra en el quirófano (inicialmente como metilprednisolona, 500 mg tras la reperusión de cada injerto). Posteriormente se administran 125 mg/ 8 horas el primer día, con una pauta descendente en los siguientes días hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de 0,5 mg/Kg/día, durante 3 meses, y una dosis final de 10-15 mg a días alternos.
- ✓ **Tacrolimus,** se administra por vía oral o a través de una sonda nasogástrica desde el inicio del postoperatorio. La dosis es de 0.1-0.3 mg/kg en 24 horas repartido en 2 tomas cada 12 horas. La dosis se ajusta en base a los niveles en sangre. Los pacientes con Fibrosis quística y pediátricos deben recibir dosis 1.5-2 veces mayores.

- ✓ **Micofenolato** se administra a una dosis de 1-1.5 gr cada 12 horas. Al igual que con la Azatioprina, se tienen que monitorizar las plaquetas y leucocitos en sangre.

Antes del año 2008 se utilizaba en vez del Tacrolimus:

- ✓ **Ciclosporina A:** inicialmente se administraba por vía intravenosa, seguida de vía oral cuando tolerase el paciente, actualmente se administra por vía oral o a través de una sonda nasogástrica desde el inicio del postoperatorio, para atenuar el efecto nefrotóxico de la misma. La dosis inicial es de 5 mg/Kg/12 horas, ajustándose posteriormente para mantener los niveles en sangre, obtenidos por radioinmunoensayo, entre 300 - 400 nanogramos/ml.

De la misma forma entre los años 2002 al 2004 se utilizó en vez del Micofenolato:

- ✓ **Azatioprina:** a una dosis de 1 mg/Kg/12 horas (vía intravenosa u oral), disminuyendo la dosis a la mitad si aparece plaquetopenia (60.000-90.000/mm³) y/o leucopenia (3.000-4.000/mm³). Esta medicación es suspendida si el recuento plaquetario es inferior a 60.000/mm³ y/o el leucocitario es menor a 3.000/mm³.

D. Profilaxis antibiótica:

Tiende a ser agresiva, en función tanto de los cultivos precedentes del donante como de los cultivos del receptor. En caso de ser estos negativos, se inicia la administración de amoxicilina-clavulánico (2 g/8 horas IV). Si las muestras postrasplante son positivas, se sustituye por piperacilina/tazobactam (4,05 gr/6 horas IV) y ciprofloxacino (400 mg/12 horas IV), en caso de bacilos gram negativos, y vancomicina (1 g/12 horas IV) o linezolid (600 mg/12 horas IV), en caso de cocos gram positivos. Las posteriores modificaciones se realizan en función de los cultivos resultantes.

A esta profilaxis antibiótica se añade la antifúngica, que consiste en Anfotericina B liposómica nebulizada (25 mg en 6 ml de suero salino fisiológico cada 48 horas), pudiendo añadirse Caspofungina (70 mg el primer día y 50 mg/día posteriormente) en aquellos pacientes con cultivos preoperatorios positivos a *Candida* o *Aspergillus*. A partir del día 14 del postoperatorio se administra Cotrimoxazol (800 mg /12 horas vía oral en días alternos), frente al *Pneumocystis jiroveci*.

La profilaxis antivírica consiste en la administración, en todos los pacientes, de Ganciclovir (5 mg/K/12 horas iv a partir del 2º-3er día y durante 15 días, seguido de Valganciclovir oral 450 mg/12 horas durante los tres primeros meses, disminuyendo la dosis en presencia de insuficiencia renal). En los pacientes de alto riesgo (donante positivo con receptor negativo para el CMV) se añade Inmunoglobulina anti-CMV al Ganciclovir y en pacientes con insuficiencia

renal grave la inmunoglobulina sustituye, temporalmente, al Ganciclovir, que debe ser suspendido. La dosis de Inmunoglobulina anti-CMV es de 2 mg/Kg cada 48 horas (en los casos que reciban Ganciclovir esta dosis se administra durante 1-2 semanas y posteriormente 1 dosis semanal).

E. Otros tratamientos:

Además de lo descrito previamente, estos pacientes también reciben tratamientos profilácticos frente a la hemorragia digestiva alta (omeprazol 40 mg/día IV) y a la trombosis venosa profunda (heparina de bajo peso molecular 20 mg/día SC).

La alimentación oral se inicia a las 6-8 horas de la extubación. En casos donde se prolongue la intubación y la ventilación mecánica, se intenta que la nutrición enteral se inicie lo más precozmente posible. Si el paciente no tolera la vía digestiva adecuadamente, se inicia la nutrición parenteral.

Por último, la analgesia postoperatoria incluye antiinflamatorios no esteroideos en combinación con opiáceos.

En los pacientes con fibrosis quística se añade la medicación propia de la afectación digestiva de esta enfermedad: acetilcisteína al 20% (2g/8 horas VO) y Pancrease® (asociación de amilasa alfa, lipasa y proteasa, 2 comp/8 horas) o Kreon (complejo de enzimas pancreáticas, 2 comp/8 horas) ajustando las dosis de ambas según la cantidad ingerida.

6. MANEJO EN PLANTA DE HOSPITALIZACIÓN:

Se enfatiza el proceso de rehabilitación, continuando con la fisioterapia respiratoria dos veces al día, con los ejercicios de drenaje bronquial, la tos asistida y la respiración diafragmática, que se realizarán con control pulsioximétrico, posteriormente se lleva a cabo los ejercicios en gimnasio.

Asimismo, se realizan controles periódicos radiológicos y analíticos, para ajustar el tratamiento inmunosupresor, y hacer una monitorización de posibles complicaciones.

Previo al alta se realiza una valoración funcional respiratoria, una fibrobroncoscopia flexible y una tomografía de tórax. El paciente es, además instruido, sobre el nuevo estilo de vida y recomendaciones a seguir.

7. SEGUIMIENTO:

Se realizan periódicamente una serie de controles que incluyen el repaso pormenorizado de la correcta toma de la medicación, control de la situación funcional y radiológica del injerto y una valoración de las posibles complicaciones que puedan surgir.

La periodicidad de dichos controles es mensual en los 6 primeros meses, bimensual entre los 9 y 12 meses, trimestral a los 18 meses y semestral a partir del 2 año postrasplante.

IX. ANALISIS ESTADÍSTICO

Todos los datos recogidos han sido tratados mediante el programa estadístico SPSS, versión 14.0, por la sección de Bioestadística del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda.

El estudio comprende una parte descriptiva en la que las variables cualitativas se presentan con su valor absoluto y porcentaje y las variables continuas mediante la media o mediana, desviación típica y rango de la muestra. Se utilizó el test de bondad de ajuste de Kolmogorov-Smirnov como test previo de normalidad. El contraste entre las variables categóricas se realizó mediante la prueba χ^2 normal o χ^2 corregida por Yates en el caso de frecuencias esperadas <5. La comparación de variables continuas se realizó mediante el contraste T de Student para muestras independientes y el test no paramétrico U de Mann-Whitney cuando se rechazó la hipótesis de normalidad. Se utilizó la prueba ANOVA para comparación de medias en tres o más grupos. Las variables analizadas fueron seleccionadas por métodos estadísticos univariantes para identificar aquellas relacionadas con la mortalidad global y la mortalidad a 3 meses. Las curvas de supervivencia para ambos grupos (muerte encefálica y asistolia) y por enfermedad de base se estimaron mediante el método del producto límite de Kaplan-Meier. El método se basa en las probabilidades condicionadas y calcula la probabilidad de supervivencia por encima de un tiempo t. La comparación de la supervivencia entre grupos se realizó mediante la prueba de rangos logarítmicos (logrank test). Los resultados de las variables principales se presentaron con los intervalos de confianza del 95%.

Análisis Multivariante:

Se realizaron regresiones múltiples con el modelo de Cox seleccionando todas las variables con $p < 0,10$ en el análisis univariante. Este método de regresión múltiple es una técnica convencional que investiga la relación entre los tiempos de supervivencia de un grupo de pacientes y una serie de factores pronósticos de la enfermedad, las variables son

seleccionadas de forma independiente y simultánea, controlando los factores de confusión. También se llama modelo de riesgos proporcionales, debido a que la relación de riesgos entre dos pacientes en distintas condiciones, permanece constante en el tiempo. Las variables fueron introducidas en la ecuación de regresión por el método de eliminación progresiva, de forma decreciente a su importancia pronóstica, mientras cumplen los niveles de significación exigidos por el análisis ($P < 0,10$). Posteriormente se calcula el riesgo relativo (hazard ratio) de muerte (HR) para cada factor y seguido del intervalo confianza del 95% (IC95%).

Para todas las pruebas se aceptó un valor de significación inferior a 0,05 en contraste bilateral.

RESULTADOS

Se excluyeron 6 trasplantes y 19 trasplantes cardiopulmonares. El número total de pacientes sujetos de estudio fue de 330. El grupo de donación en Asistolia (DA) estuvo conformado por 38 pacientes y el de donación en muerte encefálica (DME) por 292 pacientes. No hubo ninguna pérdida.

I. VARIABLES PREOPERATORIAS E INTRAOPERATORIAS

1. CARACTERÍSTICAS DE LOS RECEPTORES:

La **edad** de los receptores mostró valores similares en ambos grupos. En el de DA era de 49.3 ± 11.6 años (rango de 24 a 66 años) y en el de DME de 48.5 ± 14.8 años (rango de 15 a 70 años). La distribución de grupos por edad tampoco se mostró estadísticamente diferente en el punto de corte establecido a los 60 años.

La comparación del **sexo** de los receptores mostró que el porcentaje de varones era mayor en el grupo de DA (84.2%) que en el de DME (61.3%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0.006$).

El análisis de los **diagnósticos** que indican el trasplante no presentó diferencias estadísticamente significativas. En el grupo de DA la incidencia de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica fue superior y los receptores de DME exhibieron un mayor porcentaje de pacientes con fibrosis pulmonar idiopática. (Tabla 10).

| DIAGNÓSTICO * | ASISTOLIA N=38 (%) | MUERTE ENCEFÁLICA N=292 (%) | TOTAL N=330 (%) |
|----------------|-----------------------|-----------------------------------|--------------------|
| • EPOC | 16 (42.1) | 94 (32.2) | 110 (33.3) |
| • FPI | 8 (21.1) | 100 (34.2) | 108 (32.7) |
| • SUPURATIVAS | 11 (28.9) | 65 (22.3) | 76 (23.0) |
| • LAM/HISTIO X | 1 (2.6) | 19 (6.5) | 20 (6.1) |
| • OTRAS | 2 (5.3) | 14 (4.8) | 16 (4.9) |

(*) No diferencia significativa $p > 0.05$

Tabla 10. Diagnóstico de los receptores

En cuanto a los datos antropométricos, el **índice de masa corporal** no mostró diferencias significativas entre el grupo de DA y el de DME, con una media de 23.5 (± 4.6) y 23.3 (± 3.9) Kg/m² respectivamente.

Por otro lado, aunque el grupo de DME presentó un 25.4 % de pacientes con **cirugía torácica previa** y en el grupo de DA sólo un 13.1 % de los pacientes había sido sometido a una intervención torácica previa, esta diferencia no fue estadísticamente significativa (NS).

La distribución en **grados de hipertensión pulmonar (HTP)** se muestra en la tabla 11 y tampoco presentó diferencias.

| GRADOS HTP * | ASISTOLIA N=38 (%) | MUERTE ENCEFÁLICA N=292 (%) | TOTAL N=330 (%) |
|--------------|-----------------------|-----------------------------------|--------------------|
| • LEVE | 5 (13.2) | 40 (13.7) | 45 (13.6) |
| • MODERADA | 5 (13.2) | 35 (12) | 40 (12.1) |
| • SEVERA | 5 (13.2) | 34 (11.6) | 39 (11.8) |
| • NO HTP | 23 (60.5) | 183 (62.7) | 206 (62.4) |

(*) No diferencia significativa $p > 0.05$

Tabla 11. Grados de hipertensión pulmonar (HTP)

El 9.6% de los receptores de DME fueron trasplantados en situación de **urgencia**, versus un 2.6% de los pacientes de DA, esta diferencia no alcanzó la significación estadística (NS).

2. CARACTERÍSTICAS DE LOS DONANTES:

La **edad** de los donantes mostró valores similares en ambos grupos. En el de DA era de 41.9 ± 11.1 años (rango de 14 a 55 años) y en el de DME de 41.4 ± 14.4 años (rango de 12 a 69 años). La distribución de grupos por edad tampoco se mostró estadísticamente diferente en el punto de corte establecido para donante marginal a los 55 años.

Respecto al **sexo** de los donantes, mientras que, en el grupo de DME, los varones representaban un 61.5%, casi todos los DA (97.4%) eran varones ($p < 0.001$).

En los DA la principal **causa de muerte** fue la parada cardíaca o muerte súbita (89.5% -34/38 casos-), junto con un 7.9% (3 casos) fallecidos por electrocución y uno por traumatismo craneoencefálico con parada cardíaca (2.6%). En el caso de los DME, la causa más frecuente de muerte fue la hemorragia cerebral (64.4% -188/292 casos-), frente al traumatismo craneoencefálico (29.8% -87/292 casos-) y otras causas (5.8% -17 casos-).

El **tiempo de ventilación mecánica** previo a la donación no es comparable entre los grupos. Los donantes en asistolia, por definición, sólo son ventilados desde el inicio de la reanimación cardiopulmonar hasta el comienzo de la preservación. Los donantes con muerte cerebral, por otro lado, sufrieron períodos de ventilación entre 3 horas y 11 días, con una media de 24 horas.

Por último, la **PO2** del donante tampoco es comparable ya que, mientras que en los DA la muestra se extrae de sangre central tomada en situación de parada cardíaca del efluente de la aurícula izquierda tras una reperfusión inicial con Perfadex, en los DME es una gasometría arterial periférica.

3. CARACTERÍSTICAS DEL TRASPLANTE

Se produjo un **CMV mismatch de alto riesgo** (Donante positivo / Receptor negativo) en 5.3 % del grupo DA y en 17.5 % de DME, (NS).

La **relación RM-DF (Receptor Masculino / Donante Femenino)** mostró diferencias significativas entre ambos grupos con una $p=0.002$, ya que ocurrió en 17.8% de los DME y en ninguno de los DA.

El **tipo de trasplante** predominante en ambos grupos fue el bipulmonar que representó un 73.7 % en los DA y un 64 % (NS).

El **abordaje** más frecuente fue el Clamshell, similar en ambos grupos con porcentajes de 47.4 % para DA y 42.5 % en DME (NS).

En lo que respecta a la **cirugía de banco**, no mostró diferencias significativas entre el grupo de DA y el de DME, con porcentajes de 13.2 y 8.6 respectivamente.

En los donantes en asistolia, el **tiempo de isquemia total** para el primer y segundo injerto tuvo una media de 657 (± 203) y 822 (± 225) minutos respectivamente. Asimismo, en los donantes en muerte encefálica, fue de 309 (± 83) y 425 (± 83). La comparación demostró, como era de esperar, diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.001$).

El uso de **circulación extracorpórea (CEC)** fue necesario en 31.6 % del grupo de DA y en el 29.8% de DME, (NS). En la tabla 12 se presentan los **motivos para el uso de CEC**.

| MOTIVO CEC * | ASISTOLIA N=12 (%) | M. ENCEFÁLICA N=87 (%) | TOTAL CEC N=99 (%) |
|--------------------|-----------------------|---------------------------|-----------------------|
| HTP | 11 (91.7) | 60 (69) | 71 (71.7) |
| INESTABILIDAD HD | 1 (8.3) | 11 (12.6) | 12 (12.1) |
| HIPOXIA | 0 (0) | 5 (5.7) | 5 (5.1) |
| DIFICULTAD TÉCNICA | 0 (0) | 4 (4.6) | 4 (4.0) |
| OTROS | 0 (0) | 7 (8.0) | 7 (7.1) |

(*) No diferencia significativa $p > 0.05$

HTP (Hipertensión pulmonar primaria), HD (Hemodinámica),

Tabla 12. Motivos del uso de CEC

La **duración de la CEC** tuvo una media de 167 (± 57) minutos para el grupo de DA y de 185 (± 58) minutos para DME, (NS).

La evaluación pulmonar **Ex vivo** se realizó en 21.1 % (8 pacientes) del grupo DA, y en 1.4 % (4 pacientes) del grupo DME, mostrando una diferencia significativa ($p < 0.001$).

II. VARIABLES POSTOPERATORIAS HOSPITALARIAS

1. EVOLUCIÓN EN UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS:

La mediana del **tiempo de extubación** fue de 2.0 días para ambos grupos con rangos de (0.5-98) en los DA y (0.5-113) en los DME, (NS).

La tasa de **reintubación** fue de 23.7 % en los DA y de 21.6 % en los DME. No se observaron diferencias significativas. Los principales **motivos de reintubación** se resumen en la tabla 13.

| MOTIVOS DE REINTUBACIÓN * | ASISTOLIA N=9 (%) | M. ENCEFÁLICA N=63 (%) | TOTAL REINTUBACIÓN N=72 (%) |
|---------------------------|----------------------|---------------------------|-----------------------------------|
| PDM | 1 (11.1) | 12 (19) | 13 (18.1) |
| DPI | 2 (22.2) | 7 (11.1) | 9 (12.5) |
| NEUMONIA | 0 (0) | 6 (9.5) | 6 (8.3) |
| MALA MECÁNICA | 2 (22.2) | 11 (17.5) | 13 (18.1) |
| OTRO TIPO IRA | 1 (11.1) | 13 (20.6) | 14 (19.4) |
| OTRAS CAUSAS | 3 (33.3) | 14 (22.2) | 17 (23.6) |

(*) No diferencia significativa $p > 0.05$

PDM (Parálisis diafragmática), DPI (Disfunción primaria del injerto), IRA (Insuficiencia respiratoria aguda)

Tabla 13. Motivos de reintubación

La **traqueotomía** fue necesaria en 39.5 % de los pacientes de DA y en 32.9% de los DME, (NS).

El 28.9 % de los pacientes de DA requirieron **ventilación mecánica no invasiva**, frente a un 28.4 % de los DME.

La necesidad de una **asistencia de soporte** fue requerida por el 5.3% de los DA y por el 3.8% de los DME, sin que existan diferencias estadísticamente significativas. Los **tipos de asistencia** se describen en la tabla 14.

| TIPO DE ASISTENCIA * | ASISTOLIA N=2 (%) | M. ENCEFÁLICA N=11 (%) | TOTAL ASISTENCIAS N=13(%) |
|-----------------------------|----------------------|---------------------------|------------------------------|
| NOVALUNG® | 1 (50) | 6 (54.5) | 7 (53.8) |
| ECMO | 1 (50) | 4 (36.4) | 5 (38.5) |
| NOVALUNG® + LEVITRONICS® | 0 (0) | 1 (9.1) | 1 (7.7) |

(*) No diferencia significativa $p > 0.05$

ECMO (Oxigenación por membrana extracorpórea)

Tabla 14. Tipos de asistencia en UCI

La mediana del **tiempo total de ventilación mecánica invasiva** fue de 4.0 días (0.5-98) para el grupo de DA y de 3.0 días (0.5-113) para los DME, (NS).

En cuanto al **tiempo en Unidad de Cuidados Intensivos**, la mediana fue de 10.5 días (rango 1.0-102) para los DA y de 9.0 (1.0-120) para los DME, (NS).

2. COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS

A. *Disfunción primaria del injerto:*

La incidencia no ajustada o cruda de DPI grado 3 en ambos grupos fue de 13 (34.2%) y 70 (24 %) para DA y DME respectivamente, (NS).

1) Factores pronósticos de DPI 3 en ambos grupos

Se analizaron todas las variables que pueden estar relacionadas al desarrollo de DPI grado 3 en ambos grupos, a través de análisis uni y multivariante, para identificar factores pronósticos de DPI 3.

a) Grupo muerte encefálica

i. Análisis Univariante:

| VARIABLE | Nº DE PGD G3/TOTAL SI-NO FACTOR (%) | RR (IC 95%) | P |
|-------------------------|---|-------------------------|------------------|
| SEXO RECEPTOR | | | |
| M | 40 / 179 (22.3) | 0.84 (0.56-1.27) | 0.41 |
| F | 30 / 113 (26.5) | | |
| EDAD RECEPTOR | | | |
| >=60 | 23 / 85 (27.1) | 1.19 (0.78-1.83) | 0.80 |
| <60 | 47 / 207 (22.7) | | |
| CIRUGÍA PREVIA | | | |
| SI | 18 / 71 (25.4) | 1.08 (0.68-1.72) | 0.75 |
| NO | 52 / 221 (23.5) | | |
| IMC | | | |
| >=25 | 27 / 109 (24.8) | 1.06 (0.70-1.63) | 0.77 |
| <24.9 | 40 / 172 (23.3) | | |
| HTP SEVERA | | | |
| SI | 14 / 34 (41.2) | 1.90 (1.19-3.01) | 0.01 |
| NO | 56 / 258 (21.7) | | |
| TRASPLANTE EN URGENCIA | | | |
| SI | 6 / 28 (21.4) | 0.88 (0.42-1.85) | 0.74 |
| NO | 64 / 264 (24.2) | | |
| TRASPLANTE EN VM | | | |
| SI | 4 / 14 (28.6) | 1.20 (0.51-2.83) | 0.93 |
| NO | 66 / 278 (23.7) | | |
| TIPO DE TRASPLANTE | | | |
| BIPULMONAR | 39 / 187 (20.9) | 1.41 (0.94-2.13) | 0.10 |
| UNIPULMONAR | 31 / 105 (29.5) | | |
| CIRUGÍA DE BANCO | | | |
| SI | 10 / 25 (40.0) | 1.78 (1.05-3.02) | 0.05 |
| NO | 60 / 267 (22.5) | | |
| CEC | | | |
| SI | 36 / 87 (41.4) | 2.50 (1.68-2.71) | <0.001 |
| NO | 34 / 205 (16.6) | | |
| EDAD DONANTE | | | |
| >=55 AÑOS | 18 / 49 (36.7) | 1.69 (1.08-2.62) | 0.03 |
| <55 AÑOS | 51 / 234 (21.8) | | |
| EX VIVO | | | |
| SI | 2 / 4 (50.0) | 2.12 (0.78-5.77) | 0.52 |
| NO | 68 / 288 (23.6) | | |
| RM-DF | | | |
| SI | 13 / 52 (25.0) | 1.05 (0.62-1.78) | 0.85 |
| NO | 57 / 240 (23.8) | | |

M (Masculino), F (Femenino), IMC (Índice de masa corporal), HTP (Hipertensión pulmonar), VM (Ventilación mecánica), RM-DF (Relación receptor masculino – donante femenino)

Tabla 15. Análisis univariante de variables asociadas a DPI 3 en el grupo de Muerte encefálica

ii. *Análisis Multivariante:*

En el **análisis multivariante** del grupo de muerte encefálica, la CEC y la Edad del donante mayor a 55 años, resultaron ser factores de riesgo independientes para el desarrollo de DPI 3. Tabla 16.

| VARIABLE | HR | IC 95% HR | P |
|----------------------------------|------|-------------|--------|
| CEC | 3.43 | 1.95 - 6.10 | <0.001 |
| EDAD DONANTE > 55 AÑOS | 2.19 | 1.14 - 4.52 | 0.019 |

Tabla 16. Variables estadísticamente significativas asociadas a DPI 3 en el grupo de Muerte Encefálica. Análisis multivariante

b) Grupo asistolia

i. *Análisis Univariante:*

En el caso de los donantes en Asistolia, ninguna de las variables resultó estadísticamente significativa en el análisis univariante. Tabla 17.

| VARIABLE | Nº DE PGD 3/TOTAL SI-NO FACTOR (%) | RR (IC 95%) | P |
|----------------|------------------------------------|------------------|------|
| SEXO RECEPTOR | | | |
| M | 11 / 32 (34.4) | 1.03 (0.30-3.52) | 1.00 |
| F | 2 / 6 (33.3) | | |
| EDAD RECEPTOR | | | |
| >=60 AÑOS | 2 / 7 (28.6) | 0.81 (0.23-2.85) | 0.74 |
| <60 AÑOS | 11 / 31 (35.5) | | |
| CIRUGÍA PREVIA | | | |
| SI | 2 / 5 (40.0) | 1.20 (0.37-3.89) | 1.00 |
| NO | 11 / 33 (33.3) | | |
| IMC 25 | | | |
| >=25 | 7 / 15 (46.7) | 2.05 (0.80-5.26) | 0.24 |
| <24.9 | 5 / 22 (22.7) | | |
| HTP SEVERA | | | |
| SI | 1 / 5 (20.0) | 0.55 (0.09-3.37) | 0.83 |
| NO | 12 / 33 (36.4) | | |

| | | | |
|--|----------------|------------------|------|
| TRASPLANTE EN URGENCIA | | | |
| SI | 0 / 1 (0) | NO CALCULABLE | 1.00 |
| NO | 13 / 37 (35.1) | | |
| TRASP. EN RECEPTOR CON VENTILACIÓN MECÁNICA | | | |
| SI | 0 / 1 (0) | NO CALCULABLE | 1.00 |
| NO | 13 / 37 (35.1) | | |
| TIPO DE TRASPLANTE | | | |
| BIPULMONAR | 8 / 28 (28.6) | | |
| UNIPULMONAR | 5 / 10 (50.0) | 1.75 (0.75-4.10) | 0.40 |
| CIRUGÍA DE BANCO | | | |
| SI | 2 / 5 (40.0) | 1.20 (0.37-3.89) | 1.00 |
| NO | 11 / 33 (33.3) | | |
| CEC | | | |
| SI | 3 / 12 (25.0) | 0.65 (0.22-1.94) | 0.66 |
| NO | 10 / 26 (38.5) | | |
| EDAD DONANTE | | | |
| >=55 AÑOS | 1 / 2 (50.0) | 1.88 (0.42-8.47) | 1.00 |
| <55 AÑOS | 8 / 30 (26.7) | | |
| EX VIVO | | | |
| SI | 3 / 8 (37.5) | 1.13 (0.40-3.14) | 1.00 |
| NO | 10 / 30 (33.3) | | |
| RELACIÓN RECEPTOR MASCULINO-DONANTE FEMENINO | NINGUN RM-DF | NO CALCULABLE | |

M (Masculino), F (Femenino), IMC (Índice de masa corporal), HTP (Hipertensión pulmonar), VM (Ventilación mecánica), RM-DF (Relación receptor masculino – donante femenino)

Tabla 17. Análisis univariante de variables asociadas a DPI 3 en el grupo de Asistolia

ii. Análisis Multivariante:

Como se comentó antes, en el grupo de Asistolia, ninguna variable se asoció de forma estadísticamente significativa al desarrollo de DPI 3, por lo que no se llevó a cabo el análisis multivariante.

2) Comparación ajustada entre grupos

Al realizar la comparación ajustada de ambos grupos, no hay diferencias significativas para el desarrollo de DPI 3 [HR 1.29, IC 95% (0.63-2.66)]. Tabla 18.

| Tabla 18. Asociación entre tipo de donante ¹ y DPI 3 | | |
|--|--------|---------------|
| DPI 3 | | |
| Modelo 1 | HR | 1,51 |
| | IC 95% | (0,83 - 2,75) |
| Modelo 2 | HR | 1,29 |
| | IC 95% | (0,63 - 2,66) |
| ¹ Tipos de donante comparando DPI 3 en grupo asistolia vs. DPI 3 en grupo de muerte encefálica. | | |
| Modelo 1: Ajustado por edad y sexo | | |
| Modelo 2: Modelo 1 ajustado adicionalmente por RM-DF, donante mayor de 55 años, CEC, HTP, cirugía de banco, diagnóstico del receptor. | | |

B. Rechazo agudo precoz:

El **rechazo agudo (RA) precoz** se presentó en 39.5 % del grupo DA y en 39.4 % de DME, (NS). Se analizó tanto el rechazo agudo con confirmación histopatológica, como el empírico. Estos resultados, así como los diversos tipos histológicos de rechazo agudo, se exponen en las tablas 19 y 20.

| RECHAZO AGUDO PRECOZ * | ASISTOLIA N=38 (%) | M. ENCEFÁLICA N=292 (%) | TOTAL N=330 (%) |
|------------------------|-----------------------|----------------------------|--------------------|
| RA TOTAL | 15 (39.5) | 115 (39.4) | 130 (39.4) |
| RA CHP | 12 (31.6) | 81 (27.7) | 93 (28.2) |
| RA EMPÍRICO | 3 (7.9) | 32 (11.0) | 35 (10.6) |

(*) No diferencia significativa $p > 0.05$

RA (Rechazo agudo), CHP (Confirmación histopatológica)

Tabla 19. Rechazo agudo precoz en ambos grupos

| TIPOS HISTOLÓGICOS DE RECHAZO AGUDO * | ASISTOLIA N=12 (%) | M. ENCEFÁLICA N=81 (%) | TOTAL RA PRECOZ CONFIRMADO N=93 (%) |
|---------------------------------------|-----------------------|---------------------------|--|
| A1 | 5 (41.7) | 11 (13.6) | 16 (17.2) |
| A2 | 5 (41.7) | 46 (56.8) | 51 (54.8) |
| A2/B1 | 0 (0) | 2 (2.5) | 2 (2.2) |
| A2/B2 | 0 (0) | 4 (4.9) | 4 (4.3) |
| A3 | 2 (16.7) | 16 (19.8) | 18 (19.4) |
| A3/B3 | 0 (0) | 2 (2.5) | 2 (2.2) |

(*) No diferencia significativa $p > 0.05$

Tabla 20. Tipos histológicos de Rechazo agudo precoz en aquellos pacientes con confirmación histopatológica en ambos grupos

C. Infecciones pulmonares:

Las **infecciones pulmonares**, se presentaron en el 44.7 % del grupo de DA y en 36.3 % del grupo de DME, (NS). Los tipos de Infección pulmonar se describen en la tabla 21.

| TIPO DE INFECCIÓN PULMONAR * | ASISTOLIA N=38 (%) | M. ENCEFÁLICA N=292 (%) | TOTAL N=330 (%) |
|------------------------------|-----------------------|----------------------------|--------------------|
| • BACTERIANA | 10 (26.3) | 92 (31.5) | 102 (30.9) |
| • VIRAL | 2 (5.3) | 5 (1.7) | 7 (2.1) |
| • FÚNGICA | 5 (13.2) | 9 (3.1) | 14 (4.2) |
| • NINGUNA | 21 (55.3) | 186 (63.7) | 207 (62.7) |

(*) Diferencia significativa $p < 0.05$

Tabla 21. Tipos de Infección pulmonar según etiología en ambos grupos

D. Complicaciones de las anastomosis:

Las **complicaciones de las Anastomosis**, se presentaron en el 26.3 % del grupo de DA y en 15.4 % del grupo de DME, (NS). Asimismo, se analizaron individualmente las complicaciones bronquiales sin encontrarse diferencias significativas entre los grupos. Las complicaciones de las anastomosis se describen en la tabla 22.

| TIPOS COMPLICACIONES ANASTOMOSIS * | ASISTOLIA N=38 (%) | M. ENCEFÁLICA N=292 (%) | TOTAL N=330 (%) |
|--|-----------------------|----------------------------|--------------------|
| • EB | 2 (5.3) | 17 (5.8) | 19 (5.8) |
| • DB | 3 (7.9) | 10 (3.4) | 13 (3.9) |
| • EA | 1 (2.6) | 9 (3.1) | 10 (3.0) |
| • IF | 2 (5.3) | 4 (1.4) | 6 (1.8) |
| • DV | 0 (0) | 3 (1.0) | 3 (0.9) |
| • OTROS | 2 (5.3) | 3 (1.0) | 5 (1.5) |
| • NINGUNA | 28 (73.7) | 247 (84.6) | 274 (83.3) |

(*) No diferencia significativa $p > 0.05$

EB (Estenosis bronquial), DB (Dehiscencia bronquial), EA (Estenosis Arterial), IF (Infección fúngica), DV (Dehiscencia vascular).

Tabla 22. Complicaciones de las anastomosis en ambos grupos.

E. Reintervención:

El 21.1 % de los pacientes del grupo de DA y el 14.0 % de los pacientes de DME se sometieron a una reintervención (NS). Los motivos de reintervención se analizaron encontrándose diferencia significativa únicamente en las complicaciones de la anastomosis bronquial que se presentó en 2 (5.3%) pacientes de DA y en ninguno de DME ($p=0.01$). En ambos pacientes se trató de una dehiscencia de la sutura bronquial. En uno de ellos ocurrió en las primeras horas del postoperatorio por problemas técnicos, y en el otro a los 40 días del trasplante. Estos resultados se reflejan en la tabla 23.

| MOTIVOS DE REINTERVENCIÓN | ASISTOLIA N=38 (%) | M. ENCEFÁLICA N=292 (%) | TOTAL N=330 (%) |
|------------------------------|-----------------------|----------------------------|--------------------|
| • HEMOTÓRAX * | 3 (7.9) | 25 (8.6) | 28 (8.5) |
| • CA BRONQUIAL * * | 2 (5.3) | 0 (0) | 2 (0.6) |
| • Ca VASCULAR * | 0 (0) | 4 (1.4) | 4 (1.2) |
| • QUILOTÓRAX * | 1 (2.6) | 3 (1.0) | 4 (1.2) |
| • OTROS * | 2 (5.3) | 9 (3.1) | 11 (3.3) |
| • NINGUNO * | 30 (78.9) | 251 (86.0) | 281 (85.2) |

(*) No diferencia significativa $p > 0.05$

(**) Diferencia significativa $p = 0.01$

CA (Complicaciones de las anastomosis)

Tabla 23. Motivos de reintervención en ambos grupos

F. Parálisis diafragmática:

Se confirmó el diagnóstico de **parálisis diafragmática** en 21.1 % de los pacientes del grupo de DA, y en 15.8 % de los pacientes de DME. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

G. Otras complicaciones torácicas:

El análisis de **otras complicaciones torácicas**, tampoco mostró diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos. Estos resultados se exponen en la tabla 24.

| OTRAS COMPLICACIONES TORÁCICAS | ASISTOLIA N=38 (%) | M. ENCEFÁLICA N=292 (%) | TOTAL N=330 (%) |
|--------------------------------|-----------------------|----------------------------|--------------------|
| • NEUMOTÓRAX | 5 (13.2) | 20 (6.8) | 25 (7.6) |
| • QUILOTÓRAX | 1 (2.6) | 6 (2.1) | 7 (2.1) |
| • OTRAS | 1 (2.6) | 16 (5.5) | 17 (5.2) |
| • NINGUNA | 31 (81.6) | 250 (85.6) | 281 (85.2) |

(*) No diferencia significativa $p > 0.05$

Tabla 24. Otras complicaciones torácicas en ambos grupos

H. Complicaciones cardiovasculares:

Las **complicaciones cardiovasculares** se presentaron en el 21.0 % del grupo de DA y en 31.2 % de DME, (NS). Los tipos de complicaciones cardiovasculares en ambos grupos se exponen en la tabla 25.

| TIPOS DE COMPLICACIÓN CARDIOVASCULAR * | ASISTOLIA N=38 (%) | M. ENCEFÁLICA N=292 (%) | TOTAL N=330 (%) |
|--|-----------------------|----------------------------|--------------------|
| FA | 7 (18.4) | 58 (19.9) | 65 (19.7) |
| RESTO DE ARRITMIAS | 0 (0) | 21 (7.2) | 21 (6.4) |
| OTRAS | 1 (2.6) | 12 (4.1) | 13 (3.9) |
| NINGUNA | 30 (79.0) | 201 (68.8) | 231 (70.0) |

(*) No diferencia significativa $p > 0.05$

FA (Fibrilación auricular)

Tabla 25. Tipos de complicaciones cardiovasculares en aquellos pacientes que las presentaron en ambos grupos

I. *Complicaciones tromboembólicas:*

Las diversas **complicaciones tromboembólicas** se presentan en la tabla 26. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos tras el análisis estadístico.

| COMPLICACIONES TROMBOEMBÓLICAS * | ASISTOLIA N=38 (%) | M. ENCEFÁLICA N=292 (%) | TOTAL N=330 (%) |
|----------------------------------|-----------------------|----------------------------|--------------------|
| • TEP | 2 (5.3) | 2 (0.7) | 4 (1.2) |
| • TVP | 0 (0) | 3 (1.0) | 3 (0.9) |
| • TROMBOSIS SUBCLAVIA | 0 (0) | 2 (0.7) | 2 (0.6) |
| • NINGUNA | 36 (94.7) | 285 (97.6) | 321 (97.3) |

(*) No diferencia significativa $p > 0.05$

TEP (Tromboembolismo pulmonar), TVP (Trombosis venosa profunda)

Tabla 26. Complicaciones tromboembólicas en ambos grupos

J. *Complicaciones digestivas:*

Las **complicaciones digestivas** se presentan en la tabla 27. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos tras el análisis estadístico.

| COMPLIC. DIGESTIVAS * | ASISTOLIA N=38 (%) | M. ENCEFÁLICA N=292 (%) | TOTAL N=330 (%) |
|-----------------------|-----------------------|----------------------------|--------------------|
| • GASTROPRESIA | 1 (2.6) | 13 (4.5) | 14 (4.2) |
| • ILEO PARALÍTICO | 0 (0) | 8 (2.7) | 8 (2.4) |
| • ALTERACIONES FHP | 0 (0) | 6 (2.1) | 6 (1.8) |
| • PATOLOGÍA VB | 1 (2.6) | 3 (1.0) | 4 (1.2) |
| • HDA | 2 (5.3) | 2 (0.7) | 4 (1.2) |
| • OTRAS | 1 (2.6) | 15 (5.1) | 16 (4.8) |
| • NINGUNA | 33 (86.8) | 245 (83.9) | 278 (84.2) |

(*) No diferencia significativa $p > 0.05$

FHP (Función hepática), VB (Vía biliar), HDA (Hemorragia digestiva alta)

Tabla 27. Complicaciones digestivas en ambos grupos

K. *Complicaciones neurológicas:*

Las diversas **complicaciones neurológicas** se presentan en la tabla 28. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos tras el análisis estadístico.

| COMPLIC. NEUROLÓGICAS * | ASISTOLIA N=38 (%) | M. ENCEFÁLICA N=292 (%) | TOTAL N=330 (%) |
|----------------------------------|-----------------------|----------------------------|--------------------|
| • POLINEUROMIOPATIA | 2 (5.3) | 15 (5.1) | 17 (5.2) |
| • AGITACIÓN | 1 (2.6) | 12 (4.1) | 13 (3.9) |
| • ACCIDENTE CEREBRO- VASCULAR | 1 (2.6) | 8 (2.7) | 9 (2.7) |
| • CONVULSIONES | 0 (0) | 6 (2.1) | 6 (1.8) |
| • OTRAS | 4 (10.5) | 16 (5.5) | 20 (6.1) |
| • NINGUNA | 30 (78.9) | 235 (80.5) | 265 (80.3) |

(*) No diferencia significativa $p > 0.05$

Tabla 28. Complicaciones neurológicas en ambos grupos

L. *Complicaciones hematológicas:*

Las **complicaciones hematológicas** se presentan en la tabla 29. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos tras el análisis estadístico.

| COMPLIC. HEMATOLÓGICAS * | ASISTOLIA N=38 (%) | M. ENCEFÁLICA N=292 (%) | TOTAL N=330 (%) |
|--------------------------|-----------------------|----------------------------|--------------------|
| • TROMBOPENIA | 2 (5.3) | 18 (6.2) | 20 (6.1) |
| • LEUCOPENIA | 3 (7.9) | 6 (2.1) | 9 (2.7) |
| • COAGULOPATÍA | 3 (7.9) | 4 (1.4) | 7 (2.1) |
| • OTRAS | 0 (0) | 3 (1.0) | 3 (0.9) |
| • NINGUNA | 30 (78.9) | 261 (89.4) | 291 (88.2) |

(*) No diferencia significativa $p > 0.05$

Tabla 29. Complicaciones hematológicas en ambos grupos

M. *Insuficiencia renal:*

Se produjo en 10.5 % de los pacientes del grupo de DA, y en 8.9 % de los de DME, (NS).

Un 7.9 % de los pacientes de DA y un 3.4 % de los DME precisaron un **sistema de soporte renal**, (NS).

N. *Otro tipo de complicación hospitalaria:*

El 18.4 % de los pacientes de DA presentaron algún **otro tipo de complicación hospitalaria**, versus el 14.1 % de los de DME. Esta diferencia tampoco fue estadísticamente significativa.

3. ESTANCIA HOSPITALARIA:

La mediana de **estancia hospitalaria** mostró valores similares en ambos grupos. En el de DA fue de 35.0 ± 30.1 días (rango de 1 a 128 días) y en el de DME de 33.5 ± 29.2 días (rango de 1 a 218 días), (NS).

III. VARIABLES DE SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO

1. SEGUIMIENTO

La mediana de **seguimiento** mostró valores similares en ambos grupos. En el de DA fue de 41.7 ± 37.9 meses (rango de 0.3 a 133 meses) y en el de DME de 41.0 ± 39.9 meses (rango de 0.3 a 142.3 meses). Esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

2. DISFUNCIÓN CRÓNICA DEL INJERTO: (CLAD)

La **disfunción crónica del Injerto (CLAD, por sus siglas en inglés)** se presentó en el 28.9% de los pacientes del grupo de DA y en el 37.0 % de los DME, (NS).

Se analizaron también los distintos subtipos de CLAD en ambos grupos. Estos resultados se muestran en la tabla 30.

| CLAD | ASISTOLIA N=38 (%) | M. ENCEFÁLICA N=292 (%) | P | TOTAL N=330 (%) |
|-------|-----------------------|----------------------------|------|--------------------|
| CLAD | 11 (28.9) | 108 (37.0) | 0.33 | 119 (36.1) |
| N-RAD | 1 (2.6) | 19 (6.5) | 0.56 | 20 (6.1) |
| BOS | 11 (28.9) | 94 (32.2) | 0.69 | 105 (31.8) |
| RAS | 1 (2.6) | 8 (2.7) | 1.00 | 9 (2.7) |

(*) CLAD (Disfunción crónica del injerto), N-RAD (Disfunción neutrofílica reversible del injerto), BOS (Síndrome de bronquiolitis obliterante), RAS (Síndrome restrictivo del injerto)

Tabla 30. Disfunción crónica del injerto y sus subtipos en ambos grupos

A. Probabilidad libre de CLAD:

La probabilidad libre de CLAD para ambos grupos se expone en la figura 28 y en la tabla 31.

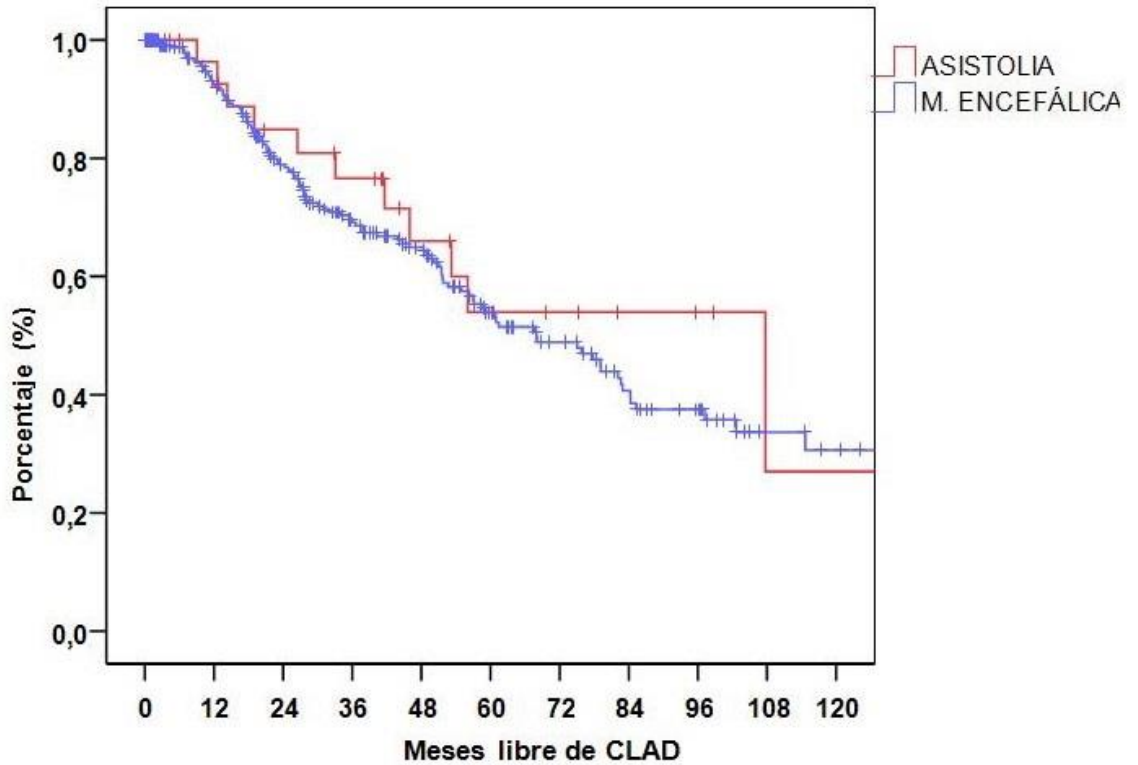


Figura 28. Curva de probabilidad libre de CLAD para ambos grupos

| | 1 año | 3 años | 5 años | 10 años | P |
|----------------------|-------|--------|--------|---------|------|
| ASISTOLIA | 96.3 | 76.6 | 54.0 | 27.0 | 0.49 |
| M. ENCEFÁLICA | 92.5 | 66.2 | 53.8 | 30.6 | |

Tabla 31. Probabilidad libre de CLAD para ambos grupos (%)

B. Comparación ajustada entre grupos:

Al realizar la comparación ajustada de ambos grupos, no hay diferencias significativas para el desarrollo de CLAD [HR 1.19, IC 95% (0.61-2.32)]. Tabla 32.

| Tabla 32. Asociación entre tipo de donante ¹ y CLAD | | |
|---|--------|---------------|
| CLAD | | |
| Modelo 1 | HR | 0.88 |
| | IC 95% | (0,47 – 1.64) |
| Modelo 2 | HR | 1,19 |
| | IC 95% | (0,61 - 2,32) |
| ¹ Tipos de donante comparando CLAD en grupo asistolia vs. CLAD en grupo de muerte encefálica. | | |
| Modelo 1: Ajustado por edad y sexo | | |
| Modelo 2: Modelo 1 ajustado adicionalmente por RM-DF, donante mayor de 55 años, CEC, HTP, DPI 3, diagnóstico del receptor, trasplante unipulmonar y rechazo agudo. | | |

3. COMPLICACIONES PULMONARES

A. Rechazo agudo tardío:

El RA tardío se presentó en porcentajes similares en ambos grupos, 10.5 % para DA y 9.6 % en DME, (NS).

B. Infecciones pulmonares:

No se encontraron diferencias en la comparación de los diversos **tipos de infecciones pulmonares durante el seguimiento**. Estos resultados se exponen en la tabla 33.

| TIPOS DE INFECCIONES PULMONARES DURANTE EL SEGUIMIENTO * | ASISTOLIA N=38 (%) | M. ENCEFÁLICA N=292 (%) | TOTAL N=330 (%) |
|--|-----------------------|----------------------------|--------------------|
| • BACTERIANAS | 3 (7.9) | 48 (16.4) | 51 (15.5) |
| ○ NEUMONIA | 2 (5.3) | 35 (12.0) | 37 (11.2) |
| ○ TBC | 0 (0) | 6 (2.1) | 6 (1.8) |
| ○ OTRAS | 1 (2.6) | 7 (2.4) | 8 (2.4) |
| • VIRALES | 9 (23.7) | 53 (18.2) | 62 (18.8) |
| ○ CMV | 8 (21.1) | 51 (17.5) | 59 (17.9) |
| ○ GRIPE A | 1 (2.6) | 2 (0.7) | 3 (0.9) |
| • FÚNGICAS | 3 (7.9) | 11 (3.8) | 14 (4.2) |
| ○ ASPERGILOSIS | 2 (5.3) | 7 (2.4) | 9 (2.7) |
| ○ OTRAS | 1 (2.6) | 4 (1.4) | 5 (1.5) |
| • SIN INFECCIÓN | 23 (60.5) | 180 (61.6) | 203 (61.5) |

(*) No diferencia significativa $p > 0.05$

TBC (Tuberculosis), CMV (Citomegalovirus)

Tabla 33. Tipos de infecciones pulmonares durante el seguimiento en ambos grupos

C. Otras complicaciones pulmonares y de la herida quirúrgica:

Tampoco se encontraron diferencias significativas en la comparación de **otras complicaciones pulmonares y de la herida quirúrgica**. Estos resultados se exponen en la tabla 34.

| OTRAS COMPLICACIONES PULMONARES * | ASISTOLIA N=38 (%) | M. ENCEFÁLICA N=292 (%) | TOTAL N=330 (%) |
|--|-----------------------|----------------------------|--------------------|
| • NEUMOTÓRAX | 2 (5.3) | 14 (4.8) | 16 (4.8) |
| • BRONCOMALACIA | 1 (2.4) | 7 (2.4) | 8 (2.4) |
| • SINDROME DE APNEA-HIPOPNEA DEL SUEÑO | 0 (0) | 8 (2.7) | 8 (2.4) |
| • HERNIA PULMONAR | 0 (0) | 4 (1.4) | 4 (1.2) |
| • OTRAS | 1 (2.6) | 11 (3.8) | 12 (3.6) |
| • NINGUNA | 34 (89.5) | 248 (84.9) | 282 (85.5) |

(*) No diferencia significativa $p > 0.05$

Tabla 34. Otras complicaciones pulmonares durante el seguimiento en ambos grupos

4. MALIGNIDAD:

El 18.4 % de los pacientes de DA desarrollaron algún tipo de malignidad, versus un 16.1 % de los DME, (NS).

Los tipos de malignidad desarrollada y la probabilidad libre de tumor se exponen en las tablas 35, 36 y figura 29 respectivamente.

| TIPOS DE MALIGNIDAD * | ASISTOLIA N=7 (%) | M. ENCEFÁLICA N=47 (%) | TOTAL MALIGNIDAD N=54 (%) |
|-----------------------|----------------------|---------------------------|------------------------------|
| PIEL | 1 (14.3) | 14 (29.8) | 15 (27.8) |
| PULMÓN | 2 (28.6) | 10 (21.3) | 12 (22.2) |
| ▶ Nativo | ▶ 1 (14.3) | ▶ 8 (17.0) | ▶ 9 (16.6) |
| ▶ Injerto | ▶ 1 (14.3) | ▶ 2 (4.3) | ▶ 3 (5.6) |
| LINFOMA | 0 (0) | 4 (8.5) | 4 (7.4) |
| COLORRECTAL | 1 (14.3) | 3 (6.4) | 4 (7.4) |
| PRÓSTATA | 0 (0) | 4 (8.5) | 4 (7.4) |
| OTROS | 3 (42.9) | 12 (25.5) | 15 (27.8) |

(*) No diferencia significativa $p > 0.05$

Tabla 35. Tipos de malignidad desarrollada en ambos grupos

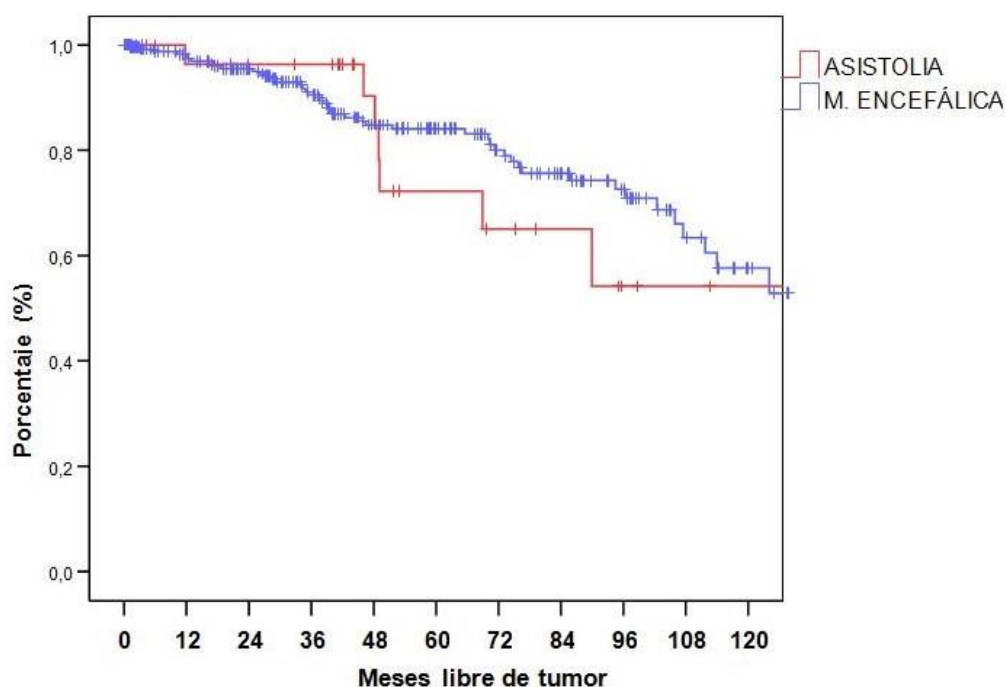


Figura 29. Curva de probabilidad libre de tumor para ambos grupos

| | 1 año | 3 años | 5 años | 10 años | P |
|---------------|-------|--------|--------|---------|------|
| ASISTOLIA | 96.3 | 90.3 | 72.2 | 54.2 | 0.53 |
| M. ENCEFÁLICA | 98.7 | 90.5 | 84.0 | 57.6 | |

Tabla 36. Probabilidad libre de tumor para ambos grupos (%)

5. EFECTOS SECUNDARIOS A FÁRMACOS:

Los diversos *efectos secundarios a fármacos* se presentan en la tabla 37. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos tras el análisis estadístico.

| EFFECTOS SECUNDARIOS A FÁRMACOS * | ASISTOLIA N=38 (%) | M. ENCEFÁLICA N=292 (%) | TOTAL N=330 (%) |
|--|-----------------------|----------------------------|-----------------------|
| TOTAL DE COMPLICACIONES DERIVADAS POR FÁRMACOS | 28 (73.7) | 223 (76.4) | 251 (76.1) |
| INSUF. RENAL CRÓNICA | 16 (42.1) | 108 (37.0) | 124 (37.6) |
| HIPERTENSIÓN ARTERIAL | 10 (26.3) | 105 (36.0) | 115 (34.8) |

| | | | |
|------------------------------------|-----------|------------|------------|
| DIABETES MELLITUS | 8 (21.1) | 61 (20.9) | 69 (20.9) |
| HIPERLIPEMIA | 6 (15.8) | 49 (16.8) | 55 (16.7) |
| HEMATOLÓGICAS | | | |
| • LEUCOPENIA | 7 (18.4) | 38 (13.0) | 45 (13.6) |
| • TROMBOPENIA | 5 (13.2) | 36 (12.3) | 41 (12.4) |
| • PANCITOPENIA | 0 (0) | 0 (0) | 13 (3.9) |
| • ANEMIA | 0 (0) | 3 (1.0) | 3 (0.9) |
| • SIN COMPLICACIÓN | 26 (68.4) | 202 (69.2) | 228 (69.1) |
| OTRAS DERIVADAS DE FÁRMACOS | | | |
| • ALT. HEPÁTICAS | 1 (2.6) | 11 (3.8) | 12 (3.6) |
| • OSTEOPOROSIS | 1 (2.6) | 6 (2.1) | 7 (2.1) |
| • SIND. URÉMICO HEMOLÍTICO | 1 (2.6) | 5 (1.7) | 6 (1.8) |
| • CATARATAS | 2 (5.3) | 3 (1.0) | 5 (1.5) |
| • NEUMONITIS | 1 (2.6) | 0 (0) | 1 (0.3) |
| • OTRAS | 1 (2.6) | 9 (3.1) | 10 (3.0) |
| • SIN COMPLICACIÓN | 31 (81.6) | 258 (88.4) | 289 (87.6) |

(*) No diferencia significativa $p > 0.05$

Tabla 37. Complicaciones derivadas por fármacos en ambos grupos

6. COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES:

Las **complicaciones cardiovasculares** se presentan en la tabla 38. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos tras el análisis estadístico.

| COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES * | ASISTOLIA N=38 (%) | M. ENCEFÁLICA N=292 (%) | TOTAL N=330 (%) |
|--------------------------------------|-----------------------|----------------------------|--------------------|
| • ARRITMIAS | 1 (2.6) | 5 (1.7) | 6 (1.8) |
| • SCA | 1 (2.6) | 4 (1.4) | 5 (1.5) |
| • OTRAS | 0 (0) | 3 (1.0) | 3 (0.9) |
| • SIN COMPLICACIÓN | 36 (94.7) | 280 (95.9) | 316 (95.8) |

(*) No diferencia significativa $p > 0.05$

SCA (Síndrome coronario agudo)

Tabla 38. Complicaciones cardiovasculares durante el seguimiento en ambos grupos

7. COMPLICACIONES TROMBOEMBÓLICAS:

Las **complicaciones tromboembólicas** se presentan en la tabla 39. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos.

| COMPLICACIONES TROMBOEMBÓLICAS * | ASISTOLIA N=38 (%) | M. ENCEFÁLICA N=292 (%) | TOTAL N=330 (%) |
|----------------------------------|-----------------------|----------------------------|--------------------|
| • TEP | 3 (7.9) | 24 (8.2) | 27 (8.2) |
| • TVP | 0 (0) | 11 (3.8) | 11 (3.3) |
| • OTRAS | 1 (2.6) | 5 (1.7) | 6 (1.8) |
| • SIN COMPLICACIÓN | 34 (89.5) | 252 (86.3) | 286 (86.7) |

(*) No diferencia significativa $p > 0.05$

TEP (Tromboembolismo pulmonar), TVP (Trombosis Venosa Profunda)

Tabla 39. Complicaciones tromboembólicas durante el seguimiento en ambos grupos

8. COMPLICACIONES DIGESTIVAS:

Las diversas **complicaciones digestivas** se presentan en la tabla 40. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos tras el análisis estadístico.

| COMPLICACIONES DIGESTIVAS * | ASISTOLIA N=38 (%) | M. ENCEFÁLICA N=292 (%) | TOTAL N=330 (%) |
|-----------------------------|-----------------------|----------------------------|--------------------|
| • PATOLOGÍA VB | 3 (7.9) | 7 (2.4) | 10 (3.0) |
| • RGE | 0 (0) | 9 (3.1) | 9 (2.7) |
| • OTRAS | | | |
| • SIN COMPLICACIÓN | 4 (10.5) | 24 (8.2) | 28 (8.5) |
| | 31 (81.6) | 252 (86.3) | 283 (85.8) |

(*) No diferencia significativa $p > 0.05$

VB (Vías biliares), RGE (Reflujo gastroesofágico)

Tabla 40. Complicaciones digestivas durante el seguimiento en ambos grupos

9. COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS:

Las diversas **complicaciones neurológicas** se presentan en la tabla 41. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos.

| COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS * | ASISTOLIA N=38 (%) | M. ENCEFÁLICA N=292 (%) | TOTAL N=330 (%) |
|-------------------------------|-----------------------|----------------------------|--------------------|
| • ACCIDENTE CEREBRO-VASCULAR | 1 (2.6) | 6 (2.1) | 7 (2.1) |
| • DEPRESIÓN | 0 (0) | 6 (2.1) | 6 (1.8) |
| • OTRAS | 0 (0) | 11 (3.8) | 11 (3.3) |
| • SIN COMPLICACIÓN | 37 (97.4) | 269 (92.1) | 306 (92.7) |

(*) No diferencia significativa $p > 0.05$

Tabla 41. Complicaciones neurológicas durante el seguimiento en ambos grupos

10. OTRAS COMPLICACIONES DURANTE EL SEGUIMIENTO:

El 21.1 % de los pacientes de DA presentaron algún **otro tipo de complicación durante el seguimiento**, versus el 22.6 % de los de DME, (NS).

IV. MORTALIDAD

1. MORTALIDAD GLOBAL:

La incidencia de muerte global fue de 164 pacientes (49.7%). La incidencia no ajustada o cruda por grupos fue de 138 (47.3%) y de 26 (68.4%) para DME y DA respectivamente ($p=0.01$).

A. Causas de muerte global:

Las **causas de muerte** global en ambos grupos fueron analizadas sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas. Estos resultados se exponen en la tabla 42.

| CAUSAS DE MUERTE GLOBAL* | ASISTOLIA N=26 (%) | M. ENCEFÁLICA N=138 (%) | TOTAL MUERTES N=164 (%) |
|-----------------------------|-----------------------|----------------------------|----------------------------|
| INFECCIOSA | 6 (23.1) | 35 (25.4) | 41 (25.0) |
| CLAD | 2 (7.7) | 24 (17.4) | 26 (15.8) |
| MALIGNIDAD | 5 (19.2) | 16 (11.6) | 21 (12.9) |
| DPI 3 | 2 (7.7) | 18 (13.0) | 20 (12.2) |
| DESCONOCIDA | 2 (7.7) | 10 (7.2) | 12 (7.3) |
| DIGESTIVA | 3 (11.5) | 4 (2.9) | 7 (4.2) |
| CARDIACA | 0 (0) | 6 (3.7) | 6 (3.7) |
| FALLO MULTIORGÁNICO | 2 (7.7) | 4 (4.3) | 6 (3.6) |
| COMPLICACIÓN QUIRÚRGICA | 0 (0) | 4 (4.3) | 4 (2.4) |
| COMPLICACIÓN PROC. INVASIVO | 1 (3.8) | 3 (2.2) | 4 (2.4) |
| OTRAS | 3 (11.5) | 14 (10.1) | 17 (10.3) |

(*) No diferencia significativa $p > 0.05$

Tabla 42. Causas de muerte global en ambos grupos.

B. Factores pronósticos de mortalidad global en ambos grupos

a) Grupo muerte encefálica:

i. Análisis univariante:

En la tabla 43 se muestran los resultados de aquellas variables que fueron evaluadas en el **análisis univariante** para buscar asociación con **mortalidad global en DME**.

| FACTOR | Nº DE MUERTOS/TOTAL SI-NO FACTOR (%) | RR (IC 95%) | P |
|---|--------------------------------------|-------------------------|--------------|
| SEXO RECEPTOR MASC | 94 / 179 (52.0) 45 / 113 (39.8) | 1.40 (0.98-1.99) | 0.07 |
| EDAD RECEPTOR >=60 AÑOS | 45 / 85 (52.9) 93 / 207 (44.9) | 1.34 (0.94-1.92) | 0.11 |
| CIRUGÍA PREVIA SI NO | 38 / 71 (53.5) 100 / 221 (45.2) | 1.41 (0.97-2.04) | 0.08 |
| IMC >=25 | 62 / 109 (56.9) 70 / 172 (40.7) | 1.60 (1.14-2.26) | 0.007 |
| HTP SEVERA SI NO | 21 / 34 (61.8) 117 / 258 (45.3) | 1.71 (1.07-2.72) | 0.02 |
| TRASPLANTE EN URGENCIA SI NO | 15 / 28 (53.6) 123 / 264 (46.6) | 1.26 (0.74-2.16) | 0.39 |
| TRASPLANTE EN VM SI NO | 9 / 14 (64.3) 129 / 278 (46.4) | 1.30 (0.66-2.56) | 0.45 |
| TRASPLANTE EN RECEPTOR CON ASISTENCIA SI NO | 1 / 3 (33.3) 137 / 289 (47.4) | NO CALCULABLE | |
| TIPO DE TRASPLANTE UNIPULMONAR | 57 / 105 (54.3) 81 / 187 (43.3) | 1.28 (0.91-1.80) | 0.15 |
| CIRUGÍA DE BANCO SI NO | 15 / 25 (60.0) 123 / 267 (46.1) | 1.74 (1.02-2.98) | 0.04 |

| | | | | |
|---------------------------|------------------------------------|--------------------------|------------------|--|
| CEC | | | | |
| SI | 51 / 87 (58.6) | 1.79 (1.27-2.51) | 0.001 | |
| NO | 87 / 205 (42.4) | | | |
| RM-DF | | | | |
| SI | 33 / 52 (63.5) | 1.60 (1.08-2.36) | 0.02 | |
| NO | 105 / 240 (43.8) | | | |
| EDAD DONANTE >=55 AÑOS | 24 / 49 (49.0) 112 / 234 (47.9) | 1.34 (0.86-2.09) | 0.20 | |
| EXVIVO | | | | |
| SI | 2 / 4 (50.0) | 1.85 (0.46-7.49) | 0.39 | |
| NO | 136 / 288 (47.2) | | | |
| REINTUBACIÓN | | | | |
| SI | 30 / 63 (47.6) | 1.03 (0.69-1.54) | 0.89 | |
| NO | 108 / 229 (47.2) | | | |
| TRAQUEOTOMIA | | | | |
| SI | 51 / 96 (53.1) | 1.31 (0.93-1.93) | 0.13 | |
| NO | 87 / 196 (44.4) | | | |
| VM NO INVASIVA | | | | |
| SI | 33 / 83 (39.8) | 0.72 (0.49-1.07) | 0.10 | |
| NO | 105 / 209 (50.2) | | | |
| ASISTENCIA EN UCI | | | | |
| SI | 10 / 11 (90.9) | 8.11 (4.13-15.90) | <0.001 | |
| NO | 128 / 281 (45.6) | | | |
| REINTERVENCIÓN | | | | |
| SI | 19 / 41 (46.3) | 1.07 (0.66-1.74) | 0.78 | |
| NO | 119 / 251 (47.6) | | | |
| INFECCIONES PULMONARES | | | | |
| SI | 55 / 106 (51.9) | 1.17 (0.83-1.65) | 0.37 | |
| NO | 83 / 186 (44.6) | | | |
| INSUF. RENAL PO | | | | |
| SI | 19 / 26 (73.1) | 2.97 (1.81-4.85) | <0.001 | |
| NO | 119 / 266 (44.6) | | | |
| DPI 3 | | | | |
| SI | 49 / 70 (70.0) | 3.25 (2.27-4.65) | <0.001 | |
| NO | 89 / 22 (40.1) | | | |
| CLAD | | | | |
| SI | 43 / 108 (39.8) | 1.19 (0.83-1.45) | 0.39 | |
| NO | 95 / 184 (51.6) | | | |
| MALIGNIDAD | | | | |
| SI | 22 / 47 (46.8) | 0.71 (0.45-1.12) | 0.15 | |
| NO | 116 / 245 (47.3) | | | |

IMC (Índice de masa corporal), HTP (Hipertensión pulmonar), DPI (Disfunción precoz del Injerto), VM (Ventilación mecánica), RM-DF (Relación receptor masculino – donante femenino), PO (Postoperatoria), DPI (Disfunción primaria del injerto), CLAD (Disfunción crónica del Injerto)

Tabla 43. Análisis univariante de la mortalidad global en el grupo de muerte encefálica.

ii. Análisis multivariante:

En el **análisis multivariante de la mortalidad global en DME**, se incluyeron todos los factores que mostraron asociación con dicha mortalidad tras el análisis univariante. Para la enfermedad de base se tomó como punto de comparación las Enfermedades Supurativas que son las que muestran mejor supervivencia. Los resultados estadísticamente significativos se presentan en la Tabla 44.

| FACTOR | Hazard Ratio (HR) | IC 95% | P |
|---|-------------------|------------------|------------------|
| IMC > 25 (Si/No) | 1.48 | 1.01-2.17 | 0.04 |
| DPI 3 (Si/No) | 2.16 | 1.42-3.30 | <0.001 |
| RM-DF (Si/No) | 1.62 | 1.08-2.44 | 0.02 |
| Insuficiencia Renal Postoperatoria (Si/No) | 2.55 | 1.50-4.36 | 0.001 |
| EPOC vs. Supurativas | 1.88 | 1.05-3.36 | 0.03 |
| FPI vs. Supurativas | 2.24 | 1.25-4.03 | 0.01 |
| OTRAS vs. Supurativas | 3.40 | 1.54-7.50 | 0.002 |

DPI (Disfunción precoz del Injerto), RM-DF (Relación receptor masculino – donante femenino), EPOC (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica), FPI (Fibrosis pulmonar idiopática), LAM (Linfangioleiomiomatosis)

Tabla 44. Análisis multivariante de la mortalidad global en el grupo de muerte encefálica

b) Grupo asistolia:

i. Análisis univariante:

En la tabla 45 se muestran los resultados de aquellas variables que fueron evaluadas en el **análisis univariante** para buscar asociación con **mortalidad global en DA**.

| FACTOR | Nº DE MUERTOS/TOTAL SI-NO FACTOR (%) | RR (IC 95%) | P |
|---------------|--------------------------------------|------------------|------|
| SEXO | | | |
| MASCULINO | 22 / 32 (68.8) 4 / 6 (66.7) | 1.03 (0.56-1.90) | 0.92 |
| EDAD RECEPTOR | | | |
| >=60 AÑOS | 6 / 7 (85.7) 20 / 31 (64.5) | 1.33 (0.89-1.98) | 0.28 |

| | | | |
|--------------------------------------|----------------------------------|------------------|------|
| CIRUGÍA PREVIA | | | |
| SI | 3 / 5 (60.0) | 0.86 (0.41-1.82) | 1.00 |
| NO | 23 / 33 (69.7) | | |
| IMC | | | |
| >=25 | 12 / 15 (80.0) 13 / 22 (59.1) | 1.35 (0.88-2.08) | 0.18 |
| HTP SEVERA | | | |
| SI | 3 / 5 (60.0) | 0.86 (0.41-1.82) | 1.00 |
| NO | 23 / 33 (69.7) | | |
| TRASPLANTE EN URGENCIA | | | |
| SI | 0 / 1 (0.0) | NO CALCULABLE | 0.69 |
| NO | 26 / 37 (70.3) | | |
| TRASPLANTE EN VM | | | |
| SI | 0 / 1 (0.0) | NO CALCULABLE | 0.69 |
| NO | 26 / 37 (70.3) | | |
| TRASPLANTE RECEPTORES CON ASISTENCIA | | | |
| SI | 0 / 0 (0.0) | NO CALCULABLE | |
| NO | 26 / 38 (68.4) | | |
| TIPO DE TRASPLANTE | | | |
| UNIPULMONAR | 9 / 10 (90.0) | 1.48 (0.66-3.33) | 0.35 |
| BIPULMONAR | 17 / 28 (60.7) | | |
| CIRUGÍA DE BANCO | | | |
| SI | 3 / 5 (60.0) | 0.86 (0.41-1.82) | 0.66 |
| NO | 23 / 33 (69.7) | | |
| CEC | | | |
| SI | 9 / 12 (75.0) | 1.15 (0.75-1.76) | 0.55 |
| NO | 17 / 26 (65.4) | | |
| EDAD DONANTE | | | |
| >=55 AÑOS | 0 / 2 (0.0) 21 / 30 (70.0) | NO CALCULABLE | 0.21 |
| EXVIVO | | | |
| SI | 4 / 8 (50.0) | 0.68 (0.33-1.41) | 0.21 |
| NO | 22 / 30 (73.3) | | |
| REINTUBACIÓN | | | |
| SI | 5 / 9 (55.6) | 0.77 (0.41-1.43) | 0.34 |
| NO | 21 / 29 (72.4) | | |
| TRAQUEOTOMIA | | | |
| SI | 10 / 15 (66.7) | 0.96 (0.61-1.50) | 0.85 |
| NO | 16 / 23 (69.6) | | |
| VM NO INVASIVA | | | |
| SI | 6 / 11 (54.5) | 0.74 (0.41-1.32) | 0.24 |
| NO | 20 / 27 (74.1) | | |
| ASISTENCIA EN UCI | | | |
| SI | 1 / 2 (50.0) | 0.72 (0.18-2.93) | 1.00 |
| NO | 25 / 36 (69.4) | | |
| REINTERVENCIÓN | | | |
| SI | 5 / 8 (62.5) | 0.89 (0.50-1.60) | 0.68 |

| | | | |
|------------------------|----------------|-------------------------|--------------|
| NO | 21 / 30 (70.0) | | |
| INFECCIONES PULMONARES | | | |
| SI | 14 / 17 (82.4) | 1.44 (0.94-2.22) | 0.10 |
| NO | 12 / 21 (57.1) | | |
| INSUF. RENAL PO | | | |
| SI | 4 / 4 (100.0) | 8.53 (2.31-31.5) | 0.001 |
| NO | 22 / 34 (64.7) | | |
| DPI 3 | | | |
| SI | 10 / 13 (76.9) | 1.20 (0.79-1.82) | 0.42 |
| NO | 16 / 25 (64.0) | | |
| CLAD | | | |
| SI | 8 / 11 (72.7) | 1.09 (0.69-1.71) | 0.71 |
| NO | 18 / 27 (66.7) | | |
| MALIGNIDAD | | | |
| SI | 6 / 7 (85.7) | 1.33 (0.89-1.98) | 0.28 |
| NO | 20 / 31 (64.5) | | |

IMC (Índice de masa corporal), HTP (Hipertensión pulmonar), DPI (Disfunción precoz del Injerto), VM (Ventilación mecánica), RM-DF (Relación receptor masculino – donante femenino), PO (Postoperatoria), DPI (Disfunción primaria del injerto), CLAD (Disfunción crónica del Injerto)

Tabla 45. Análisis univariante de la mortalidad global en el grupo de asistolia.

ii. Análisis multivariante:

En el **análisis multivariante de la mortalidad global en DA**, se incluyeron todos los factores que mostraron asociación con dicha mortalidad tras el análisis univariante. Para la enfermedad de base se tomó como punto de comparación las Enfermedades Supurativas que son las que muestran mejor supervivencia. Los resultados estadísticamente significativos se presentan en la Tabla 46.

| FACTOR | Hazard Ratio (HR) | IC 95% | P |
|-----------------------------|-------------------|-------------------|--------------|
| Insuf. Renal PO | 6.95 | 1.66-29.14 | 0.008 |
| EPOC vs. Supurativas | 4.12 | 1.14-14.85 | 0.031 |
| FPI vs. Supurativas | 4.14 | 1.03-17.00 | 0.04 |

PO (Postoperatoria), EPOC (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica), FPI (Fibrosis pulmonar idiopática)

Tabla 46. Análisis multivariante de mortalidad global en el grupo de Asistolia

C. Probabilidad de supervivencia global:

A continuación, se presenta la curva de supervivencia global para ambos grupos (Figura 30), así como las tasas de supervivencia al mes, 3 meses, 1 año, 3 años, 5 años y 10 años (Tabla 47). Se encontró diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p=0.048$).

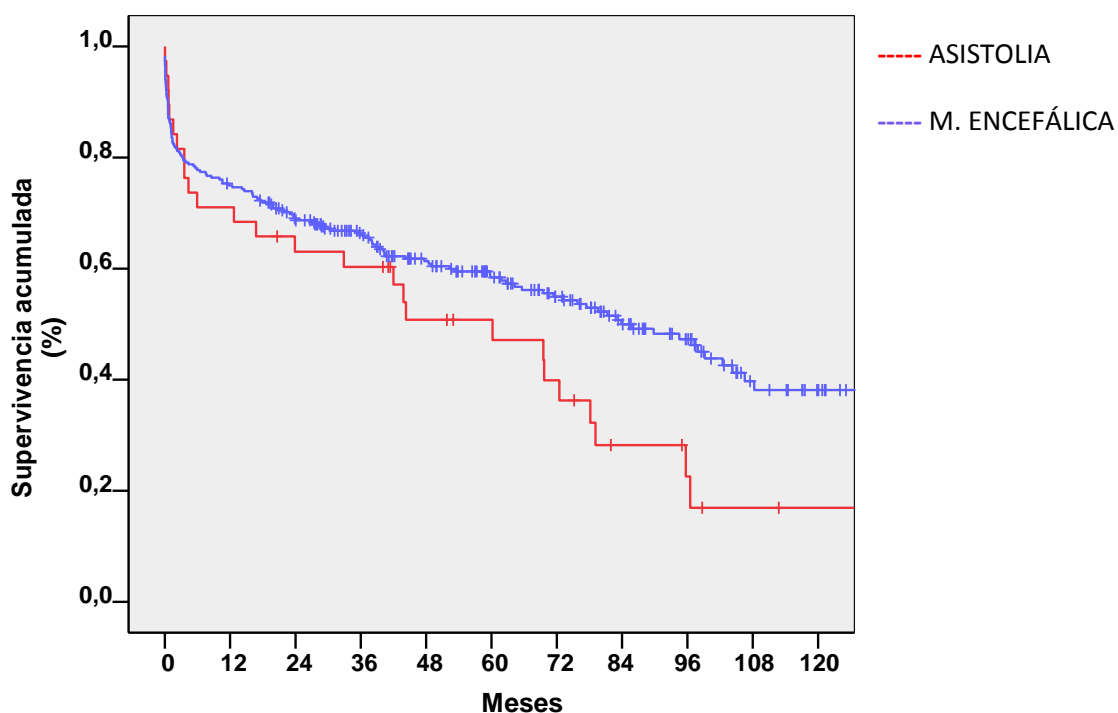


Figura 30. Curva de supervivencia global para ambos grupos

| | 1 mes | 3 meses | 1 año | 3 años | 5 años | 10 años | P |
|---------------|-------|---------|-------|--------|--------|---------|--------------|
| ASISTOLIA | 86.8 | 81.6 | 71.1 | 60.3 | 50.8 | 16.5 | 0.048 |
| M. ENCEFÁLICA | 86.3 | 80.5 | 75.0 | 66.0 | 58.4 | 38.1 | |

Tabla 47. Probabilidad de supervivencia global en para ambos grupos (%)

D. Probabilidad de supervivencia por diagnóstico del receptor

a) Grupo muerte encefálica:

Se presenta la curva de supervivencia global por diagnóstico del receptor en DME (Figura 31), así como las tasas de supervivencia a 3 meses, 1 año, 3 años, 5 años y 10 años (Tabla 48). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de una mayor supervivencia de las enfermedades supurativas y el grupo de LAM/Histiocitosis con respecto a las demás ($P < 0.05$).

Grupo Muerte Encefálica

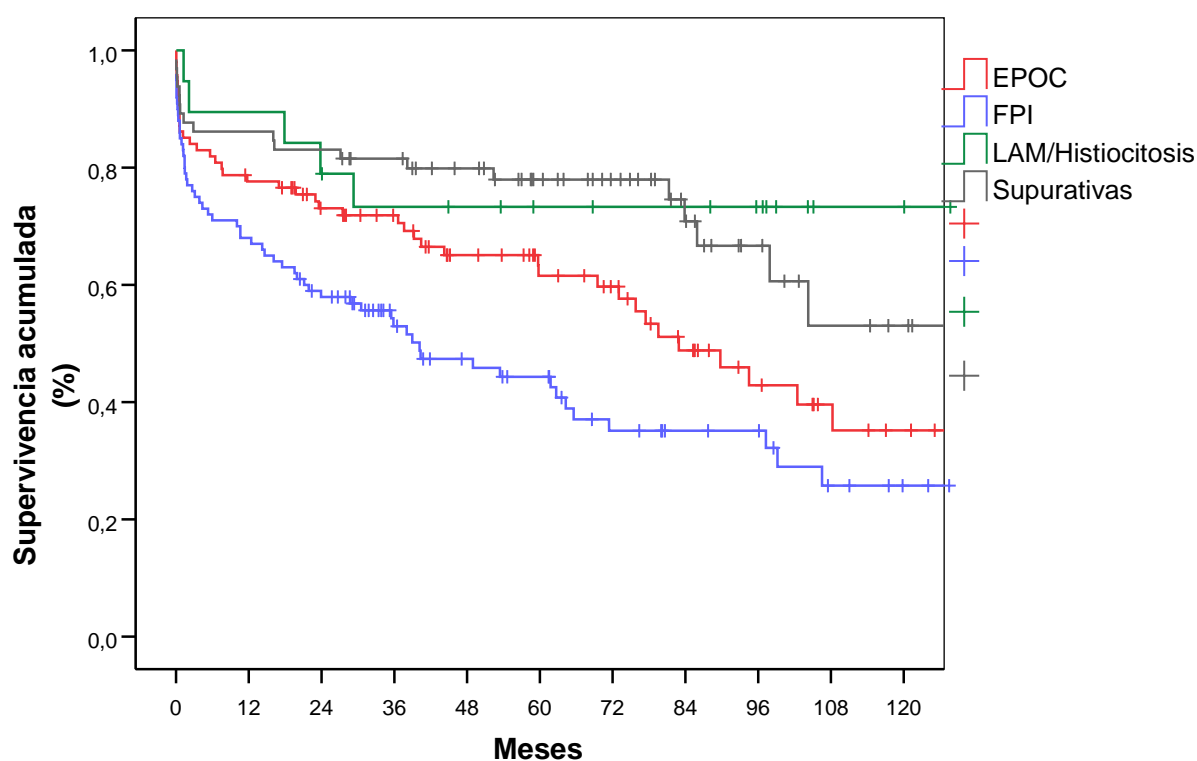


Figura 31. Curva de supervivencia global por diagnóstico del receptor para DME

| | 3 meses | 1 año | 3 años | 5 años | 10 años |
|---------------------------|---------|-------|--------|--------|---------|
| Supurativas* | 86 | 83 | 80 | 78 | 54 |
| EPOC | 78 | 73 | 65 | 60 | 35 |
| FPI | 68 | 58 | 47 | 35 | 26 |
| LAM/Histiocitosis* | 89 | 79 | 74 | 74 | 74 |

(*) *Supurativas y LAM/Histiocitosis vs. Resto ($p < 0.05$)*

Tabla 48. Probabilidad de supervivencia global por diagnóstico del receptor para DME (%)

b) Grupo asistolia:

Se presenta la curva de supervivencia global por diagnóstico del receptor en DA (Figura 32), así como las tasas de supervivencia a 3 meses, 1 año, 3 años, 5 años y 10 años (Tabla 49). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de una mayor supervivencia de las enfermedades supurativas y el grupo de LAM/Histiocitosis con respecto a las demás ($P < 0.05$).

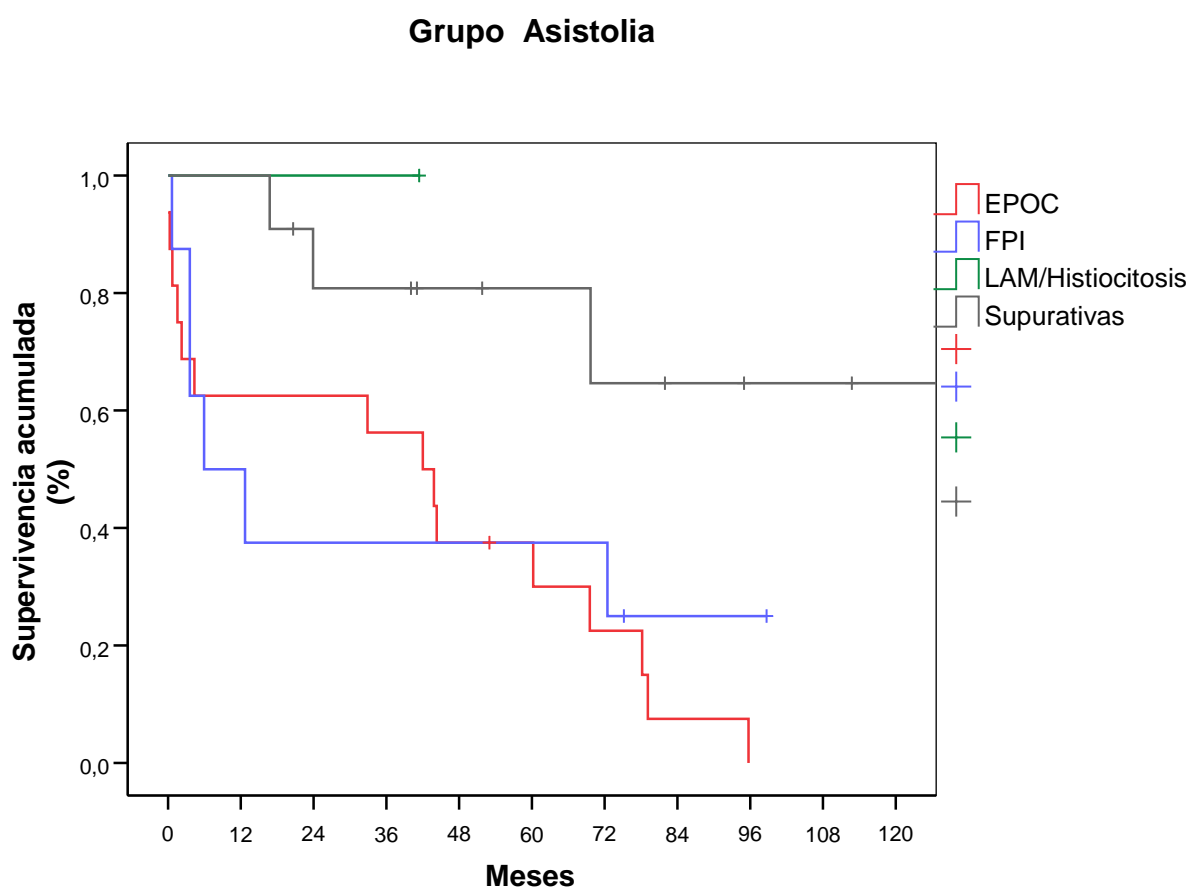


Figura 32. Curva de supervivencia global por diagnóstico del receptor para DA

| | 3 meses | 1 año | 3 años | 5 años | 10 años |
|---------------------------|---------|-------|--------|--------|---------|
| Supurativas* | 100 | 81 | 81 | 81 | 65 |
| EPOC | 63 | 63 | 38 | 23 | |
| FPI | 50 | 38 | 38 | 38 | |
| LAM/Histiocitosis* | 100 | 100 | 100 | | |

(*) *Supurativas y LAM/Histiocitosis vs. Resto ($p < 0.05$)*

Tabla 49. Probabilidad de supervivencia global por diagnóstico del receptor para DA (%)

E. Comparación ajustada entre grupos:

Al realizar la comparación ajustada entre ambos grupos, se encontró una diferencia significativa para la mortalidad global [HR 1.67, IC 95% (1.06-2.64)]. Tabla 50.

| Tabla 50. Asociación entre tipo de donante ¹ y mortalidad global | | |
|---|--------|---------------------|
| Mortalidad Global | | |
| Modelo 1 | HR | 1.44 |
| | IC 95% | (0,94 – 2.20) |
| Modelo 2 | HR | 1,67 |
| | IC 95% | (1.06- 2,64) |
| ¹ Tipos de donante comparando mortalidad global en grupo asistolia vs. mortalidad global en grupo de muerte encefálica. | | |
| Modelo 1: Ajustado por edad y sexo | | |
| Modelo 2: Modelo 1 ajustado adicionalmente por RM-DF, donante mayor de 55 años, IMC>=25, insuf. renal postoperatoria, CEC, HTP severa, DPI 3, diagnóstico del receptor, cirugía de banco, necesidad de asistencia de soporte, ventilación mecánica no invasiva, necesidad de reintervención y rechazo agudo. | | |

F. Comparación de supervivencia global entre grupos por diagnóstico del receptor:

Al realizar la comparación entre grupos por diagnóstico del receptor sólo se encontró diferencias estadísticamente significativas en los pacientes con EPOC, ya que mueren más en el grupo de Asistolia (p<0.001). Estos resultados se muestran en la figura 33 y tabla 51.

Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)

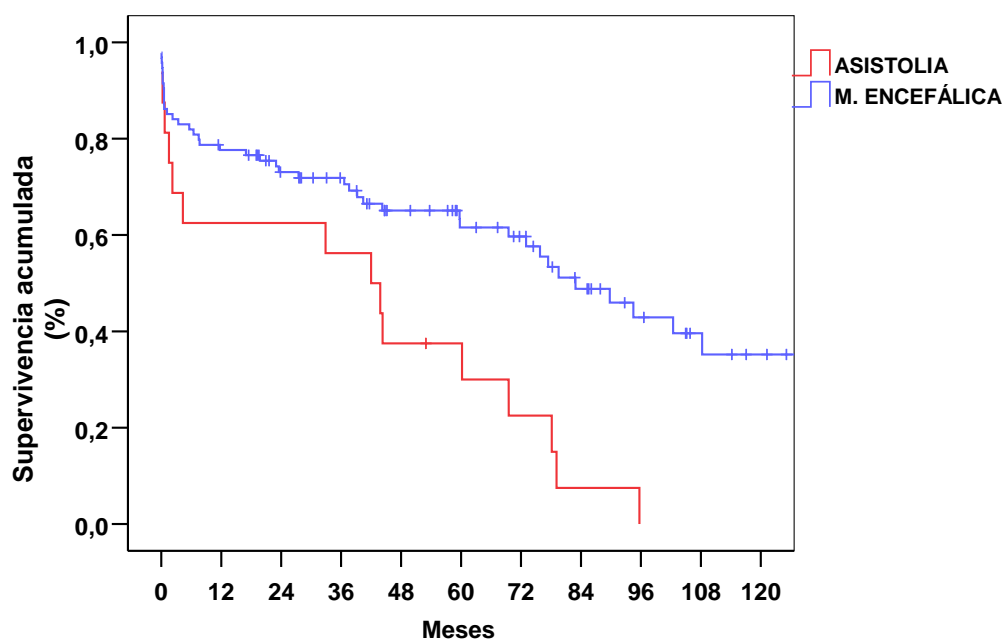


Figura 33. Curva de supervivencia global de los pacientes con EPOC en ambos grupos.

| EPOC | 3 meses | 1 año | 3 años | 5 años | 10 años | P |
|---------------|---------|-------|--------|--------|---------|------------------|
| ASISTOLIA | 63 | 63 | 38 | 23 | 63 | <0.001 |
| M. ENCEFÁLICA | 78 | 73 | 65 | 60 | 35 | |

Tabla 51. Comparación de supervivencia entre grupos en los pacientes con EPOC

2. MORTALIDAD PRECOZ (3 MESES)

La incidencia de muerte precoz (3 meses) fue de 64 pacientes (19.4%). Por grupos fue de 57 (19.5%) y 7 (18.4%) para DME y DA respectivamente. No hubo diferencias entre los grupos.

A. Causas de muerte precoz:

Las **causas de muerte** precoz en ambos grupos fueron analizadas sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas. Estos resultados se exponen en la tabla 52.

| CAUSAS DE MUERTE PRECOZ* | ASISTOLIA N=7 (%) | M. ENCEFÁLICA N=57(%) | TOTAL MUERTES N=64 (%) |
|-----------------------------|----------------------|--------------------------|---------------------------|
| DPI 3 | 2 (28.6) | 18 (31.6) | 20 (31.2) |
| INFECCIOSA | 1 (14.3) | 13 (22.8) | 14 (21.9) |
| FALLO MULTIORGÁNICO | 1 (14.3) | 3 (5.3) | 4 (6.3) |
| CARDIACA | 0 (0) | 4 (7.0) | 4 (6.3) |
| COMPLICACIÓN QUIRÚRGICA | 0 (0) | 4 (7.0) | 4 (6.3) |
| DIGESTIVA | 1 (14.3) | 2 (3.5) | 3 (4.7) |
| COMPLICACIÓN PROC. INVASIVO | 1 (14.3) | 2 (3.5) | 3 (4.7) |
| DESCONOCIDA | 0 (0) | 2 (3.5) | 2 (3.1) |
| OTRAS | 1 (14.3) | 9 (15.8) | 10 (15.6) |

(*) No diferencia significativa $p > 0.05$

Tabla 52. Causas de muerte precoz en ambos grupos.

B. Factores pronósticos de mortalidad precoz en ambos grupos

a) Grupo muerte encefálica:

i. Análisis univariante:

En la tabla 53 se muestran los resultados de aquellas variables que fueron evaluadas en el **análisis univariante** para buscar asociación con **mortalidad precoz en DME**.

| FACTOR | Nº DE MUERTOS/TOTAL SI-NO FACTOR (%) | RR (IC 95%) | P |
|-------------------------|--------------------------------------|------------------|------|
| SEXO RECEPTOR MASCULINO | 33 / 179 (18.4) 24 / 113 (21.2) | 0.84 (0.50-1.42) | 0.52 |

| | | | |
|--|------------------------------------|-------------------------|------------------|
| EDAD RECEPTOR >=60 AÑOS | 18 / 85 (21.2) 39 / 207 (18.8) | 1.12 (0.68-1.85) | 0.65 |
| CIRUGÍA PREVIA SI NO | 19 / 71 (26.8) 38 / 221 (17.2) | 1.64 (0.96-2.52) | 0.08 |
| IMC >=25 | 25 / 109 (22.9) 29 / 172 (16.9) | 1.43 (0.84-2.45) | 0.19 |
| HTP SEVERA SI NO | 15 / 34 (44.1) 24 / 258 (16.3) | 3.38 (1.87-6.10) | <0.001 |
| TRASPLANTE EN URGENCIA SI NO | 8 / 28 (28.6) 49 / 264 (18.6) | 1.74 (0.82-3.67) | 0.15 |
| TRASPLANTE EN VM SI NO | 4 / 14 (28.6) 53 / 278 (19.1) | 1.63 (0.60-4.51) | 0.35 |
| TRASPLANTE RECEPTORES CON ASISTENCIA SI NO | 1 / 3 (33.3) 56 / 289 (19.4) | 2.04 (0.28-14.73) | 0.48 |
| TIPO DE TRASPLANTE BIPULMONAR | 39 / 187 (20.9) 18 / 105 (17.1) | 0.78 (0.5-1.36) | 0.38 |
| CIRUGÍA DE BANCO SI NO | 9 / 25 (36.0) 48 / 267 (18.0) | 2.35 (1.15-4.78) | 0.02 |
| CEC SI NO | 29 / 87 (33.3) 28 / 205 (13.7) | 2.89 (1.72-4.86) | <0.001 |
| EDAD DONANTE >=55 AÑOS | 12 / 49 (24.5) 45 / 234 (19.2) | 1.25 (0.66-2.36) | 0.50 |
| RM-DF SI NO | 12 / 52 (23.1) 45 / 240 (18.8) | 1.24 (0.65-2.34) | 0.52 |
| EXVIVO SI NO | 2 / 4 (50.0) 55 / 288 (19.1) | 3.38 (0.82-13.89) | 0.09 |
| REINTUBACIÓN SI NO | 14 / 63 (22.2) 43 / 229 (18.8) | 1.12 (0.61-2.05) | 0.71 |
| TRAQUEOTOMIA SI NO | 26 / 96 (27.1) 31 / 196 (15.8) | 1.66 (0.98-2.79) | 0.06 |
| VM NO INVASIVA SI | 9 / 83 (10.8) | 0.42 (0.21-0.86) | 0.02 |

| | | | |
|--------------------------|-----------------|--------------------------|------------------|
| NO | 48 / 209 (23.0) | | |
| ASISTENCIA EN UCI | | | |
| SI | 9 / 11 (81.8) | 8.59 (4.18-17.66) | <0.001 |
| NO | 48 / 281 (17.1) | | |
| REINTERVENCIÓN | | | |
| SI | 13 / 41 (31.7) | 1.81 (1.07-3.05) | 0.03 |
| NO | 44 / 251 (17.5) | | |
| INFECCIONES PULMONARES | | | |
| SI | 20 / 106 (18.9) | 0.88 (0.51-1.51) | 0.64 |
| NO | 37 / 189 (19.9) | | |
| INSUF. RENAL PO | | | |
| SI | 14 / 26 (53.8) | 4.04 (2.20-7.40) | <0.001 |
| NO | 43 / 266 (16.2) | | |
| DPI 3 | | | |
| SI | 32 / 70 (45.7) | 5.11 (3.02-8.64) | <0.001 |
| NO | 25 / 222 (11.3) | | |

IMC (Índice de masa corporal), HTP (Hipertensión pulmonar), DPI (Disfunción precoz del Injerto), RM-DF (Relación receptor masculino – donante femenino), VM (Ventilación mecánica), UCI (Unidad de cuidados intensivos), PO (Postoperatoria), DPI (Disfunción primaria del injerto)

Tabla 53. Análisis univariante de la mortalidad precoz (3 meses) en el grupo de muerte encefálica.

ii. *Análisis multivariante:*

En el **análisis multivariante de la mortalidad precoz en DME** se incluyeron todos los factores que mostraron asociación con dicha mortalidad tras el análisis univariante. La ventilación mecánica no invasiva resultó un factor protector de muerte precoz. Los resultados estadísticamente significativos se presentan en la Tabla 54.

| FACTOR | Hazard Ratio (HR) | IC 95% | P |
|-------------------------------|-------------------|------------------|------------------|
| CEC (Si/No) | 1.84 | 1.03-3.26 | 0.03 |
| DPI 3 (Si/No) | 4.14 | 2.30-7.48 | <0.001 |
| VM No Invasiva (No/Si) | 0.34 | 0.17-0.71 | 0.004 |

CEC (Circulación extracorpórea), DPI (Disfunción precoz del Injerto), VM (Ventilación mecánica)

Tabla 54. Análisis multivariante de la mortalidad precoz (3 meses) en el grupo de muerte encefálica.

b) Grupo asistolia:

i. Análisis univariante:

En la tabla 55 se muestran los resultados de aquellas variables que fueron evaluadas en el **análisis univariante** para buscar asociación con **mortalidad precoz en DA**.

| FACTOR | Nº DE MUERTOS/TOTAL SI-NO FACTOR (%) | RR (IC 95%) | P |
|--|--------------------------------------|--------------------------|-------------|
| SEXO RECEPTOR MASCULINO | 6 / 32 (18.8) 1 / 6 (16.7) | 1.12 (0.16-7.75) | 0.90 |
| EDAD RECEPTOR >=60 AÑOS | 1 / 7 (14.3) 6 / 31 (19.4) | 0.74 (0.10-5.21) | 0.75 |
| CIRUGÍA PREVIA SI NO | 1 / 5 (20.0) 6 / 33 (18.2) | 1.10 (0.11-7.35) | 1.00 |
| IMC >=25 | 3 / 15 (20.0) 4 / 22 (18.2) | 1.10 (0.29-4.22) | 1.00 |
| HTP SEVERA SI NO | 2 / 5 (40.0) 5 / 33 (15.2) | 2.64 (0.69-10.10) | 0.22 |
| TRASPLANTE EN URGENCIA SI NO | 0 / 1 (0.0) 7 / 37 (18.9) | NO CALCULABLE | 1.00 |
| TRASPLANTE EN VM SI NO | 0 / 1 (0.0) 7 / 37 (18.9) | NO CALCULABLE | 1.00 |
| TRASPLANTE RECEPTORES CON ASISTENCIA SI NO | 0 / 0 (0.0) 7 / 38 (18.4) | NO CALCULABLE | |
| TIPO DE TRASPLANTE UNIPULMONAR | 0 / 10 (0.0) 7 / 28 (25.0) | NO CALCULABLE | 0.08 |
| BANCO SI NO | 1 / 5 (20.0) 6 / 33 (18.2) | 1.10 (0.16-7.33) | 1.00 |
| CEC SI NO | 5 / 12 (41.7) 2 / 26 (7.7) | 5.42 (1.22-24.04) | 0.02 |
| EDAD DONANTE >=55 AÑOS | 0 / 2 (0.0) 7 / 30 (23.3) | NO CALCULABLE | 1.00 |

| | | | |
|------------------------|---------------|--------------------------|-------------|
| EXVIVO | | | |
| SI | 2 / 8 (25.0) | 1.50 (0.35-6.35) | 0.59 |
| NO | 5 / 30 (16.7) | | |
| REINTUBACIÓN | | | |
| SI | 3 / 9 (33.3) | 2.41 (0.66-8.84) | 0.32 |
| NO | 4 / 29 (13.8) | | |
| TRAQUEOTOMIA | | | |
| SI | 4 / 15 (26.7) | 2.04 (0.53-7.87) | 0.40 |
| NO | 3 / 23 (13.0) | | |
| VM NO INVASIVA | | | |
| SI | 2 / 11 (18.2) | 0.98 (0.22-4.32) | 0.98 |
| NO | 5 / 27 (18.5) | | |
| ASISTENCIA EN UCI | | | |
| SI | 1 / 2 (50.0) | 3.00 (0.63-14.37) | 0.34 |
| NO | 6 / 36 (16.7) | | |
| REINTERVENCIÓN | | | |
| SI | 2 / 8 (25.0) | 1.50 (0.35-6.35) | 0.59 |
| NO | 5 / 30 (16.7) | | |
| INFECCIONES PULMONARES | | | |
| SI | 4 / 17 (23.5) | 1.65 (0.43-6.37) | 0.68 |
| NO | 3 / 21 (14.3) | | |
| INSUF. RENAL PO | | | |
| SI | 3 / 4 (75.0) | 6.37 (2.16-18.78) | 0.02 |
| NO | 4 / 34 (11.8) | | |
| DPI 3 | | | |
| SI | 4 / 13 (30.8) | 2.56 (0.67-9.80) | 0.20 |
| NO | 3 / 25 (12.0) | | |

IMC (Índice de masa corporal), HTP (Hipertensión pulmonar), DPI (Disfunción precoz del Injerto), VM (Ventilación mecánica), RM-DF (Relación receptor masculino – donante femenino), UCI (Unidad de cuidados intensivos), PO (Postoperatoria), DPI (Disfunción primaria del injerto)

Tabla 55. Análisis univariante de la mortalidad precoz (3 meses) en el grupo de asistolia.

ii. Análisis multivariante:

En el **análisis multivariante de la mortalidad precoz en DA** se incluyeron todos los factores que mostraron asociación con dicha mortalidad tras el análisis univariante. Los resultados se presentan en la Tabla 56.

| FACTOR | Hazard Ratio (HR) | IC 95% | P |
|---------------------|-------------------|------------|------|
| CEC | 4.64 | 0.85-25.34 | 0.08 |
| Insuficiencia Renal | 4.58 | 0.97-21.67 | 0.05 |

CEC (Circulación extracorpórea)

Tabla 56. Análisis multivariante de la mortalidad precoz (3 meses) en el grupo de asistolia

C. Comparación ajustada entre grupos:

Al realizar la comparación ajustada entre ambos grupos, no se encontró diferencias significativas para la mortalidad precoz. Tabla 57.

| Tabla 57. Asociación entre tipo de donante ¹ y mortalidad precoz | | |
|---|--------|---------------|
| Mortalidad Precoz | | |
| Modelo 1 | HR | 0.97 |
| | IC 95% | (0,44 – 2.14) |
| Modelo 2 | HR | 0.86 |
| | IC 95% | (0.36- 2,05) |
| ¹ Tipos de donante comparando mortalidad precoz en grupo asistolia vs. mortalidad precoz en grupo de muerte encefálica. | | |
| Modelo 1: Ajustado por edad y sexo | | |
| Modelo 2: Modelo 1 ajustado adicionalmente por RM-DF, donante mayor de 55 años, IMC>=25, insuf. renal postoperatoria, CEC, HTP severa, DPI 3, diagnóstico del receptor, cirugía de banco, necesidad de asistencia de soporte, ventilación mecánica no invasiva, necesidad de reintervención y rechazo agudo. | | |

DISCUSIÓN

Como se comentó antes, España es un referente mundial en materia de donación y trasplante, gracias al modelo de la ONT [6]. A pesar de esto, los pulmones continúan siendo un órgano escaso, debido al aumento de indicaciones de trasplante pulmonar [9].

Por tanto, la lista de espera se incrementa año tras año, en números globales, a pesar de que el número de trasplantes realizados cada año es superior [165]. Esto explica por qué, aunque, desde el inicio de la actividad trasplantadora ha habido un continuo desarrollo e incremento de la misma, el trasplante pulmonar en España es todavía, en cifras globales, insuficiente para las necesidades de la población [8, 9, 165].

Por otra parte, el número de donantes en muerte encefálica se ha visto reducido en los últimos años, gracias al mejor y más agresivo manejo de la patología traumática encefálica o cerebrovascular en las unidades de cuidados intensivos y la más precoz y mejor asistencia, por el desarrollo de los servicios de emergencia extrahospitalaria [229].

Entre las diversas estrategias ideadas para hacer frente a esta situación, se desarrollaron programas de trasplante para obtener órganos de los llamados donantes marginales, donde destacan los donantes en asistolia, cuyos informes previos muestran resultados por lo menos iguales en cuanto a supervivencia, que los obtenidos en muerte encefálica [176, 212, 229, 230].

Sobre los donantes en asistolia no controlada, nuestra serie engloba la totalidad de ellos en el periodo comprendido desde enero del 2002 hasta diciembre de 2012. A pesar de esto, una de las principales limitaciones del estudio es el pequeño tamaño muestral analizado ya que se trata de una pequeña cohorte clínica. El reducido tamaño muestral puede llevar a una pérdida de potencia estadística, de precisión en las estimaciones analizadas y capacidad de generalización de los resultados, por lo tanto, realizamos ajustes estadísticos para las comparaciones de los objetivos específicos del estudio. Pensamos que, a pesar de este reducido tamaño, debido a que no existen en la actualidad muchas publicaciones al respecto y siendo nuestra serie la más grande, los resultados del presente estudio nos ayudarán a comparar y conocer los resultados a corto y largo plazo del trasplante pulmonar realizado con donantes en asistolia no controlada en comparación con los realizados con donantes en muerte encefálica.

Para una mejor comprensión del estudio, seguiremos en la discusión el esquema presentado en los resultados, destacando aquellos más importantes y haciendo especial énfasis en DPI 3, CLAD, mortalidad global y precoz.

I. CARACTERÍSTICAS DE LOS RECEPTORES:

La mediana de edad de nuestros receptores (49.3 y 48.5 años en DA y DME, respectivamente) es similar a las descritas en registros nacionales (ONT) y en los estudios con donantes controlados tras la muerte cardiaca, y ligeramente menor a la descrita en el registro internacional (ISHLT) [23, 165, 206, 231].

La única diferencia encontrada en las características de los receptores fue la presencia de un mayor porcentaje de varones en el grupo de asistolia (84.2 % frente a 61.3% en DME). Este factor por sí sólo no ha mostrado influir en el riesgo de disfunción ni mortalidad en ninguno de los estudios publicados [176, 232, 233].

En cuanto al diagnóstico del receptor, a pesar de no haber diferencias significativas, en el grupo de DA la incidencia de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica fue superior (42.1% vs 32.2%) y los receptores de DME exhibieron un mayor porcentaje de pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (34.2% vs 21.1%). Si observamos los datos de la ISHLT, podemos ver como esto coincide con nuestras cifras aunque con leves variaciones [23]. Lo mismo ocurre al revisar en el ámbito nacional las series descritas en tesis doctorales previamente presentadas por los grupos de Marqués de Valdecilla en Santander y Vall D'Hebrón en Barcelona [234, 235]. Aunque, en los últimos años, con la aplicación del Lung Allocation Score (LAS), la FPI se ha convertido en el primera indicación en los pacientes en lista de espera en los Estados Unidos [28], en el registro internacional de trasplante pulmonar actualizado al año 2014, continúa en segundo lugar, tras la EPOC, como indicación de TXP [23, 29].

Un porcentaje importante de receptores tuvo algún grado de hipertensión pulmonar secundaria (DA 39.6% vs DME 37.3%). Sin embargo, sólo el 13.2% DA y el 11.6% DME tuvieron HTP severa.

II. CARACTERÍSTICAS DE LOS DONANTES

Debemos destacar como datos epidemiológicos importantes entre nuestros donantes a corazón parado y los de muerte encefálica, que la media de edad fue similar (DA 41.9 años vs DME 41.4 años) a pesar a que el perfil de los donantes, tanto en muerte encefálica como donantes en asistolia, ha cambiado a lo largo de los años en España y en el mundo [5, 9, 23, 165]. Si antes predominaba el donante joven con traumatismo (52% en 1992) debido a los accidentes de tráfico, ahora lo hacen los donantes que fallecen por accidentes cerebrovasculares (68% en 2014); perteneciendo estos donantes en muerte encefálica a una población mayor, donde predomina dicha patología [165].

Asimismo, los donantes varones predominan en ambos grupos, aunque el porcentaje es mucho mayor en el grupo de donantes en asistolia (97.4% vs 61.5%), esto se explica por la causa de muerte y el perfil del donante. En los DA la principal causa de muerte es la muerte

súbita de origen cardiaco (89.5%), cuyo paciente tipo es el varón de mediana edad [236, 237], mientras que en los DME es la hemorragia cerebral (64.4%) [165, 237].

III. CARACTERÍSTICAS DEL TRASPLANTE

La relación receptor masculino/donante femenino (RM-DF) mostró una diferencia significativa entre los grupos (17.8% de los DME, y en ningún caso de DA). Esto se explica porque sólo un donante en Asistolia fue de sexo femenino y el receptor también lo fue. En las comparaciones se ajustaron los resultados, teniendo en cuenta esta variable [238].

En nuestro centro se realizan predominantemente trasplantes bipulmonares (73.7% DME vs 64% DA). Esto es similar a nivel mundial, pues con el paso del tiempo se ha incrementado el número de trasplantes bipulmonares (Figura 34), ya que ofrecen mayor calidad de vida y mejor supervivencia a largo plazo [26, 40-43].

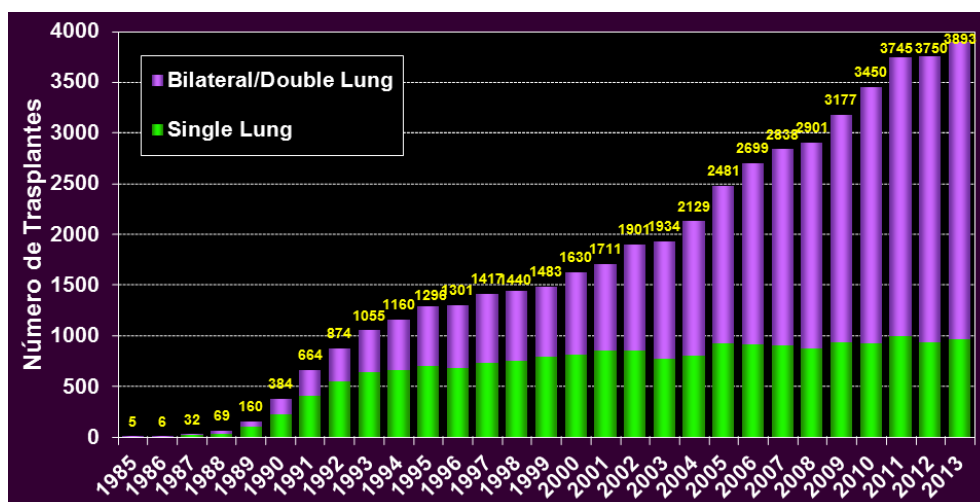


Figura 34. Trasplante de pulmón por año y tipo. (ISHLT. Tomado con permiso de referencia 242)

La circulación extracorpórea fue requerida en 31.6% DA y en 29.8% DME, siendo la hipertensión pulmonar secundaria la principal indicación para la entrada en la misma. Este porcentaje es similar al descrito en algunas series de donantes en asistolia controlada [203, 206] y muerte encefálica [176, 239, 240], aunque éstas varían entre 10 y un 30% [229, 234].

La evaluación pulmonar Ex vivo fue realizada en 21.1% DA y 1.4% DME ($p < 0.001$). Esta diferencia se explica porque la valoración Ex vivo comenzó a utilizarse en nuestro centro en diciembre del 2009. Además, inicialmente, la evaluación Ex vivo se enfocó en los donantes en asistolia, siendo utilizada luego en los donantes marginales de muerte encefálica. En principio esto sería un factor que garantizaría de alguna forma una valoración más exhaustiva de este tipo de injertos, lo cual se debería traducir en una menor incidencia de DPI3. [161].

IV. COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS

1. Disfunción primaria del injerto:

A. Incidencia:

La incidencia de DPI 3 en DA y DME fue de 34.2 % y 24 % respectivamente (NS). Estos resultados muestran una incidencia menor a la reportada previamente por Gómez de Antonio [212] en el año 2012 para la serie de donantes en asistolia (38%), y por Marcos R. [176] en el 2009, para la de donantes en muerte encefálica (25.6%) en nuestro centro. Esto se puede explicar por los avances tanto en la prevención como en el manejo de esta patología.

Si analizamos los resultados obtenidos en otros centros con donantes en asistolia, podemos observar una incidencia ligeramente menor al 38% de DPI 3 reportada por el grupo de Saint Louis en el 2009, sobre una serie de 11 trasplantes con donantes en asistolia controlada (DAC), que representó uno de los pocos reportes negativos hasta la fecha sobre este tipo de donantes [241].

Asimismo, nuestra incidencia es superior a la publicada por Levvey y cols. [242], quienes reportaron un 8.5% de DPI 3 en una serie de 72 trasplantes en asistolia controlada y la descrita por Cypel y cols. [203] con 10% en 10 trasplantes con donantes del mismo tipo.

B. Factores pronósticos:

En el grupo de muerte encefálica se identificaron como factores de riesgo independientes para el desarrollo de DPI 3 a la circulación extracorpórea [HR 3.43, IC 95% (1.95-6.10)] y al donante mayor de 55 años [HR 2.19, IC 95% (1.14-4.52)].

El papel de la CEC como factor independiente o contribuyente a la DPI se mantiene en discusión, aunque cada vez más estudios la catalogan como un factor de riesgo de desarrollo de DPI [99, 100, 232]. La CEC asocia, como efectos perjudiciales, una mayor respuesta inflamatoria y el aumento de los requerimientos transfusionales, sin embargo, también posee un posible efecto inmunosupresor y permite evitar la hiperperfusión del primer injerto, lo cual podría disminuir el riesgo de disfunción [64].

Liu y cols. realizaron una revisión y meta-análisis sobre los factores de riesgo para DPI tras el trasplante pulmonar [232]. Encontraron 11 estudios que evaluaron el efecto de la CEC sobre DPI. En ellos, la DPI se presentó en 263 de 813 pacientes (32.3%) que precisaron CEC, versus 490 de 1984 pacientes (24.7%) que no la precisaron. El análisis agrupado de estos estudios mostró un riesgo incrementado de DPI en aquellos pacientes que precisaron CEC [HR 2.29, IC 95% (1.43-3.65)].

Por otra parte algunos reportes no consiguieron encontrar una asociación estadísticamente significativa o ésta desaparecía tras el análisis multivariante [57, 77, 84, 94]. En los últimos tiempos, publicaciones de grupos importantes, como los de Viena, Toronto y Hannover, confirman la superioridad del ECMO frente a la CEC en cuanto a supervivencia y tasa de complicaciones (sangrado, DPI, necesidad de reintervención) tras su uso en el trasplante pulmonar [99-101, 112].

Diversos estudios han mostrado la asociación entre los donantes mayores de 45-55 años y el desarrollo de DPI [64, 77-81], lo cual apoya nuestros resultados.

Christie y cols. de la Universidad de Pensilvania, realizaron un estudio de cohorte de 255 procedimientos de trasplante de pulmón consecutivos entre octubre de 1991 y julio del 2000 [78]. Encontraron que la edad del donante <21 años (HR ajustado, 4,06; IC del 95%, 1,34 a la 12,3, $p = 0,013$) y > 45 años (HR ajustada, 6,79; IC del 95%, 1,61 a la 28,5; $p = 0,009$) fueron factores independientes asociados al desarrollo de DPI.

De la misma forma, Whitson y cols. encontraron una asociación entre la edad del donante > 50 años (HR ajustado, 1,03; IC del 95%, 01/01 a 01/05; $p = 0,006$) y la presencia de DPI en el postoperatorio del trasplante pulmonar tras analizar los datos de 402 trasplantes consecutivos realizados entre 1992 y 2004 [64].

Baldwin y cols. llevaron a cabo un estudio de cohortes sobre 8860 trasplantes pulmonares de la base de datos de la red de extracciones y trasplante de órganos de Estados Unidos [80]. Encontraron que los receptores de pulmones provenientes de donantes entre los 55 y 64 años tenían un riesgo incrementado en un 27% marginalmente significativo de desarrollar DPI 3, al compararlo en modelos ajustados con el grupo de donantes entre los 30-54 años (RR 1.27, IC 95% 0.99-1.63).

En el grupo de Asistolia, ninguna variable se asoció de forma estadísticamente significativa al desarrollo de DPI 3.

C. Comparación ajustada por grupos

Tanto el análisis comparativo entre grupos no ajustado, como el ajustado por aquellos factores identificados como pronósticos de DPI 3 en nuestra serie y aquellos descritos en la literatura, mostraron que no hay asociación entre el tipo de donante y el desarrollo de DPI 3 [HR 1.29, IC 95% (0.63-2.66)].

Consideramos que, aunque no existan diferencias estadísticamente significativas, se objetiva un mayor porcentaje de DPI 3 en DA, y probablemente no encontremos significación por el tamaño de la muestra de dicho grupo.

Como se describió en diversos trabajos, como los de Von Wichert [181], Hall [182], De Leyn [183] e Egan [185], existen diversos procesos celulares y moleculares que subyacen a la asistolia (isquemia caliente, muerte celular, etc.) y que pueden impactar en

la aparición posterior de DPI3, lo que podría explicar el mayor porcentaje en este grupo [69, 70].

Por otro lado, en los trabajos que comparan donantes en asistolia controlada y muerte encefálica (tabla 59), no se encuentran diferencias significativas entre el desarrollo de DPI y el tipo de donante, probablemente porque los donantes controlados se asemejan más a los donantes en muerte encefálica, que los de asistolia no controlada [205, 243-246].

| Autor/Grupo/Periodo | N DA controlado / DME | DPI DA controlado vs DME P |
|--|--------------------------|----------------------------------|
| De Oliveira y cols / Wisconsin / 1993-2009 | 18 / 406 | NS |
| Zych y cols / Londres / 2007-2011 | 26 / 131 | NS |
| Mason y cols / Cleveland / 2004-2011 | 32 / 573 | NS |
| De Vleeschauwer y cols / Lovaina / 2007-2010 | 21 / 154 | NS |
| Van de Wauver y cols / Groningen / 2005-2009 | 35 / 77 | NS |

* DA (Donante en asistolia), DME (Donante en muerte encefálica), DPI (Disfunción primaria del injerto)

Tabla 59. Estudios comparativos entre donantes en asistolia controlada y donantes en muerte encefálica evaluando DPI.

2. Rechazo agudo:

Tanto la incidencia de rechazo agudo en ambos grupos (39.5 % del grupo DA y en 39.4 % de DME), como el tipo de rechazo más frecuente (A2 o leve), se encuentran dentro de los rangos que se reflejan en la literatura revisada [26, 123, 229, 247].

Consideramos que la asociación entre factores dependientes del receptor, donante y el trasplante en sí, con el desarrollo de rechazo agudo debe valorarse en futuros trabajos.

3. Infecciones pulmonares:

La incidencia de infecciones pulmonares para nuestra serie fue similar a la registrada en la literatura, siendo el tipo más frecuente en ambos grupos la bacteriana (26.3% DA y 31.5% DME) [248, 249].

Se observó una mayor presencia de infecciones fúngicas en el grupo de Asistolia (13.2%) en relación al grupo de muerte encefálica (3.1%), sin embargo, en el análisis estadístico, esta diferencia no fue significativa. No hemos encontrado en la literatura algún reporte sobre donación en asistolia (controlada o no controlada) que haga hincapié en las infecciones fúngicas. Por lo tanto, consideramos que la realización de un estudio futuro estructurado podrá resolver esta interrogante.

4. Complicaciones de las anastomosis:

No hubo diferencias significativas entre los grupos en cuanto a la incidencia de complicaciones en las anastomosis en general. Al analizar las anastomosis bronquiales por separado, el resultado fue el mismo. Por lo tanto, no encontramos una incidencia incrementada de problemas en la cicatrización de la anastomosis bronquial al contrario de reportes previos [208, 250]. El uso de mejores soluciones de preservación, la perfusión retrógrada y las mejoras en la técnica quirúrgica dejando los extremos bronquiales lo más cortos posibles, han contribuido a estos resultados.

5. Parálisis diafragmática:

La incidencia reportada de parálisis diafragmática tras el trasplante pulmonar varía entre el 3-9% en series retrospectivas[221, 251, 252], siendo inferior a la encontrada en nuestra serie. La patogénesis de la parálisis diafragmática incluye desde la lesión mecánica del nervio frénico por la retracción para la preparación del hilio pulmonar, la apertura del pericardio, la disección mediastínica y la lesión por hipotermia relacionada con mantener el injerto frío en la cavidad torácica hasta el momento de la reperfusión [253]. La posible explicación de esta mayor incidencia en nuestra serie podría deberse, desde nuestro punto de vista, a alguno de los factores técnicos descritos, siendo por tanto potencialmente modificable.

V. COMPLICACIONES TARDIAS:

1. Disfunción crónica del injerto (CLAD):

La probabilidad libre de CLAD a los 5 años en la serie de asistolia no controlada fue muy similar al reporte previo, publicado por Gómez de Antonio en el 2012 [212]. En el caso del grupo DME también es similar a la reportada por el registro internacional [30].

Al realizar la comparación entre grupos, tanto el análisis no ajustado, como el ajustado por aquellos factores pronósticos de CLAD descritos en la literatura, mostraron que no hay asociación entre el tipo de donante y el desarrollo de CLAD [HR 1.19, IC 95% (0.61-2.32)].

Como hemos comentado antes, no existe ningún estudio comparativo previo entre donantes en asistolia no controlada y donantes en muerte encefálica, sin embargo, si existen reportes previos donde se realiza la comparación con donantes en asistolia controlada y se valora el CLAD.

Sólo el trabajo publicado por Van de Wauwer y cols. del grupo de Groningen encontró diferencias significativas a favor de DAC (0% vs 15%, p=0.04) en la incidencia de CLAD a 1 año del trasplante [246]. La cohorte de DAC comprendía 35 pacientes y la de DME 77. No se encontraron diferencias en la incidencia de CLAD a 3 y 5 años. Una posible explicación de estos resultados, según la hipótesis de los autores, es el menor daño pulmonar secundario a la respuesta inflamatoria desencadenada por la muerte encefálica, no presente en los DAC.

Todos los reportes restantes no encuentran diferencias en la probabilidad libre de CLAD entre los DAC y DME [205, 243-246, 254].

Estos trabajos se resumen en la tabla 60.

| Autor/Grupo/Periodo | N DAC / DME | CLAD en DAC Años: % | CLAD DAC vs DME P |
|---|----------------|---|-------------------------|
| De Oliveira y cols / Wisconsin / 1993-2009 | 18 / 406 | 1, 3 y 5 años: 19.6, 19.6 y 27.7% | 0.59 |
| Zych y cols / Londres / 2007-2011 | 26 / 131 | 2, 3 y 4 años: 17.1, 17.1% | NS |
| Mason y cols / Cleveland / 2004-2011 | 32 / 573 | 2 y 3 años: 16% | NS |
| De Vleeschauer y cols / Lovaina / 2007-2010 | 21 / 154 | 1 año: 14% | NS |
| Van de Wauwer y cols / Groningen / 2005-2009 | 35 / 77 | 1 y 2 años: 0 y 13% | 0.04 a 1 año |

Tabla 60. Estudios comparativos entre donantes en asistolia controlada y donantes en muerte encefálica evaluando CLAD.

2. Malignidad:

No hemos encontrado en la literatura un estudio comparativo del desarrollo de algún tipo de enfermedad maligna en los receptores de órganos procedentes en asistolia, tanto

controlada como no controlada. Sin embargo, nuestros resultados sobre la probabilidad libre de tumor y a los tipos de malignidad más frecuentes se asemejan a los descritos por el ISHLT (figura 35) y la literatura revisada [26, 255-257].

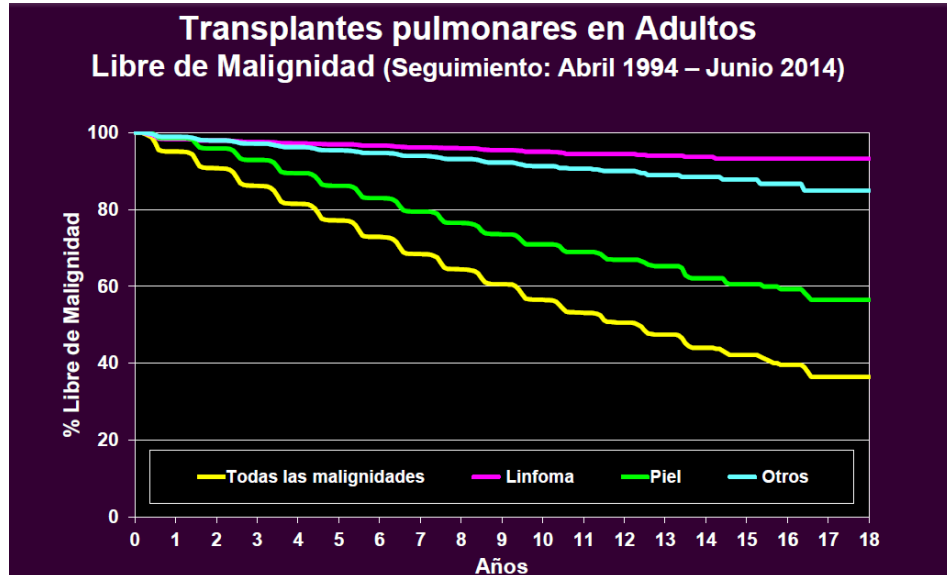


Figura 35. Probabilidad libre de malignidad tras el trasplante de pulmón en adultos de acuerdo al ISHLT. (Tomado con permiso de referencia 26)

VI. MORTALIDAD

Las causas de mortalidad global (Infecciones, CLAD, malignidad y DPI 3) y precoz (DPI 3, Infecciones) más frecuentes en ambos grupos, fueron similares a las descritas en los diferentes reportes del Registro internacional, ONT y publicaciones revisadas [7, 12, 26, 258].

1. Mortalidad global

A. Factores pronósticos de muerte global:

El análisis multivariante del grupo DME identificó al *índice de masa corporal > de 25* (HR 1.48, IC 95%: 1.01-2.17), la *DPI 3* (HR 2.16, IC 95%: 1.42-3.30), la *relación RM-DF* (HR 1.62, IC 95%: 1.08-2.44), la *insuficiencia renal postoperatoria* (HR 2.55, IC 95%: 1.50-4.36), y el *diagnóstico del receptor (EPOC, FPI y otras vs. enfermedades supurativas)*, como factores de riesgo independientes de muerte global.

Asimismo, en el grupo DA, la *insuficiencia renal postoperatoria* (HR 6.95, IC 95%: 1.66-29.14) y el *diagnóstico del receptor (EPOC y FPI vs. enfermedades supurativas)*, resultaron factores de riesgo independientes tras el análisis multivariante.

El *índice de masa corporal* ha mostrado influir en la mortalidad, principalmente precoz, de los trasplantes pulmonares [176]. Mientras que en el registro internacional (ISHLT) el riesgo de mortalidad en el primer año aumenta por encima de 1 a partir de valores de IMC superiores a 23 Kg/m² [83], en los reportes de Madill [93] y Sekine [94], la obesidad (definida por un IMC > a 27 y 25 Kg/m², respectivamente) asocia un aumento del riesgo de mortalidad precoz (a los 90 días en el primero de los reportes, y a los 30 días, en el segundo). Asimismo, Benden y cols. reportaron que, en niños, no sólo el IMC < 17 Kg/m², sino también el > 25 Kg/m² podrían estar relacionados con una peor supervivencia tras el trasplante [259].

Antes de las guías del ISHLT, publicadas en el 2005, para definir y clasificar a la *DPI*, la falta de consenso provocó resultados dispares al evaluar el efecto de la DPI en la mortalidad [260]. En nuestro estudio consideramos a la *DPI 3*, ya que es la que presenta menor posibilidad de confusión para su diagnóstico, y la que conlleva a su vez, mayores repercusiones en la supervivencia, principalmente a corto plazo [52, 63, 105, 176]. Tras la publicación de las guías del ISHLT, diversos estudios han sido realizados, coincidiendo en su gran mayoría con nuestros resultados [56, 62, 261, 262].

Burton y cols. examinaron 180 trasplantes pulmonares consecutivos y confirmaron una relación entre la severidad de DPI, el empeoramiento de la función pulmonar y el grado histológico de lesión pulmonar. Los autores reportaron peor supervivencia a corto y largo plazo a mayor grado de DPI [62].

Whitson y cols. realizaron una revisión retrospectiva de 374 trasplantes pulmonares valorando la DPI por grados en las primeras 48 horas del postoperatorio. Las tasas de supervivencia fueron de 51% a los 5 años y 11% a los 10 años en aquellos pacientes que presentaron DPI 3 [61].

Asimismo, Christie y cols, consiguieron demostrar, en sus diferentes publicaciones, que la DPI además de aumentar la mortalidad a los 30 días y la hospitalaria, también afectaba de forma significativa el pronóstico a medio y largo plazo, disminuyendo la supervivencia a 1 y 2 años [56, 261, 262].

En la práctica cotidiana, la compatibilidad de género no juega un papel importante a la hora del paramiento de donante y receptor, sin embargo, existen reportes que sugieren un posible efecto en los resultados tras el trasplante [263].

El grupo de Toronto publicó un estudio basado en 9651 trasplantes pulmonares de la base del registro internacional [264]. Reportaron que la combinación de receptor masculino / donante femenino se asociaba a una mayor mortalidad temprana y global (HR 1.52 IC 95%: 1.04-2.20 y HR 1.12 IC 95% 1.01-1.23, respectivamente).

Thabut y cols, realizaron un estudio multicéntrico en Francia, evaluando 785 trasplantes pulmonares. Se observó un impacto negativo similar en la supervivencia global con la relación *RM-DF* [265].

Van Raemdock y cols. obtuvieron resultados similares en una cohorte de 461 trasplantes. Encontraron que la relación *RM-DF* afectaba negativamente la supervivencia a 5 años, sin embargo, la posible explicación aún es especulativa [266]. Se ha sugerido que están envueltos mecanismos inmunológicos, el tamaño de los órganos y la reserva funcional, demandas hormonales y metabólicas, así como factores mecánicos [267-270].

Hay algunos otros pocos estudios unicéntricos con resultados dispares en cuanto a la influencia del paramiento de sexo en la supervivencia del trasplante pulmonar [263, 271, 272].

Nuestros resultados concuerdan con trabajos previos sobre la relación de la *insuficiencia renal aguda postoperatoria* con la mortalidad tras el trasplante pulmonar

Fidalgo y cols. Realizaron un estudio de cohortes para valorar el efecto del daño renal agudo transitorio sobre la morbi-mortalidad tras el trasplante pulmonar [273, 274]. Definieron la cohorte con daño renal agudo transitorio como aquellos pacientes cuyos valores de Creatinina sérica retornaban por debajo del basal dentro de los 7 días tras el trasplante. Concluyeron que el daño renal agudo transitorio se relacionaba con menos complicaciones y mejor supervivencia que el daño renal persistente (HR: 1.44, IC 0.93-2.19, $p=0.09$ vs HR: 1.77, IC 1.08-2.93, $p=0.02$). Asimismo, aquellos pacientes con daño renal persistente tenían un riesgo incrementado de padecer insuficiencia renal crónica (IRC) a largo plazo [273].

Sin embargo, estos resultados difieren de los descritos por Wehbe y cols. Quienes encontraron un riesgo similar de IRC y mortalidad en aquellos pacientes que se recuperaron del cuadro de insuficiencia renal comparado con aquellos en los que persistía (HR: 1.42, IC 1.15-2.05 vs HR: 1.53, IC 1.01-2.00) [275].

Un estudio basado en la severidad del fallo renal agudo para valorar el efecto del mismo en la mortalidad del trasplante pulmonar fue llevado a cabo por Xue y cols [276]. Clasificaron el fallo renal agudo en base a los niveles séricos de creatinina propuestos en la clasificación de la red de fallo renal agudo (AKIN por sus siglas en inglés) [277]. Encontraron que la insuficiencia renal aguda severa (AKIN 3) incrementa el riesgo de mortalidad (HR: 1.48, IC 1.04-2.11, $p=0.04$).

El papel del *diagnóstico del receptor* en la mortalidad tras el trasplante pulmonar ha sido reflejado en diferentes reportes desde mediados de los años 90 [278]. Estos datos y los del ISHLT, sostienen que los pacientes con fibrosis quística tienen menores tasas de mortalidad en comparación con otras enfermedades en fase terminal que llevan al trasplante [23, 26, 278, 279].

En nuestra serie, los enfermos con enfermedades supurativas están constituidos en su gran mayoría por pacientes con FQ, por lo tanto, este grupo de pacientes se tomó como punto de referencia para valorar mortalidad y supervivencia, al ser los que presentaban

los mejores resultados. Esto concuerda con el trabajo de Gómez realizado en nuestro centro, donde mostró que la mortalidad en el postoperatorio del trasplante de las enfermedades supurativas era inferior a la del resto (Enfermedades obstructivas y restrictivas), aunque sólo en el análisis univariante [280].

Asimismo, los diagnósticos de EPOC y FPI fueron identificados como factores de riesgo de mortalidad al compararlos con las enfermedades supurativas.

En el caso de los pacientes con EPOC Se ha observado que presentan junto a los pacientes con FQ, los mejores resultados en cuanto a mortalidad precoz [26]. Esto puede explicarse, por la menor necesidad de entrar en circulación extracorpórea, por lo general, en estos pacientes [25]. Sin embargo, con el tiempo los resultados empeoran, siendo la supervivencia a 10 años similar a los pacientes con fibrosis pulmonar [26]. Una posible explicación está, en que los pacientes con EPOC suelen trasplantarse a mayores edades, y en algunos casos, se realizan trasplantes unilaterales, situaciones que pueden contribuir a esta variación en los resultados con el tiempo [8, 36, 39, 40].

A pesar que los resultados del trasplante pulmonar han mejorado, los pacientes con FPI tiende a encontrarse peor que otros receptores [281]. Aunque no está diseñado para predecir la mortalidad, el LAS se correlaciona con la mortalidad a 90 días y 1 año en los pacientes con FPI. De tal forma que un incremento en el LAS de un punto se correlaciona con un incremento en 2% en la mortalidad a un año [282]. Existen además otros factores predictivos de mortalidad que se encuentran con frecuencia en los pacientes con FPI, como la hipertensión pulmonar, el sobrepeso y la necesidad de ventilación invasiva previa al momento del trasplante [281].

Por lo expuesto nuestros resultados se ven respaldados de acuerdo a los datos y reportes disponibles a la fecha.

B. Supervivencia Global:

La supervivencia para el grupo de Asistolia fue similar al reporte previo de nuestra serie publicado por Gómez de Antonio, que encontró una supervivencia a 1, 3 y 5 años de 68%, 57% y 51%, respectivamente vs 71%, 60% y 51% de nuestros resultados [212].

Nuestros resultados de supervivencia se muestran por debajo de los publicados por el registro internacional (ISHLT) [26] (tanto en DA, como en DME), pero se encuentran dentro de los rangos para reportados por la Organización Nacional de Trasplante para nuestro entorno [7].

Por otro lado, el análisis de la supervivencia global con el método de Kaplan Meier mostró una diferencia significativa ($p=0.048$) entre ambos grupos (figura 29 y tabla 46).

Asimismo, el análisis ajustado entre grupos confirmó esta diferencia en la mortalidad global, mostrando el tipo de donante un HR 1.67, IC 95%: 1.06-2.64. Por lo tanto, el

trasplante con donantes en asistolia no ofrece, en términos de supervivencia global, resultados similares a los de donantes en muerte cerebral.

No existen, como se mencionó antes, estudios comparativos con donantes en asistolia no controlada, pero sí con donantes en asistolia controlada evaluando la supervivencia global.

De Oliveira y cols. reportaron una supervivencia para una cohorte de 18 DAC de 88.1%, 81.9% y 81.9% a 1, 3 y 5 años, respectivamente. Al compararlos con una cohorte de 406 DME, no encontraron diferencias significativas ($p=0.66$) [205].

Zych y cols. del Reino Unido, no hallaron diferencias al comparar la supervivencia a 2, 3 y 4 años entre 26 DAC (81.7%, 81.7% y 81.7%, respectivamente) y 131 DME [243].

El grupo de Cleveland comparó la supervivencia a 1, 2 y 4 años (91%, 91% y 71%, respectivamente) de 32 DAC con 573 DME sin encontrar diferencias entre los mismos.

De la misma forma los estudios de Vleescheuwer y Van de Weuwer, tampoco encontraron diferencias en la supervivencia de DAC vs DME [245, 246].

Sin embargo, los resultados del grupo de Melbourne, liderados por Snell, encontraron una diferencia significativa en la supervivencia global a favor de los 72 pacientes DAC vs 503 de DME ($p=0.04$). La supervivencia al 1 y 5 años fue de 97% y 90% en DAC, respectivamente vs. 90% y 61% en DME.

En cuanto a la comparación de la supervivencia global entre grupos por diagnóstico del receptor, sólo se encontró diferencias en los pacientes con EPOC, ya que mueren más en el grupo de Asistolia ($p<0.001$). Consideramos que esto puede ser debido a la presencia de otros factores de confusión relacionados con mortalidad, presentes en los pacientes con EPOC de la serie de DA.

2. Mortalidad Precoz

Preferimos utilizar el término de mortalidad precoz y definirla como aquella a los 3 meses del trasplante, en vez de mortalidad hospitalaria o a los 30 días, ya que algunos pacientes continúan ingresados tras el primer mes, y algunos de ellos mueren antes de los 3 meses, estando ya de alta. Por lo tanto, consideramos este periodo de tiempo más preciso para analizar los factores relacionados a la mortalidad precoz tras el trasplante pulmonar.

El análisis, tanto ajustado, como no ajustado de la mortalidad precoz (3 meses tras el trasplante) no mostró diferencias significativas entre los grupos.

Estos resultados concuerdan con los descritos por Mason y De Vleeschauwer, quienes no encontraron diferencias en la supervivencia a 30 días (97%) y 6 meses (95%), entre una cohorte de 32 y 21 DAC al compararlos con 573 y 266 DME, respectivamente [208, 245].

La incidencia de muerte precoz, tanto para DA (18.4%) como para DME (19.4%), son similares a reportes previos cuyos porcentajes varían entre 13.4% a 20% en DA y 9.7% a 19% en DME [53, 56, 113, 176, 234, 283].

A. Factores pronósticos de muerte precoz

El análisis multivariante mostró que el uso de *circulación extracorpórea* (HR 1.84, IC: 1.03-3.26, $p=0.03$) y la *DPI 3* (HR 4.14, IC: 2.3-7.48, $p<0.001$) son factores de riesgo independiente de muerte precoz en los DME.

La *CEC* se ha asociado a un mayor riesgo de sangrado intraoperatorio por la necesidad de anticoagulación total con Heparina y a una mayor incidencia de *DPI* debido a la respuesta inflamatoria sistémica [284-286]. Nuestros resultados coinciden con los descritos en otros trabajos sobre la identificación de la *CEC* como factor de riesgo para mortalidad precoz en el trasplante pulmonar [233, 287].

Nagendran y cols. Revisaron las publicaciones relacionadas al uso de *CEC* en el trasplante bipulmonar, encontrando 14 publicaciones relevantes [288]. En 6 de ellas los resultados eran significativamente peores, en 6 no hubo diferencias, y en 2 hubo resultados mixtos que dependían del momento analizado. Concluyen que la *CEC* debe seguir utilizándose cuando se indique clínicamente por una razón específica, por ejemplo, en casos de hipertensión pulmonar o un defecto cardiaco concomitante [288]. Sin embargo, dado que la evidencia para el uso de la *CEC* en todos los casos electivos es relativamente débil, y el hecho de que existen argumentos en la literatura, tanto a favor de su empleo [289], como en contra [286], dependiendo del contexto, cualquiera de los dos sería clínicamente aceptable [288, 290].

En los últimos años, algunas publicaciones, confirman la superioridad del uso de sistemas soporte extracorpóreo (*ECMO*) frente a la *CEC* en cuanto a supervivencia y tasa de complicaciones (sangrado, *DPI*, necesidad de reintervención) tras su uso en el trasplante pulmonar [188-190].

Diversos estudios han descrito a la *DPI* como un factor de riesgo independiente de mortalidad en los trasplantes pulmonares [52, 63, 76, 103, 105]. En nuestro estudio consideramos a la *DPI 3*, ya que es la que presenta menor posibilidad de confusión para su diagnóstico, y la que conlleva a su vez, mayores repercusiones en la supervivencia a corto plazo [52, 63, 105, 176].

Según los resultados de nuestro trabajo, podemos concluir que la *DPI 3* aumenta de forma significativa el riesgo de mortalidad precoz y global. Al revisar otros estudios, se refleja también que la *DPI* grado 3 asocia una mayor mortalidad, especialmente en los primeros 30 días del postoperatorio. Christie refirió una mortalidad, en los primeros 30 días, del 36.4% en los pacientes con *DPI 3* presente a las 72 horas del postoperatorio, frente al 11.7% del grado 2, al 6.3% del grado 1 y al 3.5% del grado 0 [56]. Por otra parte, Prekker, que analizó la mortalidad en los primeros 90 días del trasplante, mostró que la

mortalidad del grado 3, presente en las primeras 48 horas del postoperatorio, fue superior a la de los grados 1 y 2 (17%, 10% y 8 %, respectivamente) [63]. Por último, Whitson, en sus dos publicaciones, presentó una mortalidad entre el 16 y 17% en el grupo con DPI 3 en las primeras 48 horas, frente a menos del 9.5% en los grados 1 y 2, considerando que la presencia de DPI grado 3 aumentaba en 1.8 veces el riesgo de fallecimiento [61, 64].

La *ventilación mecánica no invasiva (VMNI)* resultó un factor protector (HR: 0.34, IC: 0.17-0.71, $p=0.004$) de mortalidad precoz en los pacientes DME.

Estos resultados concuerdan con lo descrito por Rocco y cols., quienes evaluaron el efecto de la VMNI en 21 pacientes (18 con fibrosis quística) que desarrollaron un fallo respiratorio agudo tras un trasplante pulmonar bilateral [291]. Concluyeron que la VMNI era bien tolerada y evitó la intubación en una gran mayoría de los pacientes (86%). Asimismo, aquellos pacientes que respondían al tratamiento con VMNI presentaban menos complicaciones y una baja mortalidad en unidad de cuidados intensivos [291].

Antonelli y cols. Compararon el tratamiento con VMNI versus el tratamiento estándar (intubación endotraqueal) en pacientes sometidos a un trasplante de órganos sólidos que presentaron un fallo respiratorio agudo hipoxémico [292]. Hubo un total de 40 pacientes, siendo randomizados en dos grupos de 20. En la primera hora, 14 (70%) de los pacientes con VMNI mejoraron su relación PaO₂/FiO₂, comparado con 5 (25%) de los pacientes del grupo control. Asimismo, la VMNI se asoció a una reducción de la necesidad de intubación endotraqueal (20% vs 70%, $p=0.002$) y al desarrollo de complicaciones letales (20% vs 50%, $p=0.05$). La mortalidad postoperatoria fue menor en el grupo con VMNI (20% vs 50%, $p=0.05$).

Berk y cols. También han descrito el efecto benéfico de la VMNI para el tratamiento de la parálisis diafragmática, reduciendo la necesidad de ventilación mecánica invasiva y la estancia y readmisión en UCI de estos pacientes [293].

En el caso de los DA, la *insuficiencia renal aguda postoperatoria* (HR: 4.58, IC 0.97-21.67, $p=0.05$) fue identificada como factor de riesgo marginal para muerte precoz.

Estos resultados concuerdan con trabajos previos sobre la relación de la insuficiencia renal aguda tras el trasplante, algunos de los cuales fueron ya comentados en el apartado de mortalidad global.

Destacamos sin embargo el trabajo de Hennessy y cols. quienes evaluaron el efecto de la Hemodiálisis tras el trasplante pulmonar, concluyendo que había una diferencia altamente significativa en la mortalidad a 30 días en aquellos pacientes que requerían hemodiálisis vs aquellos que no (63% vs 0%, $p<0.001$) [294].

CONCLUSIONES

1. Los pulmones procedentes de donantes en asistolia no controlada ofrecen unos resultados similares a los de donantes en muerte encefálica en cuanto a disfunción precoz del injerto y supervivencia precoz, pero no en cuanto a supervivencia global.
2. Los pulmones procedentes de donantes en asistolia no controlada ofrecen, asimismo, resultados similares a los de donantes en muerte encefálica en cuanto al desarrollo de disfunción crónica del injerto.
3. Los factores de riesgo independientes identificados para el desarrollo de disfunción precoz del injerto en el grupo de donantes en muerte encefálica fueron la circulación extracorpórea y los donantes mayores de 55 años. En el grupo de donantes en asistolia no se identificó ninguno.
4. Los factores de riesgo de mortalidad global identificados en el grupo de trasplantes de donantes en muerte encefálica fueron el índice de masa corporal $>$ de 25 Kg/m^2 , la disfunción precoz del injerto grado 3, la relación receptor masculino – donante femenino, la insuficiencia renal postoperatoria y el diagnóstico del receptor (EPOC, FPI y otras vs. enfermedades supurativas). Asimismo, en el grupo de donantes en asistolia no controlada, la insuficiencia renal postoperatoria y el diagnóstico del receptor (EPOC y FPI vs. enfermedades supurativas), resultaron factores de riesgo independientes tras el análisis multivariante.
5. Los factores de riesgo identificados para mortalidad precoz en el grupo de trasplantes de donantes en muerte encefálica fueron la circulación extracorpórea y la disfunción precoz del injerto grado 3. Asimismo, se identificó a la ventilación mecánica no invasiva como factor protector para mortalidad precoz. En el grupo de trasplantes de donantes en asistolia no controlada, la insuficiencia renal postoperatoria resultó un factor de riesgo marginal para mortalidad precoz.

BIBLIOGRAFÍA

1. Konstantinov, I.E., *A mystery of Vladimir P. Demikhov: the 50th anniversary of the first intrathoracic transplantation*. Ann Thorac Surg, 1998. **65**(4): p. 1171-7.
2. Hardy, J.D., S. Eraslan, and W.R. Webb, *Transplantation of the Lung*. Ann Surg, 1964. **160**: p. 440-8.
3. Pearson, F.G., *Lung transplantation: the Toronto experience*. Eur J Cardiothorac Surg, 1989. **3**(1): p. 6-11.
4. *Unilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis*. Toronto Lung Transplant Group. N Engl J Med, 1986. **314**(18): p. 1140-5.
5. Kirby, T.J. and A. Mehta, *Lung transplantation: state of the art*. Appl Cardiopulm Pathophysiol, 1992. **4**(4): p. 263-71.
6. Salvatierra, A., *Trasplante pulmonar en España*. Arch Bronconeumol., 2004. **40**(Supl 6): p. 41-8.
7. *Organización Nacional de Trasplante (ONT): Dossier Pulmonar 2015*. 2015: <http://www.msssi.gob.es/gabinetePrensa/notaPrensa/pdf/DOSSI120116131604570.pdf>.
8. *Organización Nacional de Trasplante (ONT). Memoria Trasplante Pulmonar*. 2012: <http://www.ont.es/infesp/Memorias/Memoria%20pulm%C3%B3n%202012.pdf>.
9. *Organización Nacional de Trasplante (ONT). Registro de Actividad*. 2014, Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad: <http://www.ont.es/Documents/Actividad2014.pdf>.
10. Taghavi, S., et al., *Examining ABO compatible donors in double lung transplants during the era of lung allocation score*. Ann Thorac Surg, 2014. **98**(4): p. 1167-74.
11. Lázaro, M.B., M.; López, C.; Díaz, G., *Trasplante Pulmonar: Selección de candidatos, momento de trasplante y elección del procedimiento*, in *Trasplante Pulmonar*, NEUMOMADRID, Editor. 2012: Madrid. p. 11-19.
12. *Organ Procurement and Transplantation Network: National Data Lung*. 2016: <https://optn.transplant.hrsa.gov/converge/latestData/rptStrat.asp>.
13. *Organ Procurement and Transplantation Network Annual Report*. 2016: http://srtr.transplant.hrsa.gov/annual_reports/2011/pdf/06_lung_12.pdf.
14. Egan, T.M., et al., *Development of the new lung allocation system in the United States*. Am J Transplant, 2006. **6**(5 Pt 2): p. 1212-27.
15. Kneidinger, N., et al., *Evaluation of Short-Term Outcome after Lung Transplantation in the Lung Allocation Score Era*. Thorac Cardiovasc Surg, 2014.
16. Gries, C.J., et al., *Lung allocation score for lung transplantation: impact on disease severity and survival*. Chest, 2007. **132**(6): p. 1954-61.
17. Lingaraju, R., et al., *Effects of lung allocation score on waiting list rankings and transplant procedures*. J Heart Lung Transplant, 2006. **25**(9): p. 1167-70.
18. Kozower, B.D., et al., *The impact of the lung allocation score on short-term transplantation outcomes: a multicenter study*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2008. **135**(1): p. 166-71.
19. McShane, P.J. and E.R. Garrity, Jr., *Impact of the lung allocation score*. Semin Respir Crit Care Med, 2013. **34**(3): p. 275-80.
20. Orens, J.B., 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. **25**(7): p. 745-55.
21. Roman, A., et al., *Guidelines for the selection of lung transplantation candidates*. Arch Bronconeumol, 2011. **47**(6): p. 303-9.
 22. Kuźdżał, J., et al., *ESTS Textbook of Thoracic Surgery: Vol. 1*. 2014: Medycyna Praktyczna.
 23. *The International Society for Heart and Lung Transplantation: Adult Lung Transplantation Statistics*. 2014: <https://www.ishlt.org/registries/slides.asp?slides=heartLungRegistry>.
 24. Inci, I., et al., *Lung transplantation for emphysema: impact of age on short- and long-term survival*. Eur J Cardiothorac Surg, 2015.
 25. Aziz, F., et al., *Lung transplant in end-staged chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients: a concise review*. J Thorac Dis, 2010. **2**(2): p. 111-6.
 26. *The International Society for Heart and Lung Transplantation: Adult Lung Transplantation Statistics*. 2016.
 27. Molina, M., *Clasificación de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas: interpretación clínico-terapéutica y actualización*. Medicina Respiratoria, 2008. **1**(1): p. 39-47
 28. Kistler, K.D., et al., *Lung transplantation in idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review of the literature*. BMC Pulm Med, 2014. **14**: p. 139.
 29. Gottlieb, J., *Lung transplantation for interstitial lung diseases*. Curr Opin Pulm Med, 2014. **20**(5): p. 457-62.
 30. Yusen, R.D., et al., *The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-first adult lung and heart-lung transplant report--2014; focus theme: retransplantation*. J Heart Lung Transplant, 2014. **33**(10): p. 1009-24.
 31. Benden, C., et al., *The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: seventeenth official pediatric lung and heart-lung transplantation report--2014; focus theme: retransplantation*. J Heart Lung Transplant, 2014. **33**(10): p. 1025-33.
 32. Liou, T.G., et al., *Lung transplantation and survival in children with cystic fibrosis*. N Engl J Med, 2007. **357**(21): p. 2143-52.
 33. Kerem, E., et al., *Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis*. N Engl J Med, 1992. **326**(18): p. 1187-91.
 34. Galie, N., et al., *Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT)*. Eur Heart J, 2009. **30**(20): p. 2493-537.
 35. Sitbon, O., et al., *Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival*. J Am Coll Cardiol, 2002. **40**(4): p. 780-8.
 36. Espinosa M, R.R., Goikoetxea J, Zulueta L, Seijo M., *Trasplante pulmonar*. An Sist Sanit Navar, 2006. **29**(S2): p. 105-112.
 37. Kilic, A., et al., *Lung transplantation in patients 70 years old or older: have outcomes changed after implementation of the lung allocation score?* J Thorac Cardiovasc Surg, 2012. **144**(5): p. 1133-8.
 38. Singer, L.G., et al., *Effects of Recipient Age and Diagnosis on Health-Related Quality of Life Benefit of Lung Transplantation*. Am J Respir Crit Care Med, 2015.
 39. Freixenet J., R.d.C.F., *Trasplante de Pulmón*, in *Manual de Enfermedades Respiratorias*. 2005, Cabrera P., Rodríguez F. p. 597-603.

40. Gerbase, M.W., et al., *Health-related quality of life following single or bilateral lung transplantation: a 7-year comparison to functional outcome*. Chest, 2005. **128**(3): p. 1371-8.
41. Force, S.D., et al., *Bilateral lung transplantation offers better long-term survival, compared with single-lung transplantation, for younger patients with idiopathic pulmonary fibrosis*. Ann Thorac Surg, 2011. **91**(1): p. 244-9.
42. Thabut, G., et al., *Survival after bilateral versus single lung transplantation for patients with chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective analysis of registry data*. Lancet, 2008. **371**(9614): p. 744-51.
43. Thabut, G., et al., *Determinants of the survival benefit of lung transplantation in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med, 2008. **177**(10): p. 1156-63.
44. Aigner, C., et al., *Lobar transplantation, split lung transplantation and peripheral segmental resection--reliable procedures for downsizing donor lungs*. Eur J Cardiothorac Surg, 2004. **25**(2): p. 179-83.
45. Keating, D.T., et al., *Long-term outcomes of cadaveric lobar lung transplantation: helping to maximize resources*. J Heart Lung Transplant, 2010. **29**(4): p. 439-44.
46. Camargo J, R.C., *Trasplante Pulmonar Con Donantes Vivos*, in *Tratado de Cirugía Torácica SEPAR*. 2010, Fernandez Fau L, Freixenet Gilart J.: Madrid. p. 1819-1835.
47. Camp P, M.S., *Trasplante de Pulmón: Revisión*, in *Sugarbaker. Cirugía del Tórax*, E.M. Panamericana, Editor. 2011: Madrid. p. 789-798.
48. Couetil, J.P., et al., *Pulmonary bipartitioning and lobar transplantation: a new approach to donor organ shortage*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1997. **113**(3): p. 529-37.
49. Lee, J.C. and J.D. Christie, *Primary graft dysfunction*. Proc Am Thorac Soc, 2009. **6**(1): p. 39-46.
50. Christie, J.D., et al., *Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction part II: definition. A consensus statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation*. J Heart Lung Transplant, 2005. **24**(10): p. 1454-9.
51. Christie, J.D., et al., *The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-sixth Official Adult Lung and Heart-Lung Transplantation Report-2009*. J Heart Lung Transplant, 2009. **28**(10): p. 1031-49.
52. Thabut, G., et al., *Primary graft failure following lung transplantation: predictive factors of mortality*. Chest, 2002. **121**(6): p. 1876-82.
53. Chatila, W.M., et al., *Respiratory failure after lung transplantation*. Chest, 2003. **123**(1): p. 165-73.
54. Sleiman, C., et al., *Pulmonary reimplantation response in single-lung transplantation*. Eur Respir J, 1995. **8**(1): p. 5-9.
55. King, R.C., et al., *Reperfusion injury significantly impacts clinical outcome after pulmonary transplantation*. Ann Thorac Surg, 2000. **69**(6): p. 1681-5.
56. Christie, J.D., et al., *Impact of primary graft failure on outcomes following lung transplantation*. Chest, 2005. **127**(1): p. 161-5.
57. Christie, J.D., et al., *Primary graft failure following lung transplantation*. Chest, 1998. **114**(1): p. 51-60.
58. Khan, S.U., et al., *Acute pulmonary edema after lung transplantation: the pulmonary reimplantation response*. Chest, 1999. **116**(1): p. 187-94.
59. Fisher, A.J., et al., *Non-immune acute graft injury after lung transplantation and the risk of subsequent bronchiolitis obliterans syndrome (BOS)*. J Heart Lung Transplant, 2002. **21**(11): p. 1206-12.
60. Meyers, B.F., et al., *Primary graft dysfunction and other selected complications of lung transplantation: A single-center experience of 983 patients*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2005. **129**(6): p. 1421-9.

61. Whitson, B.A., et al., *Primary graft dysfunction and long-term pulmonary function after lung transplantation*. J Heart Lung Transplant, 2007. **26**(10): p. 1004-11.
62. Burton, C.M., et al., *Outcome of lung transplanted patients with primary graft dysfunction*. Eur J Cardiothorac Surg, 2007. **31**(1): p. 75-82.
63. Prekker, M.E., et al., *Validation of the proposed International Society for Heart and Lung Transplantation grading system for primary graft dysfunction after lung transplantation*. J Heart Lung Transplant, 2006. **25**(4): p. 371-8.
64. Whitson, B.A., et al., *Risk factors for primary graft dysfunction after lung transplantation*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2006. **131**(1): p. 73-80.
65. Shargall, Y., et al., *Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction part VI: treatment*. J Heart Lung Transplant, 2005. **24**(10): p. 1489-500.
66. Arcasoy, S.M., et al., *Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction part V: predictors and outcomes*. J Heart Lung Transplant, 2005. **24**(10): p. 1483-8.
67. de Perrot, M., et al., *Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction part III: donor-related risk factors and markers*. J Heart Lung Transplant, 2005. **24**(10): p. 1460-7.
68. Barr, M.L., et al., *Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction part IV: recipient-related risk factors and markers*. J Heart Lung Transplant, 2005. **24**(10): p. 1468-82.
69. Rabanal, J., et al., *[Reimplantation edema in the transplanted lung. Reperfusion-ischemia or hydrostatic edema?]*. Rev Esp Anesthesiol Reanim, 2001. **48**(3): p. 146-50.
70. de Perrot, M. and S. Keshavjee, *Lung transplantation. Lung preservation*. Chest Surg Clin N Am, 2003. **13**(3): p. 443-62.
71. Padilla, A.M. and J.D. Padilla, *[Lung preservation: current practices]*. Arch Bronconeumol, 2004. **40**(2): p. 86-93.
72. Ochs, M., et al., *Ultrastructural alterations in intraalveolar surfactant subtypes after experimental ischemia and reperfusion*. Am J Respir Crit Care Med, 1999. **160**(2): p. 718-24.
73. Andrade, R.S., et al., *Surfactant dysfunction in lung preservation*. Transplantation, 1995. **60**(6): p. 536-41.
74. Salvatierra, A., et al., *Antithrombin III prevents early pulmonary dysfunction after lung transplantation in the dog*. Circulation, 2001. **104**(24): p. 2975-80.
75. Inci, I., et al., *Surfactant alterations following donation after cardiac death donor lungs*. Transpl Int, 2011. **24**(1): p. 78-84.
76. Samano, M.N., et al., *Risk factors and survival impact of primary graft dysfunction after lung transplantation in a single institution*. Transplant Proc, 2012. **44**(8): p. 2462-8.
77. Sommers, K.E., et al., *Early lung allograft function in twin recipients from the same donor: risk factor analysis*. Ann Thorac Surg, 1996. **62**(3): p. 784-90.
78. Christie, J.D., et al., *Clinical risk factors for primary graft failure following lung transplantation*. Chest, 2003. **124**(4): p. 1232-41.
79. Hayes, D., Jr., et al., *Influence of donor and recipient age in lung transplantation*. J Heart Lung Transplant, 2015. **34**(1): p. 43-9.
80. Baldwin, M.R., et al., *Donor age and early graft failure after lung transplantation: a cohort study*. Am J Transplant, 2013. **13**(10): p. 2685-95.
81. Meyer, D.M., et al., *Effect of donor age and ischemic time on intermediate survival and morbidity after lung transplantation*. Chest, 2000. **118**(5): p. 1255-62.
82. Novick, R.J., et al., *Influence of graft ischemic time and donor age on survival after lung transplantation*. J Heart Lung Transplant, 1999. **18**(5): p. 425-31.

83. Trulock, E.P., et al., *Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-third official adult lung and heart-lung transplantation report-2006*. J Heart Lung Transplant, 2006. **25**(8): p. 880-92.
84. Cottini, S.R., et al., *Risk factors for reperfusion injury after lung transplantation*. Intensive Care Med, 2006. **32**(4): p. 557-63.
85. Bittner, H.B., et al., *The effects of brain death on cardiopulmonary hemodynamics and pulmonary blood flow characteristics*. Chest, 1995. **108**(5): p. 1358-63.
86. Waller, D.A., et al., *Does the mode of donor death influence the early outcome of lung transplantation? A review of lung transplantation from donors involved in major trauma*. J Heart Lung Transplant, 1995. **14**(2): p. 318-21.
87. Ciccone, A.M., et al., *Does donor cause of death affect the outcome of lung transplantation?* J Thorac Cardiovasc Surg, 2002. **123**(3): p. 429-34; discussion 434-6.
88. Tremblay, L.N., et al., *Effect of hypotension preceding death on the function of lungs from donors with nonbeating hearts*. J Heart Lung Transplant, 1996. **15**(3): p. 260-8.
89. Fiser, S.M., et al., *Influence of graft ischemic time on outcomes following lung transplantation*. J Heart Lung Transplant, 2001. **20**(12): p. 1291-6.
90. Gammie, J.S., et al., *Effect of ischemic time on survival in clinical lung transplantation*. Ann Thorac Surg, 1999. **68**(6): p. 2015-9; discussion 2019-20.
91. Bando, K., et al., *Impact of pulmonary hypertension on outcome after single-lung transplantation*. Ann Thorac Surg, 1994. **58**(5): p. 1336-42.
92. Huerd, S.S., et al., *Secondary pulmonary hypertension does not adversely affect outcome after single lung transplantation*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2000. **119**(3): p. 458-65.
93. Madill, J., et al., *Nutritional assessment of the lung transplant patient: body mass index as a predictor of 90-day mortality following transplantation*. J Heart Lung Transplant, 2001. **20**(3): p. 288-96.
94. Sekine, Y., et al., *Risk quantification of early outcome after lung transplantation: donor, recipient, operative, and post-transplant parameters*. J Heart Lung Transplant, 2004. **23**(1): p. 96-104.
95. Lederer, D.J., et al., *Obesity and primary graft dysfunction after lung transplantation: the Lung Transplant Outcomes Group Obesity Study*. Am J Respir Crit Care Med, 2011. **184**(9): p. 1055-61.
96. Lederer, D.J., et al., *Obesity and underweight are associated with an increased risk of death after lung transplantation*. Am J Respir Crit Care Med, 2009. **180**(9): p. 887-95.
97. Wisser, W., et al., *Lung transplantation following lung volume reduction surgery*. J Heart Lung Transplant, 2000. **19**(5): p. 480-7.
98. Novick, R.J., et al., *Pulmonary retransplantation: predictors of graft function and survival in 230 patients*. Pulmonary Retransplant Registry. Ann Thorac Surg, 1998. **65**(1): p. 227-34.
99. Ius, F., et al., *Lung transplantation on cardiopulmonary support: venoarterial extracorporeal membrane oxygenation outperformed cardiopulmonary bypass*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2012. **144**(6): p. 1510-6.
100. Machuca, T.N., et al., *Outcomes of intraoperative extracorporeal membrane oxygenation versus cardiopulmonary bypass for lung transplantation*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2015. **149**(4): p. 1152-7.
101. Biscotti, M., et al., *Comparison of extracorporeal membrane oxygenation versus cardiopulmonary bypass for lung transplantation*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2014. **148**(5): p. 2410-5.
102. Botha, P., et al., *Inhaled nitric oxide for modulation of ischemia-reperfusion injury in lung transplantation*. J Heart Lung Transplant, 2007. **26**(11): p. 1199-205.

103. Suarez Lopez, V.J., et al., *[Primary graft dysfunction after lung transplantation]*. Med Intensiva, 2012. **36**(7): p. 506-12.
104. Bertani, A., *Overcoming primary graft dysfunction after lung transplantation: are we finding our way there?* Transplantation, 2014. **97**(11): p. 1100-1.
105. Suzuki, Y., E. Cantu, and J.D. Christie, *Primary graft dysfunction*. Semin Respir Crit Care Med, 2013. **34**(3): p. 305-19.
106. Matsuo, S., et al., *Single-dose rosuvastatin ameliorates lung ischemia-reperfusion injury via upregulation of endothelial nitric oxide synthase and inhibition of macrophage infiltration in rats with pulmonary hypertension*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2015. **149**(3): p. 902-9.
107. Tsoulfas, G. and C. Svoronos, *Lung ischemia-reperfusion injury: when NO (nitric oxide) does not always mean no*. J Surg Res, 2014. **186**(1): p. 97-8.
108. Fiser, S.M., et al., *Aerosolized prostacyclin (epoprostenol) as an alternative to inhaled nitric oxide for patients with reperfusion injury after lung transplantation*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2001. **121**(5): p. 981-2.
109. Della Rocca, G., et al., *Inhaled aerosolized prostacyclin and pulmonary hypertension during anesthesia for lung transplantation*. Transplant Proc, 2001. **33**(1-2): p. 1634-6.
110. Kermeen, F.D., et al., *Resolution of severe ischemia-reperfusion injury post-lung transplantation after administration of endobronchial surfactant*. J Heart Lung Transplant, 2007. **26**(8): p. 850-6.
111. Lang, G., et al., *Prolonged venoarterial extracorporeal membrane oxygenation after transplantation restores functional integrity of severely injured lung allografts and prevents the development of pulmonary graft failure in a pig model*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2009. **137**(6): p. 1493-8.
112. Aigner, C., et al., *Institutional experience with extracorporeal membrane oxygenation in lung transplantation*. Eur J Cardiothorac Surg, 2007. **31**(3): p. 468-73; discussion 473-4.
113. Aigner, C., et al., *Treatment of severe acute lung allograft rejection with OKT3 and temporary extracorporeal membrane oxygenation bridging*. Eur J Cardiothorac Surg, 2004. **25**(2): p. 184-7.
114. Farooki, A.M., et al., *CASE 7--2014 Rescue therapy with early extracorporeal membrane oxygenation for primary graft dysfunction after bilateral lung transplantation*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2014. **28**(4): p. 1138-44.
115. Hayes, D., Jr., et al., *Venovenous ECMO as a bridge to lung transplant and a protective strategy for subsequent primary graft dysfunction*. J Artif Organs, 2013. **16**(3): p. 382-5.
116. Hartwig, M.G., et al., *Improved survival but marginal allograft function in patients treated with extracorporeal membrane oxygenation after lung transplantation*. Ann Thorac Surg, 2012. **93**(2): p. 366-71.
117. Bermudez, C.A., et al., *Extracorporeal membrane oxygenation for primary graft dysfunction after lung transplantation: long-term survival*. Ann Thorac Surg, 2009. **87**(3): p. 854-60.
118. Fischer, S., et al., *Extracorporeal membrane oxygenation for primary graft dysfunction after lung transplantation: analysis of the Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) registry*. J Heart Lung Transplant, 2007. **26**(5): p. 472-7.
119. Wigfield, C.H., et al., *Early institution of extracorporeal membrane oxygenation for primary graft dysfunction after lung transplantation improves outcome*. J Heart Lung Transplant, 2007. **26**(4): p. 331-8.
120. Lama, R., et al., *Analysis of lung transplant recipients surviving beyond 5 years*. Transplant Proc, 2005. **37**(3): p. 1523-5.

121. Christie, J.D., et al., *The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th adult lung and heart-lung transplant report-2012*. J Heart Lung Transplant, 2012. **31**(10): p. 1073-86.
122. Estenne, M. and M.I. Hertz, *Bronchiolitis obliterans after human lung transplantation*. Am J Respir Crit Care Med, 2002. **166**(4): p. 440-4.
123. Laporta, R.A., M.; García, C., *Complicaciones No Infecciosas del Injerto*, in *Monografía de Trasplante Pulmonar*, NEUMOMADRID, Editor. 2012: Madrid. p. 103-113.
124. Todd, J.L. and S.M. Palmer, *Bronchiolitis obliterans syndrome: the final frontier for lung transplantation*. Chest, 2011. **140**(2): p. 502-8.
125. Martinez, J.A., et al., *Spirometry values in stable lung transplant recipients*. Am J Respir Crit Care Med, 1997. **155**(1): p. 285-90.
126. Verleden, G.M., et al., *Obliterative bronchiolitis following lung transplantation: from old to new concepts?* Transpl Int, 2009. **22**(8): p. 771-9.
127. Verleden, G.M., L.J. Dupont, and D.E. Van Raemdonck, *Is it bronchiolitis obliterans syndrome or is it chronic rejection: a reappraisal?* Eur Respir J, 2005. **25**(2): p. 221-4.
128. Verleden, G.M., et al., *Survival determinants in lung transplant patients with chronic allograft dysfunction*. Transplantation, 2011. **92**(6): p. 703-8.
129. Vanaudenaerde, B.M., et al., *A dichotomy in bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation revealed by azithromycin therapy*. Eur Respir J, 2008. **32**(4): p. 832-43.
130. Vos, R., et al., *Anti-inflammatory and immunomodulatory properties of azithromycin involved in treatment and prevention of chronic lung allograft rejection*. Transplantation, 2012. **94**(2): p. 101-9.
131. Vos, R., et al., *Long-term azithromycin therapy for bronchiolitis obliterans syndrome: divide and conquer?* J Heart Lung Transplant, 2010. **29**(12): p. 1358-68.
132. Vos, R., et al., *A randomised controlled trial of azithromycin to prevent chronic rejection after lung transplantation*. Eur Respir J, 2011. **37**(1): p. 164-72.
133. Jain, R., et al., *Azithromycin is associated with increased survival in lung transplant recipients with bronchiolitis obliterans syndrome*. J Heart Lung Transplant, 2010. **29**(5): p. 531-7.
134. Fisher, A.J., *Azithromycin and bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation: is prevention better than cure?* Eur Respir J, 2011. **37**(1): p. 10-2.
135. Verleden, S.E., et al., *Neutrophilic reversible allograft dysfunction (NRAD) and restrictive allograft syndrome (RAS)*. Semin Respir Crit Care Med, 2013. **34**(3): p. 352-60.
136. Sato, M., et al., *Restrictive allograft syndrome (RAS): a novel form of chronic lung allograft dysfunction*. J Heart Lung Transplant, 2011. **30**(7): p. 735-42.
137. Verleden, S.E., et al., *Bronchiolitis obliterans syndrome and restrictive allograft syndrome: do risk factors differ?* Transplantation, 2013. **95**(9): p. 1167-72.
138. Verleden, S.E., et al., *Restrictive chronic lung allograft dysfunction: Where are we now?* J Heart Lung Transplant, 2015. **34**(5): p. 625-30.
139. Laporta Hernandez, R., et al., *Long-term follow-up of the lung transplant patient*. Arch Bronconeumol, 2014. **50**(2): p. 67-72.
140. Hayes, D., Jr., *A review of bronchiolitis obliterans syndrome and therapeutic strategies*. J Cardiothorac Surg, 2011. **6**: p. 92.
141. Verleden, S.E., et al., *Impact of CLAD Phenotype on Survival After Lung Retransplantation: A Multicenter Study*. Am J Transplant, 2015. **15**(8): p. 2223-30.
142. Borro, J.M., *Advances in immunosuppression after lung transplantation*. Med Intensiva, 2013. **37**(1): p. 44-9.
143. Dosanjh, A., *Pirfenidone: a novel potential therapeutic agent in the management of chronic allograft rejection*. Transplant Proc, 2007. **39**(7): p. 2153-6.

144. Pilewski, J.M., *Chronic lung transplant rejection: Bronchiolitis obliterans*. 2015, UpToDate: www.uptodate.com.
145. Gore, S.M., R.M. Taylor, and J. Wallwork, *Availability of transplantable organs from brain stem dead donors in intensive care units*. *BMJ*, 1991. **302**(6769): p. 149-53.
146. Egan, T.M., et al., *Whence the lungs? A study to assess suitability of donor lungs for transplantation*. *Transplantation*, 1992. **53**(2): p. 420-2.
147. Smits, J.M., et al., *Predictors of lung transplant survival in eurotransplant*. *Am J Transplant*, 2003. **3**(11): p. 1400-6.
148. Todd, J.L., J.D. Christie, and S.M. Palmer, *Update in lung transplantation 2013*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014. **190**(1): p. 19-24.
149. Van Raemdonck, D., et al., *Lung donor selection and management*. *Proc Am Thorac Soc*, 2009. **6**(1): p. 28-38.
150. Del Rio, F., et al., *[Evaluation and maintenance of the lung donor]*. *Med Intensiva*, 2009. **33**(1): p. 40-9.
151. Aigner, C., et al., *Extended donor criteria for lung transplantation--a clinical reality*. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2005. **27**(5): p. 757-61.
152. Egan, T.M., *Non-heart-beating donors in thoracic transplantation*. *J Heart Lung Transplant*, 2004. **23**(1): p. 3-10.
153. Steen, S., et al., *Transplantation of lungs from a non-heart-beating donor*. *Lancet*, 2001. **357**(9259): p. 825-9.
154. Cypel, M., et al., *Normothermic ex vivo lung perfusion in clinical lung transplantation*. *N Engl J Med*, 2011. **364**(15): p. 1431-40.
155. Filosso, P.L., et al., *Lung donors selection criteria: a review*. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 2006. **47**(3): p. 361-6.
156. Reyes, K.G., et al., *Guidelines for donor lung selection: time for revision?* *Ann Thorac Surg*, 2010. **89**(6): p. 1756-64; discussion 1764-5.
157. Lardinois, D., et al., *Extended donor lungs: eleven years experience in a consecutive series*. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2005. **27**(5): p. 762-7.
158. Luckraz, H., et al., *Short- and long-term outcomes of using pulmonary allograft donors with low Po2*. *J Heart Lung Transplant*, 2005. **24**(4): p. 470-3.
159. Gabbay, E., et al., *Maximizing the utilization of donor organs offered for lung transplantation*. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999. **160**(1): p. 265-71.
160. al., B.R.e., *Extracción multiorgánica de órganos torácicos para trasplante, in Introducción al trasplante de órganos y tejidos*, T.v. S.L., Editor. 2009, Cuervas-Mons V.: Madrid. p. 64-81.
161. Moradiellos, J.C., S.; Valdivia, D.; Varela A. , *Selección del Donante. Ampliación del pool de donación: Donación en Asistolia y perfusión pulmonar ex-vivo*, in *Trasplante Pulmonar*, Ergon, Editor. 2012, NEUMOMADRID: Madrid. p. 35-45.
162. Marta, G.M., C. Aigner, and W. Klepetko, *Split lung transplantation with intraoperative extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) support*. *Multimed Man Cardiothorac Surg*, 2005. **2005**(809): p. mmcts 2004 000984.
163. Aigner, C., et al., *Size-reduced lung transplantation: an advanced operative strategy to alleviate donor organ shortage*. *Transplant Proc*, 2004. **36**(9): p. 2801-5.
164. Pérez-Pérez R.M, B.N., Soler N., *Diagnóstico de muerte y trasplante de órganos. Implicaciones jurídicas y médico-legales*. *Med Clin (Barc)*, 2006. **126**(18): p. 707-11.
165. *Organización Nacional de Trasplante (ONT). Memoria Trasplante Pulmonar*. 2014: <http://www.ont.es/infesp/Memorias/Memoria%20trasplante%20pulm%C3%B3n%20014.pdf>.
166. Avlonitis, V.S., et al., *Pulmonary transplantation: the role of brain death in donor lung injury*. *Transplantation*, 2003. **75**(12): p. 1928-33.

167. Valero, R., *Donor management: one step forward*. Am J Transplant, 2002. **2**(8): p. 693-4.
168. Dominguez-Roldan, J.M., et al., [*Brain death: repercussion on the organs and tissues*]. Med Intensiva, 2009. **33**(9): p. 434-41.
169. Steen, S., et al., *Pharmacological normalization of circulation after acute brain death*. Acta Anaesthesiol Scand, 2012. **56**(8): p. 1006-12.
170. Fisher, A.J., et al., *Enhanced pulmonary inflammation in organ donors following fatal non-traumatic brain injury*. Lancet, 1999. **353**(9162): p. 1412-3.
171. Sammani, S., et al., *A sphingosine 1-phosphate 1 receptor agonist modulates brain death-induced neurogenic pulmonary injury*. Am J Respir Cell Mol Biol, 2011. **45**(5): p. 1022-7.
172. Chen, E.P., et al., *Hormonal and hemodynamic changes in a validated animal model of brain death*. Crit Care Med, 1996. **24**(8): p. 1352-9.
173. Wood, K.E., et al., *Care of the potential organ donor*. N Engl J Med, 2004. **351**(26): p. 2730-9.
174. Powner, D.J., M.J. Hewitt, and R.L. Levine, *Interventions during donor care before lung transplantation*. Prog Transplant, 2005. **15**(2): p. 141-8.
175. Botha, P., et al., *Extended donor criteria in lung transplantation: impact on organ allocation*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2006. **131**(5): p. 1154-60.
176. Marcos, R., *Donación en Asistolia y Disfunción Primaria del Injerto en el Trasplante Pulmonar de Donantes en Asistolia*, in *Tesis Doctoral, Facultad de Medicina*. 2009, Universidad Autónoma de Madrid: Madrid.
177. Kootstra, G., J.H. Daemen, and A.P. Oomen, *Categories of non-heart-beating donors*. Transplant Proc, 1995. **27**(5): p. 2893-4.
178. Evrard, P. and D.C.D.N.P. Belgian Working Group on, *Belgian modified classification of Maastricht for donors after circulatory death*. Transplant Proc, 2014. **46**(9): p. 3138-42.
179. *Organización Nacional de Trasplante (ONT): Documento de Consenso Nacional 2012*. 2012 03.08.2016]; Available from: <http://www.ont.es/infesp/DocumentosDeConsenso/DONACI%C3%93N%20EN%20ASISTOLIA%20EN%20ESPA%C3%91A.%20SITUACI%C3%93N%20ACTUAL%20Y%20RECOMENDACIONES.pdf>.
180. Arias-Díaz, J., et al., *Non-heart-beating donation: current state of the art*. Transplant Proc, 2004. **36**(7): p. 1891-3.
181. von Wichert, P., *Studies on the metabolism of ischemic rabbit lungs. Conclusions for lung transplantation*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1972. **63**(2): p. 285-91.
182. Hall, T.S., et al., *31P nuclear magnetic resonance determination of changes in energy state in lung preservation*. Circulation, 1988. **78**(5 Pt 2): p. III95-8.
183. De Leyn, P.R., et al., *Effect of inflation on adenosine triphosphate catabolism and lactate production during normothermic lung ischemia*. Ann Thorac Surg, 1993. **55**(5): p. 1073-8; discussion 1079.
184. Alessandrini, F., et al., *When does the lung die? II. Ultrastructural evidence of pulmonary viability after "death"*. J Heart Lung Transplant, 1994. **13**(5): p. 748-57.
185. Egan, T.M., et al., *A strategy to increase the donor pool: use of cadaver lungs for transplantation*. Ann Thorac Surg, 1991. **52**(5): p. 1113-20; discussion 1120-1.
186. Van Raemdonck, D.E., et al., *Warm ischemic tolerance in collapsed pulmonary grafts is limited to 1 hour*. Ann Surg, 1998. **228**(6): p. 788-96.
187. Schueler, S., et al., *Successful twenty-four-hour lung preservation with donor core cooling and leukocyte depletion in an orthotopic double lung transplantation model*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1992. **104**(1): p. 73-82.
188. Steen, S., et al., *Safe lung preservation for twenty-four hours with Perfadex*. Ann Thorac Surg, 1994. **57**(2): p. 450-7.

189. Van Raemdonck, D.E., et al., *Delay of adenosine triphosphate depletion and hypoxanthine formation in rabbit lung after death*. *Ann Thorac Surg*, 1996. **62**(1): p. 233-40; discussion 240-1.
190. Kuang, J.Q., et al., *Pulmonary cell death in warm ischemic rabbit lung is related to the alveolar oxygen reserve*. *J Heart Lung Transplant*, 1998. **17**(4): p. 406-14.
191. D'Armini, A.M., et al., *When does the lung die? I. Histochemical evidence of pulmonary viability after "death"*. *J Heart Lung Transplant*, 1994. **13**(5): p. 741-7.
192. Date, H., et al., *Changes in alveolar oxygen and carbon dioxide concentration and oxygen consumption during lung preservation. The maintenance of aerobic metabolism during lung preservation*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1993. **105**(3): p. 492-501.
193. Van Raemdonck, D.E., et al., *External cooling of warm ischemic rabbit lungs after death*. *Ann Thorac Surg*, 1996. **62**(2): p. 331-7.
194. Steen, S., et al., *Efficacy of topical cooling in lung preservation: is a reappraisal due?* *Ann Thorac Surg*, 1994. **58**(6): p. 1657-63.
195. Steen, S., et al., *Successful transplantation of lungs topically cooled in the non-heart-beating donor for 6 hours*. *Ann Thorac Surg*, 1997. **63**(2): p. 345-51.
196. Shennib, H., J.Q. Kuang, and A. Giaid, *Successful retrieval and function of lungs from non-heart-beating donors*. *Ann Thorac Surg*, 2001. **71**(2): p. 458-61.
197. Rega, F.R., et al., *Long-term preservation with interim evaluation of lungs from a non-heart-beating donor after a warm ischemic interval of 90 minutes*. *Ann Surg*, 2003. **238**(6): p. 782-92; discussion 792-3.
198. Rega, F.R., et al., *How long can we preserve the pulmonary graft inside the nonheart-beating donor?* *Ann Thorac Surg*, 2004. **77**(2): p. 438-44; discussion 444.
199. Kutschka, I., et al., *In-situ topical cooling of lung grafts: early graft function and surfactant analysis in a porcine single lung transplant model*. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2003. **24**(3): p. 411-9.
200. *Organización Nacional de Trasplante (ONT): Donación en asistolia en España: Situación actual y recomendaciones*. 2012.
201. Love RB, S.J., Chomiak PN, et al., *Successful lung transplantation using a non-heartbeating donor*. *J Heart Lung Transplant*, 1995. **14**: p. S88.
202. Mason, D.P., et al., *Should lung transplantation be performed using donation after cardiac death? The United States experience*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2008. **136**(4): p. 1061-6.
203. Cypel, M., et al., *Initial experience with lung donation after cardiocirculatory death in Canada*. *J Heart Lung Transplant*, 2009. **28**(8): p. 753-8.
204. Erasmus, M.E., et al., *Lung transplantation from nonheparinized category III non-heart-beating donors. A single-centre report*. *Transplantation*, 2010. **89**(4): p. 452-7.
205. De Oliveira, N.C., et al., *Lung transplantation with donation after cardiac death donors: long-term follow-up in a single center*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2010. **139**(5): p. 1306-15.
206. Snell, G.I., et al., *Early lung transplantation success utilizing controlled donation after cardiac death donors*. *Am J Transplant*, 2008. **8**(6): p. 1282-9.
207. Campo-Canaveral de la Cruz, J.L., et al., *Controlled non-heart beating donor lung transplantation: Initial experience in Spain*. *Arch Bronconeumol*, 2015.
208. Mason, D.P., et al., *Early experience with lung transplantation using donors after cardiac death*. *J Heart Lung Transplant*, 2008. **27**(5): p. 561-3.
209. Elgharably, H., A.E. Shafii, and D.P. Mason, *Expanding the donor pool: donation after cardiac death*. *Thorac Surg Clin*, 2015. **25**(1): p. 35-46.
210. Hardy, J.D., S. Eraslan, and M.L. Dalton, Jr., *Autotransplantation and Homotransplantation of the Lung: Further Studies*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1963. **46**: p. 606-15.

211. Hardy, J.D., et al., *Lung Homotransplantation in Man*. JAMA, 1963. **186**: p. 1065-74.
212. Gomez-de-Antonio, D., et al., *Clinical lung transplantation from uncontrolled non-heart-beating donors revisited*. J Heart Lung Transplant, 2012. **31**(4): p. 349-53.
213. Christie, J.D., et al., *The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult lung and heart-lung transplant report--2010*. J Heart Lung Transplant, 2010. **29**(10): p. 1104-18.
214. Suzuki, Y., et al., *Should we reconsider lung transplantation through uncontrolled donation after circulatory death?* Am J Transplant, 2014. **14**(4): p. 966-71.
215. Egan, T.M. and J.J. Requard, 3rd, *Uncontrolled Donation After Circulatory Determination of Death Donors (uDCDDs) as a Source of Lungs for Transplant*. Am J Transplant, 2015. **15**(8): p. 2031-6.
216. Valenza, F., et al., *Successful transplantation of lungs from an uncontrolled donor after circulatory death preserved in-situ by alveolar recruitment maneuvers and assessed by ex-vivo lung perfusion*. Am J Transplant, 2015.
217. Minambres, E., et al., *Experience of a Maastricht type II non heart beating donor program in a small city: preliminary results*. Med Intensiva, 2015. **39**(7): p. 433-41.
218. Galie, N., A. Manes, and A. Branzi, *Evaluation of pulmonary arterial hypertension*. Curr Opin Cardiol, 2004. **19**(6): p. 575-81.
219. Barst, R.J., et al., *Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2004. **43**(12 Suppl S): p. 40S-47S.
220. Stewart, S., et al., *Revision of the 1996 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of lung rejection*. J Heart Lung Transplant, 2007. **26**(12): p. 1229-42.
221. Ferdinande, P., et al., *Phrenic nerve dysfunction after heart-lung and lung transplantation*. J Heart Lung Transplant, 2004. **23**(1): p. 105-9.
222. Vanaudenaerde, B.M., et al., *Macrolide therapy targets a specific phenotype in respiratory medicine: from clinical experience to basic science and back*. Inflamm Allergy Drug Targets, 2008. **7**(4): p. 279-87.
223. *Guías RCP 2015: CERC/ERC/AHA*. 2015.
224. Cypel, M., et al., *Normothermic ex vivo perfusion prevents lung injury compared to extended cold preservation for transplantation*. Am J Transplant, 2009. **9**(10): p. 2262-9.
225. Yeung, J.C., et al., *Update on donor assessment, resuscitation, and acceptance criteria, including novel techniques--non-heart-beating donor lung retrieval and ex vivo donor lung perfusion*. Thorac Surg Clin, 2009. **19**(2): p. 261-74.
226. Cypel, M., et al., *Technique for prolonged normothermic ex vivo lung perfusion*. J Heart Lung Transplant, 2008. **27**(12): p. 1319-25.
227. Warnecke, G., et al., *Normothermic perfusion of donor lungs for preservation and assessment with the Organ Care System Lung before bilateral transplantation: a pilot study of 12 patients*. Lancet, 2012. **380**(9856): p. 1851-8.
228. Machuca, T.N. and M. Cypel, *Ex vivo lung perfusion*. J Thorac Dis, 2014. **6**(8): p. 1054-62.
229. Rodríguez Serrano, D., *Trasplante Pulmonar con Órganos Procedentes de Donantes tras la Muerte Cardíaca (donantes en Asistolia o Donantes a Corazón Parado)*, in *Tesis Doctoral, Facultad de Medicina*. 2011, Universidad Complutense de Madrid: Madrid.
230. Gomez-de-Antonio, D. and A. Varela, *Non-heart-beating donation in Spain*. Gen Thorac Cardiovasc Surg, 2011. **59**(1): p. 1-5.
231. De Vleeschauwer, S., et al., *Early outcome after lung transplantation from non-heart-beating donors is comparable to heart-beating donors*. J Heart Lung Transplant, 2009. **28**(4): p. 380-7.

232. Liu, Y., et al., *Recipient-related clinical risk factors for primary graft dysfunction after lung transplantation: a systematic review and meta-analysis*. PLoS One, 2014. **9**(3): p. e92773.
233. Sabashnikov, A., et al., *Risk factors predictive of one-year mortality after lung transplantation*. Eur J Cardiothorac Surg, 2014. **46**(6): p. e82-8.
234. S., N., *Estudio de factores de riesgo de mortalidad precoz en los pacientes sometidos a trasplante pulmonar en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla*. Santander, in Facultad de Medicina. 2009, Universidad de Cantabria.
235. G., K., *Factores de riesgo de mortalidad precoz en Trasplante Pulmonar*. Barcelona, in Facultad de Medicina. 2006, Universidad Autónoma de Barcelona.
236. Lopera, G., et al., *[Ischemic sudden death: critical analysis of risk markers. Part VIII]*. Rev Esp Cardiol, 2000. **53**(4): p. 568-78.
237. Marrugat, J., R. Elosua, and M. Gil, *[Epidemiology of sudden cardiac death in Spain]*. Rev Esp Cardiol, 1999. **52**(9): p. 717-25.
238. McNamee, R., *Regression modelling and other methods to control confounding*. Occup Environ Med, 2005. **62**(7): p. 500-6, 472.
239. Cassivi, S.D., et al., *Thirteen-year experience in lung transplantation for emphysema*. Ann Thorac Surg, 2002. **74**(5): p. 1663-9; discussion 1669-70.
240. Hoechter, D.J., et al., *The Munich Lung Transplant Group: Intraoperative Extracorporeal Circulation in Lung Transplantation*. Thorac Cardiovasc Surg, 2015. **63**(8): p. 706-14.
241. Puri, V., et al., *Lung transplantation and donation after cardiac death: a single center experience*. Ann Thorac Surg, 2009. **88**(5): p. 1609-14; discussion 1614-5.
242. Levvey, B.J., et al., *Excellent clinical outcomes from a national donation-after-determination-of-cardiac-death lung transplant collaborative*. Am J Transplant, 2012. **12**(9): p. 2406-13.
243. Zych, B., et al., *Lungs from donation after circulatory death donors: an alternative source to brain-dead donors? Midterm results at a single institution*. Eur J Cardiothorac Surg, 2012. **42**(3): p. 542-9.
244. Mason, D.P., et al., *Growing single-center experience with lung transplantation using donation after cardiac death*. Ann Thorac Surg, 2012. **94**(2): p. 406-11; discussion 411-2.
245. De Vleeschauwer, S.I., et al., *Medium-term outcome after lung transplantation is comparable between brain-dead and cardiac-dead donors*. J Heart Lung Transplant, 2011. **30**(9): p. 975-81.
246. Van De Wauwer, C., et al., *The use of non-heart-beating lung donors category III can increase the donor pool*. Eur J Cardiothorac Surg, 2011. **39**(6): p. e175-80; discussion e180.
247. McManigle, W., E.N. Pavlisko, and T. Martinu, *Acute cellular and antibody-mediated allograft rejection*. Semin Respir Crit Care Med, 2013. **34**(3): p. 320-35.
248. Roman, A.R., J.; Gavalda, J., *Complicaciones Infecciosas del Trasplante Pulmonar*, in *Monografía de Trasplante Pulmonar*, NEUMOMADRID, Editor. 2012: Madrid. p. 95-102.
249. Yun, J.H., et al., *Infections after lung transplantation: time of occurrence, sites, and microbiologic etiologies*. Korean J Intern Med, 2015. **30**(4): p. 506-14.
250. Binns, O.A., et al., *Impaired bronchial healing after lung donation from non-heart-beating donors*. J Heart Lung Transplant, 1996. **15**(11): p. 1084-92.
251. Maziak, D.E., J.R. Maurer, and S. Kesten, *Diaphragmatic paralysis: a complication of lung transplantation*. Ann Thorac Surg, 1996. **61**(1): p. 170-3.
252. Sano, Y., et al., *[Phrenic nerve paralysis following lung transplantation]*. Kyobu Geka, 2007. **60**(11): p. 993-7.

253. Ahya, V.K., S. *Noninfectious complications following lung transplantation*. 2015.
254. Zych, B., et al., *Lung transplantation from donors outside standard acceptability criteria--are they really marginal?* *Transpl Int*, 2014. **27**(11): p. 1183-91.
255. Robbins, H.Y. and S.M. Arcasoy, *Malignancies following lung transplantation*. *Clin Chest Med*, 2011. **32**(2): p. 343-55.
256. Raviv, Y., et al., *Lung cancer in lung transplant recipients: experience of a tertiary hospital and literature review*. *Lung Cancer*, 2011. **74**(2): p. 280-3.
257. Grewal, A.S., et al., *Prevalence and outcome of lung cancer in lung transplant recipients*. *Respir Med*, 2015. **109**(3): p. 427-33.
258. Krutsinger, D., et al., *Lung transplantation from donation after cardiocirculatory death: a systematic review and meta-analysis*. *J Heart Lung Transplant*, 2015. **34**(5): p. 675-84.
259. Benden, C., et al., *Body mass index and its effect on outcome in children after lung transplantation*. *J Heart Lung Transplant*, 2013. **32**(2): p. 196-201.
260. !!! INVALID CITATION !!! [275].
261. Christie, J.D., et al., *The effect of primary graft dysfunction on survival after lung transplantation*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005. **171**(11): p. 1312-6.
262. Christie, J.D., et al., *Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction part I: introduction and methods*. *J Heart Lung Transplant*, 2005. **24**(10): p. 1451-3.
263. Fessart, D., et al., *Influence of gender donor-recipient combinations on survival after human lung transplantation*. *Transplant Proc*, 2011. **43**(10): p. 3899-902.
264. International Society of, H., et al., *The effect of gender combinations on outcome in human lung transplantation: the International Society of Heart and Lung Transplantation Registry experience*. *J Heart Lung Transplant*, 2006. **25**(6): p. 634-7.
265. Thabut, G., et al., *Influence of donor characteristics on outcome after lung transplantation: a multicenter study*. *J Heart Lung Transplant*, 2005. **24**(9): p. 1347-53.
266. Demir, A., et al., *Donor-recipient matching in lung transplantation: which variables are important?* *Eur J Cardiothorac Surg*, 2015. **47**(6): p. 974-83.
267. Roberts, D.H., et al., *Donor-recipient gender mismatch in lung transplantation: impact on obliterative bronchiolitis and survival*. *J Heart Lung Transplant*, 2004. **23**(11): p. 1252-9.
268. Marshall, M.B. and L.J. Kohman, *Gender and lung transplantation: size matters, does sex?* *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2004. **128**(3): p. 352-3.
269. Simpson, E., D. Scott, and P. Chandler, *The male-specific histocompatibility antigen, H-Y: a history of transplantation, immune response genes, sex determination and expression cloning*. *Annu Rev Immunol*, 1997. **15**: p. 39-61.
270. Sweezey, N., et al., *Female gender hormones regulate mRNA levels and function of the rat lung epithelial Na channel*. *Am J Physiol*, 1998. **274**(2 Pt 1): p. C379-86.
271. Minambres, E., et al., *Influence of donor-recipient gender mismatch in early outcome after lung transplantation*. *Transplant Proc*, 2008. **40**(9): p. 3076-8.
272. Alvarez, A., et al., *Influence of donor-recipient gender mismatch on graft function and survival following lung transplantation*. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2013. **16**(4): p. 426-35.
273. Fidalgo, P., et al., *Association between transient acute kidney injury and morbidity and mortality after lung transplantation: a retrospective cohort study*. *J Crit Care*, 2014. **29**(6): p. 1028-34.
274. Fidalgo, P., et al., *Incidence and outcomes of acute kidney injury following orthotopic lung transplantation: a population-based cohort study*. *Nephrol Dial Transplant*, 2014. **29**(9): p. 1702-9.
275. Wehbe, E., et al., *Recovery from AKI and short- and long-term outcomes after lung transplantation*. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2013. **8**(1): p. 19-25.

276. Xue, J., et al., *Acute kidney injury influences mortality in lung transplantation*. Ren Fail, 2014. **36**(4): p. 541-5.
277. Mehta, R.L., et al., *Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury*. Crit Care, 2007. **11**(2): p. R31.
278. Hosenpud, J.D., et al., *Effect of diagnosis on survival benefit of lung transplantation for end-stage lung disease*. Lancet, 1998. **351**(9095): p. 24-7.
279. Inci, I., et al., *Lung transplantation for cystic fibrosis: a single center experience of 100 consecutive cases*. Eur J Cardiothorac Surg, 2012. **41**(2): p. 435-40.
280. Gomez, F.J., et al., *[Prognostic factors of early morbidity and mortality after lung transplantation]*. Arch Bronconeumol, 2003. **39**(8): p. 353-60.
281. George, T.J., G.J. Arnaoutakis, and A.S. Shah, *Lung transplant in idiopathic pulmonary fibrosis*. Arch Surg, 2011. **146**(10): p. 1204-9.
282. Weiss, E.S., et al., *Lung allocation score predicts survival in lung transplantation patients with pulmonary fibrosis*. Ann Thorac Surg, 2009. **88**(6): p. 1757-64.
283. Love RB, D.A.A., Cornwell RA, Meyer KM, *Ten year experience with human lung transplantation from non-heart beating donors*. J Heart Lung Transplant, 2003. **22**(supplem 1): p. 87.
284. Asimakopoulos, G., et al., *Lung injury and acute respiratory distress syndrome after cardiopulmonary bypass*. Ann Thorac Surg, 1999. **68**(3): p. 1107-15.
285. Wan, S., J.L. LeClerc, and J.L. Vincent, *Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies*. Chest, 1997. **112**(3): p. 676-92.
286. McRae, K., *Con: lung transplantation should not be routinely performed with cardiopulmonary bypass*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2000. **14**(6): p. 746-50.
287. Paradela, M., et al., *Surgical risk factors associated with lung transplantation*. Transplant Proc, 2009. **41**(6): p. 2218-20.
288. Nagendran, M., M. Maruthappu, and K. Sugand, *Should double lung transplant be performed with or without cardiopulmonary bypass?* Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2011. **12**(5): p. 799-804.
289. Marczin, N., D. Royston, and M. Yacoub, *Pro: lung transplantation should be routinely performed with cardiopulmonary bypass*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2000. **14**(6): p. 739-45.
290. Aigner, C., *eComment: To pump or not to pump in lung transplantation--question solved?* Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2011. **12**(5): p. 805.
291. Rocco, M., et al., *Non-invasive pressure support ventilation in patients with acute respiratory failure after bilateral lung transplantation*. Intensive Care Med, 2001. **27**(10): p. 1622-6.
292. Antonelli, M., et al., *Noninvasive ventilation for treatment of acute respiratory failure in patients undergoing solid organ transplantation: a randomized trial*. JAMA, 2000. **283**(2): p. 235-41.
293. Berk, Y., et al., *Non-invasive ventilation in phrenic nerve dysfunction after lung transplantation: an attractive option*. J Heart Lung Transplant, 2006. **25**(12): p. 1483-5.
294. Hennessy, S.A., et al., *Influence of hemodialysis on clinical outcomes after lung transplantation*. J Surg Res, 2013. **183**(2): p. 916-21.

ABREVIATURAS

| | |
|----------|---|
| ACV: | Accidente cerebral vascular agudo |
| AKIN: | Red de fallo renal agudo por sus siglas en inglés |
| ARN: | Ácido ribonucleico |
| BODE: | Siglas en inglés de body, obstruction, densitometry y exercise |
| BR/EPID: | Bronquiolitis Respiratoria con enfermedad pulmonar intersticial |
| BTB: | Biopsia pulmonar transbronquial |
| CINC: | Citoquina quimioatrayente inducida por neutrófilos por sus siglas en inglés (cytokine-induced neutrophil chemoattractant) |
| CLAD: | Síndrome de disfunción crónica del Injerto por sus siglas en inglés (Chronic Lung Allograft Dysfunction) |
| CMV: | Citomegalovirus |
| DA: | Donante en asistolia no controlada |
| DAC: | Donante en asistolia controlada |
| DB: | Dehiscencia bronquial |
| DME: | Donante en muerte encefálica |
| DPI: | Disfunción primaria o precoz del injerto |
| DV: | Dehiscencia vascular |
| EA: | Estenosis Arterial |
| EB: | Estenosis bronquial |
| ECMO: | Oxigenador de membrana extracorpórea |
| ENA-78: | Péptido 78 activador de neutrófilos por sus siglas en inglés (neutrophil-activating peptide 78) |
| EPOC: | Enfermedad pulmonar obstructiva crónica |
| EVLW: | Agua extravascular pulmonar por sus siglas en inglés |
| FA: | Fibrilación auricular |

| | |
|--------|--|
| FiO2: | Fracción inspirada de Oxígeno |
| FPI: | Fibrosis pulmonar idiopática |
| FQ: | Fibrosis quística |
| GRO-a: | Oncogén alfa regulador del crecimiento por sus siglas en inglés (growth-regulated oncogene-alfa epitelial) |
| HTPP: | Hipertensión pulmonar primaria |
| HUPH: | Hospital Universitario Puerta de Hierro |
| IF: | Infección fúngica |
| IMC: | Índice de masa corporal |
| ISHLT: | Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón en sus siglas en inglés |
| LAM: | Linfangioleiomiomatosis |
| LAS: | Siglas en inglés de lung allocation score |
| NIA: | Neumonía Intersticial Aguda |
| NID: | Neumonía Intersticial Descamativa |
| NIL: | Neumonía Intersticial Linfocítica |
| NINE: | Neumonía intersticial no específica |
| NIU: | Neumonía intersticial usual |
| NOC: | Neumonía Organizada Criptogenética |
| NOi: | Óxido nítrico inhalado |
| NYHA: | Escala New York Heart Association. |
| ONT: | Organización Nacional de Trasplante |
| PaCO2: | Presión arterial de dióxido carbónico |
| PaO2: | Presión arterial de oxígeno |
| PAPs: | Presión en arteria pulmonar sistólica |
| PEEP: | Presión positiva al final de la espiración |
| Pmp: | por millón de población |
| RVP: | Resistencia vascular periférica |

| | |
|--------|--|
| SDRA: | Síndrome de distrés respiratorio del adulto |
| Spp: | Especies |
| TACAR: | Tomografía computarizada de alta resolución |
| TEP: | Tromboembolismo pulmonar |
| TLC: | Capacidad pulmonar total por sus siglas en inglés |
| TNF-a: | Factor de necrosis tumoral alfa por sus siglas en inglés (Tumoral necrosis factor) |
| TP: | Trasplante pulmonar |
| TVP: | Trombosis venosa profunda |
| VHS: | Virus del herpes simple |
| VMNI: | Ventilación mecánica no invasiva |
| VRS: | Virus respiratorio sincitial |

