

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA



*Donación en Asistolia y
Disfunción Primaria del Injerto
en el Trasplante Pulmonar*

TESIS DOCTORAL

Autor: Roberto Carlos Marcos Sánchez

MADRID, OCTUBRE 2009

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA



**Donación en Asistolia y
Disfunción Primaria del Injerto
en el Trasplante Pulmonar**

TESIS DOCTORAL

Autor: D. Roberto Carlos Marcos Sánchez

Director: Dr. Andrés Varela de Ugarte

Co-directora: Dra. Piedad Ussetti Gil

Madrid, OCTUBRE 2009



MADRID 5 – Octubre - 2009

El Dr. Andrés Varela De Ugarte, Doctor en Medicina, Jefe de Servicio de Cirugía Torácica del Hospital Universitario Puerta de Hierro de Majadahonda y Profesor Honorario del Departamento de Cirugía de la Universidad Autónoma de Madrid,

CERTIFICA

Que D. Roberto Carlos Marcos Sánchez, licenciado en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo mi dirección el trabajo titulado “ **Donación en Asistolia y Disfunción Primaria del Injerto en el Trasplante Pulmonar**”, para optar al grado de Doctor en Medicina.

Dicho trabajo reúne, a mi juicio, las condiciones de originalidad y rigor metodológico necesarias para que pueda ser sometido a su lectura y defensa ante el Tribunal correspondiente.

Fdo: Dr. Andrés Varela De Ugarte



MADRID 5 - Octubre - 2009

La Dra. Piedad Ussetti Gil, Doctora en Medicina, Jefa de Servicio de Neumología del Hospital Universitario Puerta de Hierro de Majadahonda y Profesora Asociada del Departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid,

CERTIFICA

Que D. Roberto Carlos Marcos Sánchez, licenciado en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo mi dirección el trabajo titulado “ **Donación en Asistolia y Disfunción Primaria del Injerto en el Trasplante Pulmonar**”, para optar al grado de Doctor en Medicina.

Dicho trabajo reúne, a mi juicio, las condiciones de originalidad y rigor metodológico necesarias para que pueda ser sometido a su lectura y defensa ante el Tribunal correspondiente.

Fdo: Dra. Piedad Ussetti Gil

A mi mujer e hijos
a los cuales pertenece
todo el tiempo dedicado a este trabajo.

A mis padres, hermanos y tíos
por estar siempre ahí.

Agradecimientos

Antes de empezar con los agradecimientos a todos mis compañeros de profesión que me han ayudado a realizar este trabajo, quiero hacer especial mención de mi mujer, María, y de mis hijos, Teresa y Jaime, a los cuales agradezco su paciencia y comprensión, y les dedico todo el esfuerzo realizado en este trabajo, así como mi vida entera.

En primer lugar quiero mostrar mi agradecimiento a varias personas importantes para mi, tanto en lo profesional como en lo personal. Al Dr. Perico Peral, gran profesional y mejor persona, al cual debo gran parte de lo que soy actualmente como anestesista. A la Dra. Pilar Conejero y a la Dra. María Victoria Martínez, las cuales me han alentado a iniciar esta tesis y han mantenido su apoyo durante este largo tiempo. A la Dra. Elena Domínguez y al Dr. Santiago García del Valle, que siempre serán mis tutores, de los cuales aprendí gran parte de mi profesión y quienes me transmitieron su capacidad de estudio e investigación. A los Dres. Ana González, Mercedes Vidal y Rafael Jiménez, compañeros de promoción, pero, sobre todo, grandes amigos. Gracias por apoyarme y aguantarme desde el primer momento que nos conocimos y por darme las energías suficientes para realizar tanto la labor diaria como los diferentes proyectos en los que me embarco. Sin vosotros la vida diaria resultaría más dura.

Gracias al Dr. Andrés Varela y a la Dra. Piedad Ussetti por ayudarme, no sólo en la realización de este trabajo sino también en mi trabajo diario, y por enseñarme mucho de lo que sé sobre el trasplante de pulmón, gran parte de lo cual se expone en esta Tesis.

También agradezco al Dr. Antonio Planas, uno de los mejores especialistas que conozco y gran persona, el haber puesto la primera piedra de esta tesis con su magnífico trabajo, realizado y plasmado en su Tesis Doctoral, la cual me ha servido de inspiración y

guía constante. Gracias por enseñarme el cuidado y la metodología de estudio. Gran parte de este trabajo le pertenece.

Gracias al Servicio de Anestesiología y Reanimación del Hospital Universitario Puerta de Hierro y a su Jefe de Servicio, Dr. José Maseda, por enseñarme durante mi residencia y en los años posteriores, así como por ayudarme tanto en el trabajo diario como en la realización de cualquier estudio de investigación.

En especial, gracias a Javier Gómez y a Antonio Romero por colaborar conmigo en mi trabajo diario, lo cual me ha permitido sacar tiempo para realizar este trabajo. Gracias por vuestra amistad y ayuda. Javier, gracias por tus críticas y enseñanzas. Siempre se aprende estando al lado de un gran profesional como tu.

También agradezco a María Menendez y a Jose Ignacio Cortina por su ayuda, al igual que a José Alvarez y a Reyes Iranzo. Gracias al Dr. Lora Tamayo, a la Dra. Celia Luengo, al Dr. Alejo Escarpa y al Dr. Carmelo Ezquerro, con los cuales he aprendido grandes cosas y compartido mejores momentos.

Gracias al Servicio de Bioestadística de este hospital y, en especial, a Isabel Millan, la cual me ha ayudado a realizar todo el análisis estadístico y a comprender y manejar la difícil tarea del estudio estadístico. Gracias por tu ayuda y paciencia.

También agradezco a todos los miembros del Servicio de Biblioteca su ayuda para obtener las referencias bibliográficas necesarias para realizar mi trabajo.

Finalmente quiero agradecer a todas aquellas personas que me rodean, tanto en mi vida personal como en mi vida profesional, muchos de los cuales no he nombrado, seguramente por mi mala memoria, su apoyo constante. Sin ellos, yo no sería quién soy.

A todos, muchas gracias

Roberto Carlos Marcos Sánchez

Índice

RESUMEN	VII
1.- INTRODUCCIÓN	1
1-1.- DONACIÓN EN ASISTOLIA	7
1-1-1.- Concepto y clasificación	7
1-1-2.- Desarrollo histórico	11
1-1-3.- Bases experimentales	12
1-1-3-a.- Efectos de la isquemia caliente en el pulmón colapsado	13
1-1-3-b.- Tiempo de isquemia caliente tolerable por el pulmón colapsado	17
1-1-3-c.- Métodos de preservación “in situ” (dentro del cadáver)	20
A.- <i>INSUFLACIÓN O VENTILACIÓN DEL INJERTO</i> <i>DURANTE LA ISQUEMIA CALIENTE</i>	21
B.- <i>ENFRIAMIENTO “IN SITU” DEL INJERTO PULMONAR.</i>	30
1-1-3-d.- Otros aspectos de la donación en asistolia	37
A.- <i>CICATRIZACIÓN BRONQUIAL</i>	37
B.- <i>INESTABILIDAD PREMORTEM</i>	39
C.- <i>TROMBOSIS INTRAVASCULAR POSTMORTEM</i>	40
1-1-4.- Aspectos éticos y legales	43
1-1-4-a.- Aspectos éticos fundamentales	46
A.- <i>REGLA DEL DONANTE MUERTO. CONCEPTO DE LA</i> <i>MUERTE EN EL DONANTE EN ASISTOLIA</i>	47
B.- <i>CONFLICTOS DE INTERESES</i>	53
C.- <i>CONSENTIMIENTO DE LA PRESERVACIÓN</i> <i>Y DONACIÓN</i>	54
1-1-4-b.- Uso de protocolos	56
1-1-4-c.- Recomendaciones éticas	58
1-1-4-d.- Aspectos legales de la donación en asistolia	59

1-2.- DISFUNCIÓN PRIMARIA DEL INJERTO	65
1-2-1.- Definición	67
1-2-2.- Fisiopatología	73
1-2-2-a.- Fases de la lesión isquemia – reperfusión	78
1-2-2-b.- Manifestación de la lesión I/R a nivel del órgano	80
A.- AUMENTO DE LA PERMEABILIDAD CAPILAR Y EDEMA PULMONAR.....	81
B.- AUMENTO DE LAS RESISTENCIAS VASCULARES PULMONARES	83
1-2-2-c.- Procesos celulares de la lesión I/R	84
A.- PAPEL DE LOS MACRÓFAGOS, LINFOCITOS Y NEUTRÓFILOS	84
B.- PAPEL DE LA CÉLULA ENDOTELIAL	86
C.- PAPEL DE LA CÉLULA EPITELIAL ALVEOLAR	88
1-2-2-d.- Procesos bioquímicos y biomoleculares de la lesión I/R	89
A.- CAMBIOS RESPONSABLES DE LA LESIÓN PULMONAR	90
B.- PRODUCTOS GENERADOS POR EL PULMÓN LESIONADO	96
C.- ALTERACIÓN DE PROCESOS Y PRODUCTOS GENERADOS POR EL PULMON NORMAL.....	96
1-2-3.- Factores de riesgo	98
 2.- JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	 103
 3.- PACIENTES Y MÉTODOS	 109
3-1.- PROTOCOLO DE TRASPLANTE PULMONAR	111
3-1-1.- Proceso de la donación	111
3-1-1-a.- Donante con muerte cerebral	111
3-1-1-b.- Donante en asistolia	113
3-1-2.- Selección y evaluación del receptor	117
3-1-3.- Técnica quirúrgica de implante pulmonar	118
3-1-4.- Manejo anestésico	119
3-1-5.- Manejo postoperatorio inmediato	123
3-1-5-a.- Manejo hemodinámico	123
3-1-5-b.- Manejo ventilatorio	126
3-1-5-c.- Pauta de inmunosupresión	129
3-1-5-d.- Profilaxis antibiótica	130

3-1-5-e.- Otros tratamientos	132
3-2.- DISEÑO DEL ESTUDIO	133
3-2-1.- Tipo de estudio	133
3-2-2.- Ámbito y población de la muestra	133
3-3-3.- Variables registradas	136
3-2-3-a.- Variables del donante	136
3-2-3-b.- Variables preoperatorias del receptor	137
3-2-3-c.- Variables intraoperatorias	138
3-2-3-d.- Variables postoperatorias	139
3-2-3-e.- Tiempos de estancia	142
3-2-3-f.- Mortalidad	142
3-3.- DEFINICIONES	143
3-3-1.- Complicaciones hemodinámicas	143
3-3-2.- Complicaciones pulmonares	144
3-3-2-a.- Disfunción Primaria del injerto	144
3-3-2-b.- Infecciones pulmonares precoces	147
3-3-2-c.- Rechazo agudo precoz	150
3-3-3.- Otras complicaciones	151
3-3-3-a.- Sangrado grave	152
3-3-3-b.- Insuficiencia renal	152
3-3-3-c.- Complicaciones neurológicas	152
3-3-3-d.- Complicaciones digestivas	152
3-3-3-e.- Síndrome de respuesta inflamatoria aguda y sepsis grave ...	153
3-3-4.- Mortalidad	153
3-3-5.- Tiempos de estancia	154
3-4.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO	155
4.- RESULTADOS	159
4-1.- VARIABLES PREOPERATORIAS E INTRAOPERATORIAS. 161	161
4-1-1.- Características de los donantes	161
4-1-2.- Características preoperatorias de los receptores	162

4-1-3.- Variables intraoperatorias	166
4-2.- ANÁLISIS DE LAS VARIABLES POSTOPERATORIAS	171
4-2-1.- Evolución hemodinámica postoperatoria	171
4-2-2.- Evolución respiratoria postoperatoria	179
4-2-2-a.- Análisis de la función pulmonar postrasplante	179
4-2-2-b.- Estudio radiológico postrasplante	182
A.- VALIDEZ DEL MÉTODO DE PUNTUACIÓN RADIOLÓGICO	182
B.- EVOLUCIÓN RADIOLÓGICA POSTRASPLANTE	183
4-2-2-c.- Manejo de la ventilación mecánica	186
4-3.- DISFUNCIÓN PRIMARIA DEL INJERTO	189
4-3-1.- Incidencia de la Disfunción Primaria del injerto	189
4-3-2.- Factores de riesgo de la Disfunción Primaria del injerto	191
4-3-2-a.- Factores preoperatorios del donante	192
4-3-2-b.- Factores preoperatorios del receptor	194
4-3-2-c.- Factores intraoperatorios	197
4-3-2-d.- Factores de riesgo independientes	200
4-3-3.- Evolución de la Disfunción Primaria del injerto	201
4-3-3-a.- Evolución hemodinámica	202
4-3-3-b.- Análisis de la función pulmonar	209
4-3-3-c.- Evolución radiológica	212
4-3-3-d.- Manejo de la ventilación mecánica	215
4-3-3-e.- Resolución del cuadro de Disfunción Primaria del Injerto ...	221
4-3-4.- Morbilidad asociada a la Disfunción Primaria del Injerto ..	223
4-3-5.- Mortalidad asociada a la Disfunción Primaria del Injerto ..	224
4-3-6.- Tiempos de estancia en la Disfunción Primaria del Injerto .	228
4-4.- OTRAS COMPLICACIONES PULMONARES	231
4-4-1.- Infecciones pulmonares precoces	231
4-4-2.- Rechazo agudo precoz	234

4-5.- COMPLICACIONES NO PULMONARES	237
4-5-1.- Sangrado grave	237
4-5-2.- Reoperación	238
4-5-3.- Insuficiencia renal	239
4-5-4.- Complicaciones neurológicas	240
4-5-5.- Complicaciones digestivas	241
4-5-6.- SIRS y Sepsis grave	242
4-6.- MORTALIDAD TOTAL	243
4-7.- TIEMPOS DE ESTANCIA	251
5.- DISCUSIÓN	253
5-1.- LA DISFUNCIÓN PRIMARIA DEL INJERTO EN EL POSTOPERATORIO DEL TRASPLANTE DE PULMÓN	257
5-1-1.- Incidencia de la Disfunción Primaria del Injerto	257
5-1-2.- Factores de riesgo de la Disfunción Primaria del Injerto	260
5-1-2-a.- Factores asociados a la donación	260
5-1-2-b.- Factores asociados al receptor	262
5-1-2-c.- Factores asociados al procedimiento	264
5-1-3.- Evolución de la Disfunción Primaria del Injerto	267
5-1-3-a.- Evolución hemodinámica	267
5-1-3-b.- Evolución de la función pulmonar	273
5-1-3-c.- Manejo de la disfunción primaria del injerto	276
5-1-4.- Morbilidad asociada a la Disfunción Primaria del Injerto ..	283
5-1-5.- Mortalidad en la Disfunción Primaria del Injerto	288
5-1-6.- Tiempos de estancia en la Disfunción Primaria del Injerto .	294
5-2.- LA DISFUNCIÓN PRIMARIA DEL INJERTO EN LOS TRASPLANTES CON DONACIÓN EN ASISTOLIA .	297
5-2-1.- Incidencia de la Disfunción Primaria del Injerto en los trasplantes con donación en asistolia	297
5-2-2.- Evolución de la Disfunción Primaria del Injerto en los trasplantes con donación en asistolia	312

5-3.- VIABILIDAD DE LOS TRASPLANTES PULMONARES CON INJERTOS OBTENIDOS DE DONANTES EN ASISTOLIA	317
5-3-1.- Análisis de las variables preoperatorias e intraoperatorias de los trasplantes con donación en asistolia	318
5-3-2.- Comportamiento en el postoperatorio inmediato de los trasplantes con donación en asistolia	321
5-3-3.- Morbilidad de los trasplantes con donación en asistolia	323
5-3-4.- Mortalidad y tiempos de estancia de los trasplantes con donación en asistolia	325
5-4.- MORTALIDAD EN EL TRASPLANTE PULMONAR	327
6.- CONCLUSIONES	339
7.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	345
8.- APÉNDICE	389
ABREVIATURAS	391
ESCALAS Y UNIDADES DE MEDIDA	397

Resumen

En la actualidad, el trasplante pulmonar se ha convertido en una alternativa terapéutica fundamental en el manejo de patología pulmonar terminal sin respuesta a otros tratamientos. Sin embargo, existen, entre otros, dos problemas que pueden limitar su utilización y eficacia: la escasez de injertos y la Disfunción Primaria del Injerto.

La escasa disponibilidad de injertos, de origen multifactorial, ha provocado un aumento de los tiempos en lista de espera y la mortalidad dentro de la misma. En respuesta a este fenómeno se están aplicando diferentes medidas, entre las cuales se encuentra la utilización de donantes en asistolia o con el corazón parado.

Aunque los primeros trasplantes se realizaron con injertos obtenidos en asistolia, la introducción del concepto de muerte cerebral provocó que, salvo en algunos países, todos los injertos se obtuviesen de donantes con muerte cerebral. Sin embargo, la necesidad de disponer de un mayor número de injertos hizo que, en la década de los noventa, se retomase el interés por la donación en asistolia.

A diferencia de los donantes con muerte cerebral y corazón latiendo, los donantes en asistolia sufren un período de isquemia caliente variable que, unido a la necesidad de un mayor tiempo para iniciar la preservación fría, será determinante en la viabilidad y la función postoperatoria del injerto. Hasta la actualidad, salvo algunos trabajos que presentan casos aislados o series pequeñas, todos los datos de los que disponemos se refieren a estudios experimentales encaminados a demostrar la repercusión de la isquemia caliente en la función del injerto, así como a encontrar diferentes métodos que permitan la utilización de dichos injertos, atenuando los efectos de la isquemia caliente o permitiendo prolongar el intervalo desde la parada cardíaca hasta la extracción del injerto.

En nuestro hospital, el programa de donación en asistolia comenzó a finales del año 2002, en colaboración con la Organización Nacional de Trasplantes, los Servicios de Emergencia de la Comunidad de Madrid, el Hospital Clínico Universitario de San Carlos y las Autoridades Jurídicas. Los donantes que utilizamos en nuestro protocolo son los denominados donantes no controlados del tipo 2, es decir, pacientes que sufren la parada cardíaca fuera del hospital y que no responden a las maniobras de resucitación cardiopulmonar aplicadas. El primero de los motivos de esta tesis doctoral es la demostración de la viabilidad precoz de los trasplantes pulmonares realizados con injertos obtenidos en asistolia, mediante un estudio comparativo con aquellos trasplantes cuyos injertos provienen de donantes en muerte cerebral.

El segundo problema que persiste en la realización del trasplante pulmonar es la aparición de la denominada Disfunción Primaria del Injerto. Ésta es una de las complicaciones más frecuentes del postoperatorio inmediato y supone un importante aumento de la morbimortalidad precoz de estos pacientes.

La Disfunción Primaria del Injerto es un cuadro, de origen multifactorial, que se presenta en las primeras horas del postoperatorio y que se caracteriza por un empeoramiento de la capacidad de oxigenación del injerto y el desarrollo de un edema alveolo-intersticial (manifestado en forma de infiltrados radiológicos difusos).

Desde su primera descripción, se han utilizado diferentes nombres y criterios para definir el cuadro, lo cual, unido a la dificultad para poder realizar el diagnóstico diferencial con otras posibles formas de lesión pulmonar, ha provocado una gran heterogeneidad en los resultados obtenidos en los diferentes estudios que analizaban su incidencia, factores de riesgo e impacto en el postoperatorio. A partir del año 2005, la Sociedad Internacional de Trasplante Cardíaco y Pulmonar (ISHLT), mediante un documento de consenso, definió y analizó los aspectos fundamentales de esta patología.

El segundo motivo para la realización de este trabajo es contribuir al conocimiento de la Disfunción Primaria del Injerto, de acuerdo con la nueva definición establecida por la ISHLT, mediante un estudio clínico que analice su evolución en el postoperatorio inmediato y, más específicamente, la presencia de esta complicación en los trasplantes con injertos de donantes en asistolia, en comparación con los de donantes en muerte cerebral.

Finalmente, se realizará un análisis de la mortalidad de nuestra muestra, así como de las causas y posibles factores de riesgo asociados a dicha mortalidad.

1. - Introducción

1-1.- DONACIÓN EN ASISTOLIA.

1-1-1.- Concepto y clasificación.

1-1-2.- Desarrollo histórico.

1-1-3.- Bases experimentales.

1-1-4.- Aspectos éticos y legales.

1-2.- DISFUNCIÓN PRIMARIA DEL INJERTO.

1-1-1.- Definición.

1-1-2.- Fisiopatología.

1-1-3.- Factores de riesgo.

En los últimos años, los avances médicos, quirúrgicos y farmacológicos han permitido que el trasplante pulmonar se convierta en una alternativa terapéutica fundamental en el manejo de diferentes patologías pulmonares terminales que no responden al tratamiento médico o quirúrgico convencionales. Sin embargo, y a pesar de todos los avances, el trasplante pulmonar continúa presentando, entre otros, dos problemas fundamentales que limitan tanto su uso como su eficacia: la escasez de injertos pulmonares susceptibles de ser trasplantados y la aparición, durante el período postoperatorio inmediato, de la llamada Disfunción Primaria del Injerto.

Las causas del escaso número de injertos disponibles son muy variadas. En primer lugar, la disminución de la morbi-mortalidad asociada al trasplante ha permitido un aumento de las indicaciones, así como una proliferación de los programas de trasplante, disminuyendo la disponibilidad de órganos, tanto desde un punto de vista global, en relación al número de receptores en lista de espera, como desde un punto de vista local, ya que cada programa dispone de menos posibilidades de trasplantar.

En segundo lugar, 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 (riñón: 95-97 % - hígado: 65-70 % - corazón: 30-60 %) ⁽¹⁻⁴⁾. Esta diferencia se puede explicar por la especial facilidad del pulmón del donante a sufrir diferentes tipos de lesiones de origen multifactorial. Por un lado, la muerte cerebral produce una serie de cambios metabólicos, hemodinámicos y neuroendocrinos que pueden conducir a una lesión pulmonar inflamatoria aguda y al llamado edema pulmonar neurogénico ⁽⁵⁾. Por otro lado, los pacientes con muerte cerebral poseen un elevado riesgo de broncoaspiración (con el consiguiente daño

alveolar difuso), infección del tracto respiratorio (bronquitis purulenta y/o bronquiolitis con o sin progresión a neumonía), embolias grasas y trombosis en la circulación pulmonar, siendo causas frecuentes de que el pulmón no sea apto para ser trasplantado ⁽⁶⁾. Además estos pacientes sufren períodos variables de ventilación mecánica que pueden provocar un aumento de las infecciones pulmonares, una pérdida de las propiedades elásticas, una alteración de la membrana alveolo-capilar y diferentes tipos de lesiones asociadas al manejo ventilatorio (atelectrauma, barotrauma, volotrauma y bio-trauma) ⁽⁷⁾. Otros aspectos que afectan a la validez del pulmón para ser trasplantado son la presencia de contusiones pulmonares (un gran porcentaje de pacientes con traumatismo craneoencefálico asocian trauma torácico) y el manejo inadecuado del donante, desde un punto de vista pulmonar.

Por último, el uso de unos criterios estrictos de donación pulmonar ⁽⁸⁾ y la presencia de problemas de carácter logístico, que aumenten los tiempos de isquemia recomendados, hacen que algunos órganos no puedan ser trasplantados.

Esta disminución del número de injertos en relación a las necesidades ha desembocado en un aumento de la lista de espera y de la mortalidad en la misma ^(4, 9).

Para atenuar este problema, se pueden aplicar diferentes medidas como el desarrollo de iniciativas encaminadas a aumentar el reconocimiento de donantes potenciales y la tasa de consentimientos para la donación, la optimización del manejo pulmonar del donante, la flexibilización de los criterios de selección del donante pulmonar y la preconización del uso de donantes alternativos (donantes marginales, injertos no ajustados al tamaño del receptor, donantes vivos y donantes en asistolia) ^(1, 8, 10). En el caso de los donantes en asistolia, se ha estimado que la generalización de su uso podría aumentar de forma considerable el número de donantes pulmonares potenciales ⁽¹⁰⁾.

Otro de los problemas al que nos enfrentamos, es la presencia de la lesión de isquemia-reperfusión, actualmente denominada Disfunción Primaria del Injerto. Este cuadro, frecuente en el postoperatorio inmediato del trasplante pulmonar, supone un importante aumento de la morbi-mortalidad precoz que limita su eficacia ^(11, 12).

El programa de trasplante pulmonar del Hospital Universitario Puerta de Hierro se inició en el año 1991, realizándose en los primeros 5 años un total de 26 trasplantes. A partir del año 1996, gracias a los buenos resultados obtenidos previamente, el número de trasplantes pulmonares realizados aumentó de forma considerable, hasta alcanzar la cifra de 295 trasplantes pulmonares, con injertos obtenidos de donantes en muerte cerebral, efectuados desde el inicio del programa hasta el mes de julio del año 2006. No ajenos a la problemática de la escasez de injertos disponibles, en el año 2002, se decidió iniciar el programa de Donación en Asistolia en colaboración con la Organización Nacional de Trasplantes, las Instituciones Sanitarias, los Servicios de Emergencia de la Comunidad de Madrid y el Hospital Clínico Universitario San Carlos. Desde que, en noviembre del año 2002, se realizase el primer trasplante pulmonar de donante en asistolia, hasta julio del año 2006, se han llevado a cabo 21 trasplantes de este tipo que, junto con los trasplantes de donantes en muerte cerebral, suponen un total de 316 trasplantes pulmonares.

Los motivos de esta tesis doctoral son: en primer lugar, contribuir al conocimiento de la Disfunción Primaria del Injerto, mediante un estudio clínico que analice su evolución en el postoperatorio inmediato; en segundo lugar, establecer la viabilidad precoz de los injertos pulmonares obtenidos de donantes en asistolia y, más específicamente, la presencia de Disfunción Primaria del Injerto en este tipo de pacientes, en comparación con los injertos obtenidos de donantes en muerte cerebral;

y, finalmente analizar las posibles causas y factores de riesgo asociados con la mortalidad de los trasplantes pulmonares.

1-1.- DONACIÓN EN ASISTOLIA.

1-1-1.- CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN

A diferencia de los donantes con muerte cerebral, cadavéricos o convencionales (aquéllos que presentan una pérdida irreversible de funciones cerebrales y en los que tanto la perfusión como la oxigenación tisular se mantienen mediante su propia actividad cardíaca y la ventilación mecánica hasta el momento de la preservación fría), los donantes en asistolia son aquéllos en los que se ha producido la parada cardíaca previamente a la retirada del injerto, de forma que el órgano sufre un *período de isquemia caliente* que será determinante en la viabilidad y la función postoperatoria del injerto trasplantado. Este período de isquemia caliente, que siempre estará presente, aunque con diferentes grados de severidad y duración, será lo que diferencie a este tipo de donantes de aquéllos con muerte cerebral.

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⁽¹³⁾. 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.

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⁽¹⁴⁾. 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* transcurre más tiempo entre el diagnóstico de muerte y la extracción de los órganos, ya que 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, fenómeno que se evita con el control hospitalario de los posibles donantes.

Como ya hemos comentado, dentro de estos grupos se pueden diferenciar cuatro categorías o tipos de donantes en asistolia.

El **tipo 1 (donante muerto a la llegada al hospital)** incluye a aquellos pacientes que sufren parada cardíaca fuera del hospital y que, por cualquier circunstancia, no son reanimados, siendo declarada su muerte antes de la entrada en el hospital. Estos pacientes no reciben ningún tipo de maniobra de resucitación cardiopulmonar, ni extra, ni intrahospitalaria.

Los donantes **tipo 2 (donantes con maniobras de resucitación cardiopulmonar sin éxito)** reciben maniobras de reanimación por parte de los servicios de emergencia que, posteriormente, son mantenidas por el equipo hospitalario hasta el momento en que éste decide el cese de dichas maniobras, por falta de eficacia, certificando su muerte. A partir de ese momento, el paciente será considerado como donante potencial, pudiendo continuarse las maniobras de reanimación hasta el momento de la preservación de los órganos. Tanto en esta categoría como en la anterior, es fundamental, a la hora de considerar la donación, conocer diferentes aspectos, como: la edad del paciente, la causa de la parada cardíaca, el tiempo transcurrido entre ésta y el inicio de las maniobras de reanimación, la duración de dichas maniobras y las posibles enfermedades asociadas. También es importante, en ambos casos, iniciar lo antes posible las maniobras de preservación, para minimizar el tiempo de isquemia caliente y los efectos perjudiciales que éste asocia. Los principales inconvenientes de este tipo de donantes son: la dificultad, en muchas ocasiones, para conocer con exactitud el tiempo de isquemia caliente, la prolongación de dicho período hasta obtener el consentimiento para la donación o la necesidad de una legislación que permita la preservación inmediata de los órganos hasta la obtención de dicho consentimiento.

El **tipo 3 (donantes en espera de parada cardíaca)** incluye a aquellos sujetos, ingresados en una unidad de cuidados intensivos, con diagnóstico de daño cerebral irreversible (aunque sin cumplir estrictamente los criterios de muerte cerebral) y cuya donación ha sido consentida, bien por los familiares, bien a través de un testamento vital. En estos casos, se espera la parada cardíaca, tras la retirada de las medidas de soporte vital, iniciándose las maniobras de preservación de forma inmediata (aunque algunos grupos esperan un tiempo desde la parada cardíaca hasta

el inicio de la preservación, para asegurar que el paciente presente un daño cerebral y orgánico irreversible).

Por último, los donantes **tipo 4 (pacientes con diagnóstico de muerte cerebral que sufren parada cardíaca)** son aquellos que, durante el proceso de certificación de la muerte cerebral, o tras el mismo, sufren una parada cardíaca. También se incluyen aquellos casos con muerte cerebral en los que el consentimiento para la donación no se obtiene hasta el momento de la parada cardíaca, tras la retirada de las medidas de soporte vital (en Japón, a pesar de la aprobación de la ley de muerte cerebral, la donación no se produce hasta que sucede la parada cardíaca).

En nuestro centro, los donantes en asistolia utilizados son del tipo 2. Los pacientes, que sufren parada cardio-respiratoria extrahospitalaria, son asistidos por los servicios de emergencia de la Comunidad de Madrid, los cuales inician las maniobras de resucitación cardiopulmonar. Si estos sujetos cumplen una serie de criterios, incluidos en el llamado “código 9” (el cual comentaremos en el apartado 3: Pacientes y métodos), son trasladados al Hospital Clínico San Carlos, mientras se intenta la reanimación del paciente. Una vez en el hospital, el equipo de Urgencias se hace cargo de continuar dichas maniobras. Si, transcurridos 30 minutos, éstas no resultan eficaces, se procede al cese de las mismas y, después de 5 minutos sin ningún tipo de maniobra (período de “hands off”) y ausencia de recuperación del latido cardíaco, se certifica la muerte del paciente por un médico independiente del programa de trasplante. Tras la certificación, se reinician el masaje cardíaco y la ventilación mecánica, mientras se realizan las pruebas necesarias y se obtiene el permiso judicial para iniciar las maniobras de preservación. Tras la preservación “in situ” del pulmón, una vez obtenidos el consentimiento familiar y un nuevo permiso judicial, se iniciará la extracción de los pulmones.

1-1-2.- DESARROLLO HISTÓRICO.

Aunque pueda parecer que la utilización de donantes en asistolia es novedosa, no es del todo cierto. En los inicios del trasplante, tanto pulmonar como de otros órganos sólidos, los donantes utilizados fueron pacientes que sufrieron paradas cardiorrespiratorias en diversas circunstancias. Fue a partir de 1968, con la introducción del concepto de muerte cerebral ⁽¹⁵⁾, cuando se comenzaron a utilizar órganos de donantes con muerte cerebral.

El primer trasplante pulmonar fue realizado por James D. Hardy en 1963, el cual utilizó un donante que murió por infarto agudo de miocardio en el cuarto de emergencia del Centro Médico de la Universidad de Mississippi. El equipo de trasplante mantuvo el masaje cardiaco hasta realizar la toracotomía e iniciar la extracción del pulmón izquierdo. El receptor, un varón de 58 años con un carcinoma irreseccable en pulmón izquierdo, enfisema y neumonitis, presentó una clara mejoría y, aunque falleció 18 días después, a causa de un fallo renal por glomerulonefritis previa, el pulmón trasplantado no mostró signos de rechazo ni lesiones graves ⁽¹⁶⁾. En los siguientes años se realizaron trasplantes pulmonares con donantes en asistolia hasta el inicio del uso de donantes en muerte cerebral, que presentaban una mayor estabilidad hemodinámica premortem y no sufrían períodos de isquemia caliente.

Sin embargo, 30 años después, se renovó el interés de la donación en asistolia, como fuente adicional de injertos, debido a la escasez de órganos. 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⁽¹⁷⁾. Este y otros trabajos estimularon a diferentes grupos para explorar esta posibilidad en humanos.

En 1995, Robert Love publicó el primer caso de trasplante pulmonar procedente de un donante en asistolia controlado⁽¹⁸⁾. El receptor, que había recibido una semana antes un trasplante pulmonar de donante en muerte cerebral, sufría un rechazo agudo y estaba siendo sometido a oxigenación extracorpórea. A los 81 días, este nuevo injerto sufrió un nuevo rechazo, siendo necesario otro trasplante.

Por último, en el año 2001, 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⁽¹⁹⁾.

1-1-3.- BASES EXPERIMENTALES.

La base para preservar cualquier órgano sólido, con el objetivo de ser trasplantado, es el rápido enfriamiento del mismo, perfundiendo y almacenando el injerto con soluciones especiales frías, de forma que el período de isquemia del órgano transcurre en hipotermia, la cual enlentece los procesos metabólicos esenciales para el mantenimiento de la integridad celular. Los pulmones manejados de esta forma pueden ser trasplantados tras 6-8 horas de isquemia.

En el donante con corazón latiendo, esta preservación puede hacerse de forma inmediata. Sin embargo, en el donante en asistolia existe un período variable entre la parada cardíaca y el inicio de dicha preservación. Este período crítico, denominado *tiempo de isquemia caliente*, puede producir daño celular y disfunción del injerto.

Para evaluar la viabilidad de la donación en asistolia es fundamental analizar todos los aspectos implicados en el procedimiento, tales como los efectos de la isquemia caliente en el pulmón, el tiempo de isquemia caliente tolerable, los métodos que permitan prolongar el intervalo desde la parada cardíaca hasta la extracción del injerto, la función de éstos tras el implante y otros aspectos secundarios.

1-1-3-a.- Efectos de la isquemia caliente en el pulmón colapsado.

Basándose en el hecho de que se pueden cultivar con éxito muestras de epitelio pulmonar de pacientes muertos, se puede suponer que, tras la parada cardíaca del donante, es posible mantener a los pulmones con un intercambio gaseoso adecuado y durante un tiempo suficiente que permita su trasplante⁽²⁰⁾.

Este fenómeno se puede explicar porque el pulmón es el único órgano sólido que no requiere perfusión vascular para obtener oxígeno y realizar la respiración celular, la cual ocurre a través de la membrana alveolo-capilar desde los espacios alveolares. Podría considerarse incluso que la perfusión pulmonar supone un mecanismo de “robo de oxígeno”⁽¹⁷⁾. Debido a que no existe ninguna porción pulmonar metabólicamente activa alejada más de 0,3 mm de cualquier interfase gaseosa y/o sanguínea y a que las células pulmonares se disponen en forma de monocapa, es posible que, si reciben suficiente oxígeno (O_2) y sustratos y la eliminación de anhídrido carbónico (CO_2) es adecuada, la célula pueda sobrevivir tras la muerte del individuo. El aporte de O_2 y la eliminación de CO_2 se producen directamente a través del alveolo mediante un proceso de difusión pasiva simple. Por otro lado, aunque la perfusión es necesaria para un continuo aporte de sustratos y la eliminación de los catabolitos, probablemente exista un intervalo de tiempo durante el cual haya suficiente disponibilidad de sustrato y una concentración de metabolitos

tóxicos lo suficientemente baja como para permitir la viabilidad celular en presencia de un pool de sangre estancada⁽²¹⁾.

Estos fenómenos, junto con las peculiaridades metabólicas pulmonares, permitirían que los injertos pulmonares tolerasen períodos considerables de isquemia caliente, suficientes para poder llevar a cabo el trasplante. El pulmón se caracteriza por su estado altamente energético⁽²²⁾ y sus bajos requerimientos basales. El consumo de O₂ del tejido pulmonar perfundido es de 0,048 ml/min/gr de peso seco, siendo esta velocidad de consumo casi 6 veces inferior a la del corazón. Esto implica que el gasto energético pulmonar, que aproximadamente es un 1% del gasto energético global en reposo, es relativamente bajo⁽²¹⁾.

El mantenimiento del estado energético pulmonar se consigue mediante dos vías diferentes: el metabolismo oxidativo mitocondrial y la glicólisis anaeróbica. Aunque la principal ruta de producción energética o adenosín-trifosfato (ATP) es el metabolismo aeróbico de los carbohidratos, parece que determinadas estructuras pulmonares, como zonas bronquiales no perfundidas, utilizan el metabolismo anaeróbico, lo cual explicaría la producción basal de ácido láctico durante el metabolismo pulmonar⁽²¹⁾.

La ausencia de O₂ hace que el pulmón tenga que recurrir a otras fuentes alternativas de ATP (depósitos de ATP o síntesis del mismo por la vía de la glicólisis anaeróbica), insuficientes para suplir las demandas energéticas basales, produciéndose una progresiva disminución de los niveles de ATP (el metabolismo aeróbico es capaz de generar de 11 a 17 veces más fosfatos de alta energía que el metabolismo anaeróbico de la glucosa o el glucógeno). Esta caída de los niveles de ATP será más rápida si se inhibe la glicólisis anaeróbica por ausencia de glucosa⁽²³⁾. En el estudio de Von Wichert se observó que la isquemia normotérmica produce un

descenso importante y precoz del ATP (en los primeros 30 minutos de isquemia, el ATP desciende hasta un 70%), manteniéndose estos niveles alrededor del 20-25% de los valores basales durante los primeros 120 minutos gracias al metabolismo anaeróbico (durante este tiempo, el lactato aumenta casi 20 veces)⁽²⁴⁾. 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⁽²⁴⁾. Estos resultados concuerdan con los obtenidos por Hall, que demostró una disminución del 53% en el nivel de ATP a los 15 minutos y un 77% tras 2 horas de isquemia⁽²⁵⁾, y De Leyn, el cual observó como el metabolismo anaeróbico posee un comienzo precoz en el pulmón colapsado tras la parada cardíaca (a los 15 minutos de isquemia, los niveles de ATP descendieron un 45% y el lactato aumentó más del doble, con una disminución del 33% en la carga energética), siendo la vida media del descenso del ATP en estos pulmones colapsados de casi 20 minutos⁽²²⁾. Sin embargo, a diferencia de otros órganos, esta deplección es muy lenta, permitiendo períodos más prolongados de hipoxia. Tras producirse la parada cardíaca, la vida media del ATP cardíaco era de 6 minutos⁽²⁶⁾. En el hígado, los niveles de nucleótidos de adenina disminuían más del 75% tras 2 horas de isquemia y casi un 65% en el riñón^(27,28).

El ATP es un regulador fundamental en el ciclo intracelular de la actina entre sus formas monomérica y polimérica. Se ha observado que la deplección del ATP produce una progresiva desestabilización de los microfilamentos, que alcanza al 90% de las células a las 2 horas de inhibirse la síntesis de ATP, cuando sus niveles se encuentran al 15-20% de los valores basales⁽²⁹⁾. El reflejo de esta situación, a nivel

del tejido pulmonar, fue mostrado por D'Armini, que determinó el curso temporal de la muerte de las células pulmonares, mediante un método histológico cuantitativo⁽³⁰⁾. Mientras que en el grupo control, no sometido a isquemia, no se apreciaron evidencias de muerte celular, en los pulmones colapsados sometidos a isquemia la muerte celular comenzó precozmente (28% de células no viables a los 30 minutos de isquemia) y progresó rápidamente, de forma que a las 2 horas de isquemia el porcentaje alcanzaba el 36% y a partir de las 4 horas la mayoría de las células no eran viables (52%).

Por otro lado, se observó que los porcentajes de viabilidad celular presentaban una fuerte correlación con los niveles tisulares de nucleótidos de adenina. Sin embargo, a pesar de esta correlación, persistía la incapacidad de predecir de forma consistente la función pulmonar tras el trasplante (podría ser que los niveles de nucleótidos de adenina en el pulmón postmortem se correlacionasen con la viabilidad del injerto post-trasplante)⁽³¹⁾.

A nivel celular, los cambios ultraestructurales del parénquima pulmonar debidos a la isquemia son tiempo dependientes y se producen por varios mecanismos. En primer lugar, el aumento de la glicólisis anaeróbica aumenta la producción de lactato, disminuyendo el pH celular, lo cual provoca un aumento de la aglutinación cromática y una disminución de la síntesis de ácido ribonucleico (ARN). Por otro lado, el consumo de los depósitos de ATP provoca una inhibición de la bomba de sodio-potasio ATPasa, aumentando el sodio intracelular, el cual induce edema intracelular y aumento del calcio intracelular, que se unirá a la calmodulina formando un complejo que activa la separación de las uniones celulares, la captación de calcio por la mitocondria, la alteración de los microfilamentos y microtúbulos y la activación de fosfolipasas. Esta activación producirá un 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⁽³²⁾.

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

1-1-3-b.- Tiempo de isquemia caliente tolerable por el pulmón colapsado.

Hasta ahora hemos visto los efectos de la isquemia caliente en el pulmón colapsado. Sin embargo, para evaluar realmente la posibilidad de trasplantar estos injertos, es fundamental conocer qué consecuencias tienen estos fenómenos en la función pulmonar posterior, siendo necesario valorar el tiempo de isquemia caliente máximo que permita una función pulmonar aceptable tras el implante.

Los primeros estudios que evaluaron la viabilidad funcional pulmonar tras isquemia caliente fueron realizados por Blades, el cual analizó los efectos de la oclusión del hilio pulmonar y la posterior reperfusión, observando que, desde un punto de vista histológico, los pulmones podían tolerar hasta 300 minutos de isquemia y, desde un punto de vista funcional, el intercambio gaseoso empeoraba de forma significativa cuando la isquemia superaba los 60 minutos⁽³³⁾. Aunque el estudio de Blades no permitía sacar conclusiones claras, debido a sus limitaciones (falta de homogeneidad de los grupos, escaso número de pacientes y metodología

muy variable), ofrecía la posibilidad de establecer hipótesis de trabajo para futuros estudios.

Trabajos posteriores mostraron resultados variables. Homatas determinó la viabilidad pulmonar de pulmones sometidos a diferentes períodos de isquemia mediante un método de evaluación “ex vivo” (valorando los gases y la complianza de los pulmones reperfundidos a través de un circuito de circulación extracorpórea) ⁽³⁴⁾. Aunque la evaluación “ex vivo” no es comparable a la determinación de la capacidad del pulmón trasplantado para permitir un adecuado intercambio gaseoso, observó que los pulmones con menos de 2 horas de isquemia presentaban una función adecuada, apareciendo una progresiva disfunción, en forma de edema y empeoramiento de la oxigenación, a partir de esas 2 horas, aunque sin alteración en la complianza.

Por otro lado, Veith determinó los límites de la isquemia normotérmica mediante un modelo de supervivencia en perros sometidos a isquemia del pulmón izquierdo y anulación del derecho (según los autores, la adecuada función del pulmón isquémico venía dada por la supervivencia del animal, ya que soportaba todo el intercambio gaseoso) ⁽³⁵⁾. Los datos mostraron que el pulmón colapsado solamente toleraba 30 minutos de isquemia normotérmica (ninguno de los casos con tiempos de isquemia superiores sobrevivió). Además, observó que los animales que sobrevivían presentaban un empeoramiento de la presión parcial arterial de O₂ (PaO₂) antes de retornar a valores similares a los del grupo de control, reflejando el daño funcional que asocia la isquemia, aunque sea de carácter reversible.

Posteriormente, fue Egan 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 ⁽¹⁷⁾. En su estudio utilizó un modelo de trasplante pulmonar con injertos sometidos a diferentes períodos de

isquemia caliente, observando que la supervivencia a las 8 horas de los casos sometidos a 1 hora de isquemia fue del 100%, mostrando un excelente intercambio gaseoso y estabilidad hemodinámica, mientras que aquellos sometidos a 2 horas de isquemia presentaban menor supervivencia, aunque con un intercambio gaseoso aceptable en aquellos casos que sobrevivieron. En los casos con 4 horas de isquemia, tanto la supervivencia como el intercambio gaseoso fueron significativamente peores. Por otro lado, también observó la ausencia de correlación entre los cambios histológicos provocados por la isquemia y la evolución de los injertos ⁽¹⁷⁾. 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, mientras que, aquéllos con tiempos de isquemia caliente superiores, presentaban un agravamiento significativo de la lesión de reperfusión, en forma de gran aumento de las resistencias vasculares pulmonares, disminución de la complianza y de la capacidad de oxigenación y aumento del edema pulmonar ⁽³⁶⁾.

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.***

1-1-3-c.- Métodos de preservación “in situ” (dentro del cadáver).

El enfriamiento rápido de los órganos, mediante la perfusión de solución fría por su vasculatura, 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 ^(37, 38).

En los donantes con muerte cerebral, este procedimiento se realizará una vez autorizada la donación con los correspondientes consentimientos, tras la disección pulmonar, con el corazón latiendo y justo antes del clampaje de la arteria pulmonar, evitando cualquier período de isquemia caliente. Sin embargo, 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 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, 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 aquellas dirigidas al *mantenimiento de un adecuado aporte de oxígeno alveolar (insuflación o ventilación del injerto pulmonar durante el período de isquemia caliente)* y en aquellas 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.

A.- INSUFLACIÓN O VENTILACIÓN DEL INJERTO DURANTE LA ISQUEMIA CALIENTE: El fundamento de estas medidas se basa, por un lado, en el efecto de la distensión alveolar en el mantenimiento de la actividad del surfactante alveolar y, por otro lado, en la hipótesis, ya descrita, de que las células pulmonares no requieren de la perfusión sanguínea para obtener el oxígeno necesario en el mantenimiento de su metabolismo aeróbico, sino que lo pueden conseguir por difusión desde los espacios alveolares. De este modo, si se consigue mantener una concentración alveolar de oxígeno suficiente, podemos retrasar el inicio del metabolismo anaeróbico. Las principales ventajas de estas medidas son que se pueden aplicar de forma casi inmediata tras la parada cardíaca, que no necesitan del consentimiento familiar para ser utilizadas y que se pueden mantener durante el período de isquemia caliente.

Los primeros en utilizar la insuflación y/o la ventilación como métodos para atenuar las lesiones producidas por la isquemia caliente fueron Stevens⁽³⁹⁾, Veith⁽³⁵⁾

y Fonksalrud ⁽⁴⁰⁾, demostrando que tanto la insuflación como la ventilación de los pulmones con oxígeno permitían aumentar la tolerancia de los injertos a períodos prolongados de isquemia caliente, sugiriendo que este beneficio se basaba en mantener una concentración alveolar de oxígeno suficiente y en evitar el colapso del alveolo, los cuales permitirían una adecuada oxigenación del tejido pulmonar.

En el **aspecto metabólico**, los estudios iniciales mostraron que la insuflación con oxígeno retrasaba el inicio del metabolismo anaeróbico y el descenso del ATP, siendo este retraso mayor cuando se utilizaba una concentración de oxígeno del 100%. La insuflación con aire ambiente permitía mantener estables los niveles de nucleótidos y la carga energética durante 60 minutos de isquemia, apareciendo datos de metabolismo anaeróbico a partir de los 90 minutos de isquemia, con un descenso significativo del ATP y de la carga energética y un aumento en el lactato, mientras que, con la insuflación de oxígeno al 100%, se mantenían estables los niveles energéticos durante un período más prolongado de tiempo (hasta 2 horas), iniciándose el metabolismo anaeróbico a las 5 horas de isquemia normotérmica. En estos pulmones la vida media del ATP se prolongaba, desde los 20 minutos, en el pulmón colapsado, hasta los 97 minutos, en el pulmón insuflado con aire ambiente, y los 457 minutos, si se utilizaba oxígeno al 100% ⁽²²⁾.

Por otro lado, la ventilación con oxígeno mostró ser más eficaz, permitiendo mantener los niveles de ATP durante 4 horas de isquemia, con un descenso significativo a partir de las 8 horas de isquemia ⁽³¹⁾.

Estos datos fueron corroborados por Van Raemdonck ⁽⁴¹⁾ y Kuang ⁽⁴²⁾, los cuales 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⁽³²⁾, 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⁽³⁰⁾.

Este beneficio de la insuflación y la ventilación mecánica también se reflejó en el **aspecto funcional**. Los métodos utilizados para valorar este hecho se basaban en la comparación de diferentes parámetros funcionales, que permitían evaluar el grado de lesión isquemia – reperfusión, entre pulmones colapsados, insuflados y/o ventilados. La lesión isquemia – reperfusión se caracteriza por el desarrollo de un edema pulmonar que provoca un aumento de las resistencias vasculares pulmonares, un empeoramiento de la capacidad de oxigenación del injerto, una disminución de la complianza y una ganancia de peso húmedo en dicho pulmón. Por ello los diferentes trabajos realizados se centraron en medir estos parámetros funcionales, utilizando básicamente dos métodos: la evaluación “ex vivo” y el modelo de trasplante pulmonar.

En primer lugar, los *modelos de evaluación “ex vivo”* analizan el comportamiento funcional del pulmón mediante un sistema aislado de reperfusión. En el trabajo de Jones se observó, mediante este método, que la hipoxia inducida por la isquemia producía un aumento de la permeabilidad capilar, medida por la constante de permeabilidad capilar (K_{fc}), no sólo dependiente del nivel absoluto de

deprivación de oxígeno, sino también de la duración de la isquemia (este aumento de la permeabilidad se objetivaba en todos los pulmones, excepto en aquéllos ventilados con oxígeno al 100% y con períodos de isquemia caliente menores de 60 minutos, sugiriendo que la ventilación con oxígeno permitía retrasar el aumento de la permeabilidad capilar, aunque este beneficio desapareciese con tiempos de isquemia caliente superiores a 60 minutos) ⁽⁴³⁾. Por otro lado, en este trabajo también se observó que el aumento de la permeabilidad se correlacionaba con los niveles totales de nucleótidos de adenina y el porcentaje de viabilidad celular, y que el beneficio obtenido por la ventilación con oxígeno al 100%, durante la isquemia caliente, era menor, en términos metabólicos y de viabilidad celular, que el presente en estudios de pulmones sin reperfusión (las diferencias entre los pulmones colapsados y los ventilados dejaron de ser significativas a partir de los 60 minutos de isquemia caliente, en lo que se refiere a niveles de nucleótidos de adenina, y a partir de los 30 minutos, si consideramos el porcentaje de viabilidad celular).

Otros estudios que han evaluado la función pulmonar tras la reperfusión en sistemas aislados muestran que los pulmones colapsados con períodos de isquemia caliente superiores a 90 minutos presentan signos de lesión isquemia – reperfusión graves, mientras que esta lesión se verá claramente atenuada en aquellos pulmones insuflados o ventilados, permitiendo tiempos de isquemia normotérmica más prolongados (de hasta 4 horas), sin que ello afecte de forma significativa a la función del injerto (aunque estos pulmones muestren signos de edema pulmonar, en forma de una disminución de complianza, un aumento de las resistencias vasculares pulmonares y una ganancia de peso, la capacidad de oxigenación de los mismos se mantiene en valores clínicamente aceptables) ⁽⁴⁴⁻⁴⁷⁾. Por otro lado, también concluyen

que la insuflación es tan buena como la ventilación en aumentar la tolerancia del pulmón a la isquemia caliente^(45,46).

El segundo método utilizado para la valoración funcional de los injertos es el *modelo de trasplante pulmonar* que, en la mayoría de los casos, consiste en el implante del pulmón izquierdo con posterior anulación del pulmón derecho (bien por oclusión vascular y bronquial del mismo, bien mediante neumonectomía derecha). En el trabajo de Ulicny, donde se comparan pulmones colapsados y ventilados, sometidos a 4 horas de isquemia caliente, se observa que, aunque todos los pulmones muestran signos de lesión isquemia – reperfusión (edema perivascular y peribronquial con evidencia de congestión vascular), la supervivencia y los parámetros funcionales de los injertos ventilados durante el período de isquemia normotérmica eran claramente mejores que los presentes en los pulmones colapsados⁽⁴⁸⁾. Otros estudios muestran que los pulmones insuflados o ventilados durante diferentes períodos de isquemia caliente (hasta 2 horas) poseen una función postimplante similar, o ligeramente inferior, a la que presentan los injertos obtenidos de donantes con corazón latiendo (aunque los pulmones con isquemia caliente parecen sufrir un mayor grado de lesión isquemia – reperfusión, la repercusión clínica es mínima, presentando valores de complianza y capacidad de oxigenación aceptables)⁽⁴⁹⁻⁵²⁾.

Por otro lado, Roberts analizó la viabilidad funcional de los injertos sometidos a períodos prolongados de isquemia normotérmica mediante un modelo de trasplante bipulmonar secuencial, similar al utilizado en la práctica clínica habitual⁽⁵³⁾. Este autor consideraba que el modelo de trasplante unipulmonar, con anulación del pulmón contralateral, era un método eficaz para comparar la lesión de isquemia - reperfusión entre varios grupos, pero demasiado riguroso para valorar

realmente el grado de dicha lesión, su evolución y su efecto en la supervivencia del animal de experimentación. Esto es debido a que, en este modelo, la lesión de reperfusión se verá exagerada, ya que el pulmón trasplantado recibirá el gasto cardíaco total del receptor durante el período de observación, permitiendo la aparición de un edema intersticial importante, incluso con mínimas lesiones de la membrana alveolo-capilar. Sin embargo consideraba que el modelo de trasplante bipulmonar secuencial era capaz de reflejar, de forma más óptima y certera, la situación clínica real de los trasplantes pulmonares en seres humanos. Este estudio demostró que los pulmones ventilados con O₂ al 100% funcionaban de forma adecuada, incluso tras 4 horas de isquemia caliente. La presencia de un aumento de las resistencias vasculares pulmonares, del agua extravascular pulmonar y de la diferencia alveolo-arterial de O₂ eran indicativos de lesión de reperfusión. Sin embargo, la evolución de estos parámetros a lo largo del período de observación (descenso del agua extravascular pulmonar y de la diferencia alveolo-arterial de O₂, a partir de la primera hora de reperfusión) implicaba que la lesión no progresaba, sino que era de carácter reversible a corto plazo.

Así pues, tanto la insuflación como la ventilación parecen proporcionar al injerto pulmonar una mayor tolerancia frente a la isquemia normotérmica. Ahora bien, los mecanismos por los cuales este beneficio se produce pueden ser, en primer lugar, el aporte de oxígeno alveolar y, en segundo, la prevención del colapso o la distensión cíclica alveolar. Para demostrar cuál de estos factores era crítico en el efecto protector frente a la isquemia normotérmica, algunos estudios compararon grupos ventilados o insuflados con diferentes mezclas gaseosas (aire ambiente, oxígeno al 100% o nitrógeno al 100%), obteniéndose resultados discrepantes. Mientras que los estudios que analizaban la situación metabólica y la viabilidad

celular concluían que el factor protector crítico era el aporte de oxígeno^(22,30,31,41,42), los estudios funcionales señalaban que era la distensión alveolar el mecanismo fundamental, independientemente de la concentración de oxígeno^(44-46, 48, 54).

Los trabajos que apoyan la *hipótesis de la concentración de oxígeno alveolar* como mecanismo fundamental, muestran que tanto la insuflación como la ventilación, con aire ambiente o con oxígeno al 100%, permiten mantener el metabolismo aeróbico, retrasando el consumo de ATP, el descenso de la carga energética y la muerte celular, mientras que la ventilación con nitrógeno no se diferencia del colapso alveolar. De esta forma, en el pulmón colapsado, donde se retienen ciertas cantidades de aire, el marcado descenso de los niveles de nucleótidos y de la viabilidad celular se producirá precozmente, cuando el oxígeno retenido desaparezca, mientras que en los pulmones insuflados, el oxígeno aportado permitirá retrasar estos cambios, tanto más cuanto mayor sea la concentración de oxígeno administrada, hasta el momento en el que dicho oxígeno se consuma. Sin embargo, la ventilación permitirá un aporte continuo de oxígeno al alveolo, permitiendo tolerar tiempos de isquemia significativamente superiores, sin que existan diferencias entre ventilar con aire ambiente o con oxígeno al 100% (una concentración alveolar de oxígeno del 21% parece suficiente para retrasar el metabolismo anaeróbico)^(22, 30, 31, 41, 42).

Por otro lado, todos los estudios en los que se provocaba una lesión de isquemia – reperfusión^(44-46, 48, 54) concluían que la insuflación y la ventilación tenían un efecto protector “per se”, basado en el *mantenimiento de la distensión alveolar*, independiente de la concentración alveolar de oxígeno, ya que los pulmones en los que la mezcla gaseosa era básicamente de nitrógeno, mostraban parámetros funcionales similares a los obtenidos con oxígeno al 100% (ambos claramente

superiores a los que presentaban los pulmones colapsados) e incluso, en el estudio de Koyama⁽⁵⁴⁾, los lóbulos ventilados con aire ambiente u oxígeno al 100% presentaban signos de lesión más grave que los ventilados con nitrógeno.

Una de las posibles causas de la discrepancia entre ambos tipos de estudios puede ser la presencia de reperfusión en los estudios funcionales. Mientras que en los análisis metabólicos y de viabilidad celular los pulmones no se veían sometidos al fenómeno de la reperfusión tras la isquemia caliente (la lesión analizada sólo era debida a la isquemia), los estudios funcionales requerían la reperfusión del injerto, de forma que la lesión por reperfusión se añadía a la lesión por isquemia, provocando que el beneficio obtenido con la administración de oxígeno durante la isquemia se viese atenuado por el perjuicio en la reperfusión que asociaba su uso. Según Koyama, este hecho era secundario a la toxicidad pulmonar inherente al oxígeno, el cual asociaba un daño celular debido a la producción de radicales libres y al balance entre éstos y los antioxidantes endógenos⁽⁵⁴⁾. En los pulmones perfundidos, este balance se mantiene, retrasando la toxicidad del oxígeno. Sin embargo, en los pulmones isquémicos, los mecanismos antioxidantes endógenos se consumen rápidamente, favoreciendo la acción de los radicales libres de oxígeno y el edema pulmonar. Este fenómeno se confirmaba al observar que los pulmones ventilados con oxígeno al 100% y pretratados con un antioxidante, como la superóxido dismutasa, mostraban una reducción significativa del edema⁽⁵⁴⁾. Sin embargo, el trabajo de Hennington supuso una excepción a estos estudios, ya que, al comparar la ventilación con aire ambiente y con oxígeno al 100%, observó que esta última ofrecía una mejor función postimplante, sugiriendo que el uso de altas concentraciones de oxígeno era más beneficioso⁽⁵⁵⁾.

Los mecanismos por los cuales el mantenimiento de la distensión alveolar protege frente a la isquemia normotérmica parecen estar relacionados con el surfactante y con la prevención del colapso de la vasculatura pulmonar. Diferentes estudios han mostrado que la isquemia ⁽⁵⁶⁾ y el colapso alveolar ⁽⁵⁷⁾ asocian un descenso significativo en la secreción y actividad del surfactante. Así mismo, otros autores demostraron que la distensión alveolar suponía un potente estímulo para la formación y secreción de surfactante por parte de los neumocitos tipo II, implicado en el mantenimiento de la tensión alveolar y la integridad de la membrana alveolo-capilar ⁽⁵⁸⁻⁶⁰⁾. Otros posibles mecanismos asociados a la insuflación y/o la ventilación pueden ser el estímulo en la producción de óxido nítrico y prostaciclina por parte del parénquima pulmonar o la prevención del colapso de la vasculatura pulmonar (el mantenimiento de una presión intravascular positiva durante la isquemia parece tener un marcado efecto protector frente a la lesión de isquemia – reperfusión mediante la prevención del contacto de las superficies endoteliales, la disminución de las interacciones entre neutrófilos y endotelio, el fenómeno de sellado de la capa endotelial o la liberación de mediadores) ⁽⁶¹⁾.

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.

B.- ENFRIAMIENTO “IN SITU” DEL INJERTO PULMONAR: Como sucede en el resto del organismo, la hipotermia permite una inhibición de determinados procesos metabólicos, permitiendo un enlentecimiento en la deplección 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. En el caso del tejido pulmonar, Date observó que el descenso de la temperatura del tejido pulmonar hasta 22 °C permitía que el consumo de oxígeno pulmonar fuera el 28% del consumo en normotermia y que, a menores temperaturas, este consumo era aún menor (a 10 °C, el pulmón consumía un 10% del consumo en normotermia y, a 1 °C, el consumo era de un 4%) ⁽⁶²⁾.

Así pues, 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 la vasculatura pulmonar ⁽⁶³⁾, 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 especial 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*.

Uno de los aspectos a valorar en los diferentes métodos utilizados es la velocidad y homogeneidad del enfriamiento pulmonar conseguido. Van Raemdonck analizó la evolución temporal de la temperatura pulmonar utilizando el enfriamiento tópico del pulmón colapsado, mediante la administración, a través de tubos pleurales, de una solución a 1 °C en cadáveres sumergidos en un baño frío (1 °C) y la ventilación con aire frío (4 °C), y los comparó con la evolución a temperatura ambiente (24 °C) y la preservación estándar (perfusión de solución fría a 4 °C y posterior almacenaje a 1 °C) ⁽⁶³⁾. Para valorar la homogeneidad del enfriamiento midió la temperatura endobronquial, la de la superficie pulmonar y la del centro o “core”. Observó que en los pulmones del grupo a temperatura ambiente se producía un lento descenso de todas las temperaturas pulmonares, más rápido que el enfriamiento corporal postmortem, debido a que este órgano está más expuesto al medio ambiente que otros, a través de la vía aérea. El análisis de los diferentes métodos de enfriamiento mostró que la ventilación con aire frío permitía un descenso más rápido de la temperatura endobronquial, pero apenas modificaba la evolución de la temperatura del tejido pulmonar (periférico o central). Por otro lado, el enfriamiento tópico del pulmón colapsado y el cadáver provocaba un descenso de la

temperatura más rápido y homogéneo (afectaba tanto a la temperatura endobronquial como a la del tejido pulmonar periférico y central), aunque no tanto como la perfusión de solución fría, que permitía descender la temperatura pulmonar por debajo de 10 °C en menos de 5 minutos (mientras que el enfriamiento tóxico no consiguió estos valores hasta pasadas 4 horas). Este autor concluyó que la ventilación con aire frío no permitía un adecuado enfriamiento del tejido pulmonar, mientras que el enfriamiento tóxico sí era eficaz, aunque claramente inferior a la perfusión de solución fría ⁽⁶³⁾.

Desde el punto de vista metabólico, el estudio comparativo realizado por Van Raemdonck mostró que, si bien la ventilación con aire frío permitía un mantenimiento de los niveles de ATP, disminuyendo su catabolismo y la producción de hipoxantina, el beneficio obtenido no era significativamente superior al que presentaba la ventilación con aire a temperatura ambiente, demostrando que el enfriamiento mediante la ventilación con aire frío no aportaba ventajas metabólicas añadidas a la propia ventilación ⁽⁴¹⁾. Por otro lado, el enfriamiento tóxico produjo un significativo retraso en la deplección de ATP y la formación de hipoxantina, aunque, como era de esperar, inferior al obtenido con la perfusión de solución fría ⁽⁴¹⁾.

Desde un punto de vista funcional, Dougherty valoró el efecto de la ventilación con aire frío (consiguió descender la temperatura pulmonar a 2-7 °C, utilizando aire a 10-15 °C bajo cero durante 1 hora) y observó que todos los pulmones presentaban distrés respiratorio, edema alveolar severo y sangrado intra-alveolar ⁽⁶⁴⁾. Así pues, la ventilación con aire frío se ha mostrado como un método poco eficaz en la preservación “in situ” del pulmón porque, o bien no consigue un enfriamiento homogéneo de todo el pulmón, desapareciendo el beneficio de la hipotermia en el metabolismo pulmonar, o bien las medidas necesarias para

conseguir la hipotermia del injerto son tan agresivas que producen daños irreversibles en el tejido pulmonar.

Por lo que se refiere al enfriamiento tóxico, Connaughton fue el primero en investigar el efecto del mismo en la función pulmonar y, en un modelo de supervivencia en perros, a los que se realizaba el enfriamiento tóxico de los pulmones (sin circulación ni ventilación), observó que todos los animales toleraban la neumonectomía contralateral tras 6 horas de isquemia fría ⁽⁶⁵⁾.

Por otro lado, el grupo de trasplante pulmonar de Toronto fue el primero en utilizar el enfriamiento tóxico como método de preservación de los injertos obtenidos de donantes con corazón latiendo. En 1988 publicaron su experiencia con 11 trasplantes unipulmonares en pacientes con fibrosis en los que la preservación del injerto se realizaba sumergiendo los pulmones colapsados en solución fría (5 de los 11 casos sufrieron tiempos de isquemia de hasta 5,5 horas) ⁽⁶⁶⁾. Además de que los 11 trasplantes tuvieron éxito a largo plazo, no se mostró ninguna relación entre la duración de la isquemia y la función pulmonar precoz.

Estudios posteriores mostraron resultados dispares. 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), salvo por la presencia de una menor complianza pulmonar y una mayor PaCO₂ en los pulmones preservados mediante perfusión, concluyendo que el enfriamiento tóxico a 8°C permitía una adecuada preservación pulmonar durante 12 horas ⁽⁶⁷⁾. Sin embargo, el estudio de Locke mostraba resultados desastrosos al utilizar pulmones preservados durante 6 horas con enfriamiento tóxico a 4 °C ⁽⁶⁸⁾. Estos últimos resultados podrían explicarse por la metodología utilizada

en el estudio, la cual permitía cierto tiempo de isquemia caliente, la acumulación de CO₂ y la consiguiente acidosis, y por la temperatura pulmonar excesivamente baja (4 °C). Estas situaciones podrían aumentar el grado de lesión pulmonar, empeorando la función postrasplante.

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. En un estudio comparativo, los injertos enfriados tópicamente, mediante la infusión de solución fría a través de tubos pleurales, presentaron una función pulmonar, durante las 24 horas postimplante, similar a la que presentaba el grupo control, con pulmones no sometidos a isquemia ni trasplante (salvo un ligero aumento de las resistencias vasculares pulmonares, que podría estar provocado por un descenso del factor relajante dependiente del endotelio secundario al almacenaje frío prolongado y que podría ser de carácter reversible, tanto la oxigenación como la complianza pulmonar se mantuvieron en valores similares a dicho grupo control) ⁽⁶⁹⁾. Estos resultados se confirman en otros trabajos donde los valores funcionales de los pulmones sometidos a enfriamiento tópico son similares, o incluso mejores, a los obtenidos con injertos preservados mediante perfusión de solución fría ⁽⁷⁰⁻⁷³⁾. Esto último justificado por el hecho de que con el enfriamiento tópico se consigue una hipotermia más lenta y progresiva que permite la ausencia de estrés mecánico de la célula endotelial y, con ello, una mayor protección de la misma y de los neumocitos tipo 2 ⁽⁷³⁾.

Por tanto, y según estos datos, podemos concluir que el enfriamiento tópico es un sistema eficaz para la preservación “in situ” del injerto pulmonar. Sin embargo, existen dos inconvenientes que puede asociar este método. En primer lugar, el enfriamiento podría ser heterogéneo si el procedimiento se llevase a cabo con el

pulmón insuflado, debido a la flotabilidad del injerto dentro de la caja torácica. Este problema desaparece si el enfriamiento se realiza con el pulmón colapsado, convirtiéndolo en un órgano semisólido y permitiendo un descenso más homogéneo de la temperatura de todo el tejido pulmonar. Otra forma de solventar este hecho fue descrita por Watanabe, el cual realizaba el enfriamiento tópico mediante la insuflación del pulmón con aire frío y la introducción de aire frío circulante en la cavidad torácica mediante tubos de tórax ⁽⁷⁴⁾. Según los autores, este método combina las ventajas de mantener la insuflación durante la isquemia y el enfriamiento homogéneo del injerto, aunque su principal limitación es la dificultad de aplicación. El segundo inconveniente es que para poder aplicar estas medidas es necesario, en primer lugar, preparar los sistemas utilizados para el enfriamiento y, en segundo lugar, manipular el donante, siendo imprescindible la obtención del correspondiente consentimiento. Estos hechos evitarían su inmediata aplicación, prolongando el tiempo de isquemia caliente.

Por último, los estudios comparativos entre el enfriamiento tópico y la ventilación normotérmica han demostrado que el primero ofrece una mayor protección pulmonar durante la isquemia, aunque la principal ventaja de la ventilación es la posibilidad de ser instaurada de forma inmediata tras la parada cardíaca ^(41, 75).

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. Por ello, *el método óptimo de preservación del pulmón del donante en asistolia debe combinar ambas medidas*: inicialmente *la ventilación* permitirá aumentar la tolerancia a la isquemia caliente, desde el momento de la parada cardíaca hasta el momento en que se pueda realizar *el enfriamiento tópico*, el cual permitirá una mayor protección pulmonar hasta el momento en que se pueda llevar a cabo la preservación estándar.

Hasta ahora, todos los estudios referidos, salvo el de Buchanan ⁽⁴⁹⁾, evalúan a corto plazo, incluso horas, los efectos de la isquemia normotérmica y de los métodos para aumentar la tolerancia a la misma. Aquellos trabajos que analizan la función a más largo plazo han mostrado que los injertos obtenidos en asistolia no muestran diferencias funcionales con respecto a aquellos obtenidos de forma convencional. Binns comparó la función pulmonar a los 21 días del trasplante, entre pulmones con preservación estándar e injertos sometidos a 60 minutos de isquemia caliente y ventilados con aire ambiente, observando que, en aquellos casos que toleraron la exclusión del pulmón nativo (por ausencia de lesión isquémica bronquial grave), la función pulmonar (intercambio gaseoso y hemodinámica pulmonar) no difería entre el grupo control y el grupo de donación en asistolia ⁽⁷⁶⁾. Wierup confirmó estos resultados, comparando la función pulmonar, a las 5 semanas, de un grupo control sin trasplantar, uno con trasplante de pulmones de donante con corazón latiendo y otro de donante en asistolia, con 31 minutos de isquemia caliente (durante la que recibieron masaje cardíaco) y 2 horas de enfriamiento tópico ^(77, 78). Los resultados obtenidos mostraron que no existían diferencias significativas entre los tres grupos en lo que se refiere al intercambio gaseoso.

1-1-3-d.- Otros aspectos de la donación en asistolia.

Además de la isquemia caliente, existen otros factores que pueden limitar la viabilidad de los injertos obtenidos en asistolia: la cicatrización de la sutura bronquial, los efectos de la hipotensión premortem y el fenómeno de trombosis intravascular en la microcirculación pulmonar.

A.- CICATRIZACIÓN BRONQUIAL: Desde que se realizase el primer trasplante pulmonar en 1963, la cicatrización bronquial ha sido una de las principales preocupaciones en la viabilidad del trasplante. Los primeros casos mostraron una elevada incidencia de complicaciones bronquiales, las cuales limitaron la supervivencia a medio y largo plazo ⁽⁷⁹⁻⁸¹⁾. El principal factor causante de estas complicaciones era la isquemia del bronquio del donante ⁽⁸²⁾. El uso de métodos de preservación más modernos, los avances en la técnica quirúrgica y la disminución de los tiempos de isquemia fría han permitido disminuir la frecuencia y gravedad de las complicaciones bronquiales, aumentando la supervivencia de dichos trasplantes.

La introducción de los donantes en asistolia añade un nuevo factor: la isquemia caliente. El efecto de este período en la cicatrización bronquial ha sido poco evaluado, debido a que los estudios realizados sólo analizaban la viabilidad a corto plazo. En los trabajos de Binns ⁽⁷⁶⁾ y Wierup ⁽⁷⁸⁾, donde la valoración se realizaba a más largo plazo, se evaluaba dicho aspecto, aunque los resultados de ambos trabajos son contradictorios. En el primero ⁽⁷⁶⁾, que, a los 21 días, realizaba la valoración de trasplantes con injertos sometidos a 1 hora de isquemia normotérmica, se observó que un 66% de los casos presentaron lesión necrótica bronquial (moderada o grave en 4 de los 6 casos con lesión, pero ninguno con dehiscencia de la

sutura) que no permitió tolerar el clampaje del pulmón nativo, mientras que en el grupo control (donantes con corazón latiendo) no hubo signos de lesión bronquial (sólo 1 caso con estrechamiento de la anastomosis por granuloma), concluyendo que 60 minutos de isquemia caliente producían un empeoramiento de la viabilidad bronquial y que un período de 30 minutos podría ser un límite aceptable, ya que, en un estudio previo ⁽⁴⁹⁾, no se observaron cambios isquémicos en injertos con 30 minutos de isquemia caliente, aunque la evaluación se realizó a los 7 días del trasplante. En el segundo trabajo se comparaba un grupo control sin trasplante con trasplantes de donante con corazón latiendo y de donantes en asistolia, estos últimos sometidos a 26 minutos de maniobras de reanimación cardiopulmonar, a 5 minutos de la parada cardíaca, y a 2 horas de enfriamiento tóxico posterior ⁽⁷⁸⁾. La evaluación de la cicatriz bronquial se realizó a las 5 semanas del trasplante, observándose que en ninguno de los grupos aparecían signos de isquemia o necrosis bronquial y la apariencia de la anastomosis bronquial era normal en todos ellos.

Entre las posibles causas de esta disparidad podemos considerar la diferente metodología utilizada en ambos estudios, fundamentalmente en lo que se refiere al uso de inmunosupresores y a la técnica de la sutura bronquial. Mientras que Binns ⁽⁷⁶⁾ utiliza inmunosupresores, entre ellos corticoides, Wierup ⁽⁷⁸⁾ no los administra. Aunque Lima mostró que los corticoides y la azatioprina podían alterar la cicatrización bronquial ⁽⁸³⁾, un estudio retrospectivo del grupo de Toronto no encontró diferencias en la misma entre pacientes que recibieron corticoides precozmente y aquéllos que los recibieron a partir de la segunda semana ⁽⁸⁴⁾. Por otro lado, Binns realizó la sutura bronquial de forma continua ⁽⁷⁶⁾, mientras que Wierup suturó la mucosa de forma continua y el cartílago de forma discontinua (aunque

parece que esta última evita la estenosis bronquial ⁽⁸⁵⁾, no está claro su efecto en el desarrollo de isquemia en la sutura) ⁽⁷⁸⁾.

B.- INESTABILIDAD PREMORTEM: Otro aspecto importante que se debe de valorar es el efecto del período de inestabilidad que precede a la parada cardiaca (hipoxia y/o hipotensión), el cual puede ser más dañino que la propia isquemia caliente, ya que puede provocar la activación y secuestro pulmonar de neutrófilos, la liberación de mediadores proinflamatorios, así como una acidosis láctica y diferentes alteraciones metabólicas ^(86,87).

En el estudio de Mauney se concluyó que ni la hipoxia previa a la parada cardiaca ni la isquemia caliente durante 20-30 minutos afectaron a la función de los injertos pulmonares, al comparar donantes con corazón latiendo, pulmones con 30 minutos de isquemia caliente e injertos sometidos a parada cardiaca hipóxica (aproximadamente 7 minutos) y 20 minutos de isquemia caliente ⁽⁸⁸⁾.

Por otro lado, el efecto de la hipotensión premortem fue analizado comparando diferentes grupos sometidos a hipotensión (1 hora de hipotensión por shock hemorrágico) sin o con isquemia caliente (2 y 3 horas de duración) ⁽⁸⁹⁾. El estudio se realizó sin ventilar ni heparinizar a los injertos para simular el escenario clínico de un donante no controlado. Los altos niveles de actividad de mieloperóxidasa (marcador de neutrófilos), antes de la reperfusión, en los grupos con hipotensión confirma el hecho de que la misma produce una activación y secuestro pulmonar de neutrófilos. El análisis de la relación peso húmedo/seco, el intercambio gaseoso y la hemodinámica pulmonar no mostró diferencias entre el grupo control, el sometido sólo a hipotensión y el que sufrió únicamente un período de 3 horas de isquemia caliente. Sin embargo, el efecto combinado de hipotensión e isquemia

caliente disminuyó de forma significativa la viabilidad de los injertos (tanto la supervivencia como los parámetros funcionales)⁽⁸⁹⁾.

C.- TROMBOSIS INTRAVASCULAR POSTMORTEM: La formación de trombos en la microvasculatura pulmonar es otro de los factores fundamentales que determinan la viabilidad de los injertos obtenidos en asistolia. Este fenómeno puede producir alteraciones de la perfusión, aumentando el espacio muerto, impedir una distribución homogénea de la solución de preservación, aumentar la resistencia precapilar al flujo, favoreciendo la aparición de edema pulmonar, y conducir a la isquemia de la mucosa en zonas de la vía aérea no perfundidas.

Los procesos de coagulación, fibrinogenolisis y fibrinolisis en cadáveres, tras la parada cardíaca, permanecen controvertidos. En autopsias humanas se ha observado la presencia de coágulos líquidos o sólidos, sin un patrón identificable y sin relación con la duración de la muerte⁽⁹⁰⁾. Algunos han especulado que la muerte rápida se asocia con la presencia de una sangre fluida, mientras que los períodos agónicos prolongados provocan una mayor formación de coágulos, y otros que la sangre será más fluida si la coagulación y la fibrinolisis se activan antes de la muerte⁽⁸⁹⁾. En el estudio de Tremblay no se encontraron diferencias subjetivas en la formación de coágulos entre pacientes sometidos a hipotensión premortem y diferentes tiempos de isquemia caliente de forma aislada o combinada⁽⁸⁹⁾.

Existen varios métodos que permiten atenuar o eliminar esta formación de microtrombos: la heparinización, la perfusión retrógrada y el uso de antifibrinolíticos (uroquinasa o factor recombinante del tipo activador del plasminógeno). De estos, los dos primeros son los de mayor aplicación clínica.

Hasta ahora, prácticamente todos los trabajos a los que nos hemos referido utilizaban la heparinización premortem, como método de trabajo para evitar la formación de microtrombos y permitir una adecuada valoración de los efectos de la isquemia caliente y los métodos para atenuarla, eliminando la posible interferencia que podría suponer el fenómeno de la trombosis. Esta actitud fue tomada a raíz de las observaciones realizadas por Egan ⁽¹⁷⁾. En su trabajo, el primero que evaluaba la función postimplante de injertos sometidos a isquemia caliente, los animales no eran heparinizados, realizándose una extensa aspiración de los trombos premortem. Debido a la cantidad de trombos extraídos en la arteria pulmonar y la aurícula izquierda de los perros sometidos a 2 horas de isquemia caliente, aquellos animales con mayores tiempos de isquemia recibieron heparina antes de la parada cardiaca para excluir la trombosis como causa de una pobre función pulmonar (en las autopsias posteriores se observó que ninguno de los animales presentó trombosis intravascular significativa). Sin embargo, en la práctica clínica habitual, la heparinización premortem no es factible (donantes no controlados) o genera un amplio debate ético-legal (donantes controlados). Por ello es fundamental conocer los efectos de la heparinización postmortem y el momento óptimo en el que esta puede llevarse a cabo.

En los trabajos donde no se realizó heparinización previa a la parada cardiaca, los injertos con isquemia caliente presentaron una función similar a la de los controles ^(17, 77, 89). Sin embargo, aquellos estudios comparativos entre injertos con y sin heparinización mostraron resultados variados. En el estudio de Van Raemdonck, que analizaba diferentes métodos de preservación, se comparó un grupo suplementario de pulmones colapsados con 4 horas de isquemia caliente sin heparinizar frente a uno con las mismas condiciones pero heparinizado,

observándose únicamente un aumento de las resistencias vasculares pulmonares en el grupo sin heparinizar (no se apreciaron diferencias en la presión de la vía aérea ni en la relación de peso húmedo/seco) ⁽⁴⁵⁾. En el trabajo de Inokawa, la comparación de pulmones colapsados con 2 horas de isquemia caliente sin heparinizar frente a otros heparinizados, unos antes de la parada cardíaca y otros 10 minutos tras la misma (con masaje cardíaco posterior), mostró que los pulmones que recibieron heparina presentaron, sin diferencias entre ellos, una mayor PaO₂, menor PaCO₂ y unas resistencias vasculares pulmonares menores que los pulmones sin heparinizar ⁽⁹¹⁾. La heparinización permitió, además, una reperfusión más homogénea y la presencia de menor cantidad de coágulos y trombos en el análisis histológico.

En un estudio posterior, se concluyó que el momento óptimo para la heparinización postmortem se situaba en los primeros 30 minutos tras la parada cardíaca y que la administración más tardía asociaba un empeoramiento significativo de la función del injerto ⁽⁹²⁾.

Por otro lado, además de su efecto antitrombótico, la heparina ha demostrado poseer un efecto protector independiente frente a la lesión de isquemia-reperfusión ⁽⁹³⁾.

Sin embargo, la heparinización no es capaz de eliminar por completo la formación de microtrombos, como mostraba el hecho de que la perfusión posterior de una solución permitió el lavado y eliminación de los mismos, incluso cuando la heparina fue administrada previamente a la parada cardíaca ^(94, 96). Por ello, la utilización de otros métodos que permitan eliminar esos trombos residuales podría beneficiar la función del injerto. Uno de estos métodos es la perfusión retrógrada, a través de la aurícula izquierda, de la solución de preservación. Esta técnica permitiría

un mejor lavado de los hematíes y los trombos impactados en el área precapilar tras la perfusión anterógrada de la solución de preservación.

El análisis del efecto combinado de perfusión anterógrada y posterior perfusión retrógrada en injertos no heparinizados mostró que esta técnica asociaba una mejor función hemodinámica (menores resistencias vasculares pulmonares), un mejor intercambio gaseoso, una mayor complianza dinámica y un menor edema que el uso aislado de la perfusión anterógrada ^(95, 96). Por otro lado, el estudio en animales heparinizados previamente a la parada cardiaca, también mostró los beneficios, en términos funcionales, del uso de la perfusión retrógrada como método de preservación ⁽⁹⁴⁾.

Además, la perfusión retrógrada no sólo es eficaz en eliminar los trombos residuales, sino que también permite una distribución más homogénea de la solución de preservación, a través del sistema venoso pulmonar (de baja resistencia y elevada capacitancia), y la preservación de zonas dependientes de la circulación bronquial que, de otra forma, no recibirían la solución de preservación ^(97, 98).

1-1-4.- ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES.

Como ya hemos señalado, la necesidad de un mayor número de órganos trasplantables ha obligado a considerar fuentes alternativas de los mismos, como la donación en asistolia. Entre las principales razones del uso de los donantes en asistolia podemos destacar que fueron la principal fuente de órganos trasplantables, antes de la introducción del concepto de muerte cerebral, y han permanecido así en diferentes países, donde este concepto ha sido incluido recientemente en su legislación, aunque no haya sido completamente aceptado desde el punto de vista sociocultural (Japón). Por otro lado, el uso de estos órganos no viola el principio

ético del “donante muerto”, el cual explicaremos más adelante. Además, la determinación de la muerte por criterios cardio-pulmonares es mucho más frecuente que la realizada por criterios neurológicos, lo cual permite aumentar de forma significativa el número de donantes potenciales. Finalmente, la incidencia de pacientes con criterios de muerte cerebral está disminuyendo gracias a los avances en el cuidado de los pacientes con lesión neurológica catastrófica, a los cambios demográficos (la esperanza de vida es cada vez mayor) y a otros cambios (menor incidencia de accidentes de tráfico, etc) ⁽⁹⁹⁾.

Sin embargo, existen evidencias de que la población es reacia al uso de donantes en asistolia y de que este procedimiento puede afectar de forma negativa al resto de donaciones. En una publicación del año 2000, Seltzer reflejó este hecho ⁽¹⁰⁰⁾. Más del 65,7% de los encuestados eran partidarios de donar sus órganos si eran declarados muertos cerebrales y un 72,5% consentirían la donación de un familiar si fueran conscientes de que ése era su deseo. Al considerar la donación en asistolia, donde la muerte se diagnostica por criterios cardio-pulmonares, estos porcentajes disminuían de forma significativa (el 47,3% aceptaría la donación propia y el 61,3% la de un familiar). Las razones aducidas para ello eran la pérdida de una opción de recuperación, la posibilidad de que se cometiesen errores y la semejanza del procedimiento a un asesinato o suicidio. Para evitar al máximo la reticencia a la donación en asistolia es fundamental considerar, discutir, aclarar y consensuar todos los aspectos éticos, legales y socio-culturales relacionados con este procedimiento, así como implicar a toda la sociedad (comunidad médica, juristas, políticos, religiosos y otros agentes sociales, incluso al ciudadano en general).

Tal y como explicamos en el *apartado 1-1-1*, existen cuatro tipos de donantes en asistolia. Aunque todos comparten muchas de las implicaciones éticas que asocia

la donación en asistolia, cada uno lleva implícito una serie de consideraciones ético-legales inherentes al propio proceso, sobre todo en lo que se refiere a la certificación de la muerte, el manejo del donante antes y después de dicha certificación y a la obtención de los consentimientos ⁽¹⁰¹⁾.

Los donantes controlados de tipo 4 (pacientes con diagnóstico de muerte cerebral que sufren parada cardíaca) no plantean problemas éticos añadidos a los que presenta la donación de cadáver con muerte cerebral. Los donantes controlados de tipo 3 son pacientes con patología terminal e irreversible en los que se considera inútil el mantenimiento de las medidas de soporte vital y donde el paciente y/o sus familiares consienten en el cese de dichas medidas. Esta donación conlleva una serie de consideraciones éticas, muchas de ellas asociadas al tema de la eutanasia, las cuales no son el tema de esta tesis.

Por otro lado, los donantes no controlados son pacientes que sufren parada cardiorrespiratoria y que, o bien no reciben maniobras de reanimación, o bien éstas dejan de aplicarse cuando se consideran ineficaces. En este tipo de donantes existen dos formas de actuar tras la declaración de la muerte. En la primera, tras dicha declaración, se aplicarán las medidas de preservación, con o sin consentimiento familiar, iniciándose la extracción tras la obtención del correspondiente consentimiento. En la segunda, a pesar de la declaración de la muerte por el médico a cargo del paciente, se mantienen las maniobras de resucitación hasta determinar si el paciente es donante o sus familiares consienten la donación y, tras definir al individuo como potencial donante, se iniciarán las maniobras de preservación y extracción.

A continuación trataremos de desarrollar los aspectos ético-legales que se refieren a la donación en asistolia, en general, y a los donantes no controlados tipo 2, en particular (los cuales son el objeto de análisis de la presente tesis).

1-1-4-a.- Aspectos éticos fundamentales.

La aceptación pública y profesional de la extracción de órganos de un individuo, independientemente de si es un donante con actividad cardiorrespiratoria y muerte cerebral o un donante en asistolia, se basa en tres premisas fundamentales:

.- La “Regla del donante muerto”, según la cual, el paciente sólo puede ser considerado como donante potencial tras la certificación de su muerte. Este principio fue una de las causas fundamentales del desarrollo del concepto de muerte cerebral^(102, 103).

.- El altruismo de la donación no debe verse comprometido por la existencia de potenciales conflictos de intereses, reales o percibidos, entre el cuidado del paciente y potencial donante y la preocupación por el futuro injerto o su receptor.

.- Es fundamental, desde el punto de vista moral y legal (aunque en muchos países no sea estrictamente necesario), que la donación sea consentida por el individuo en plenas facultades mentales o por sus familiares, respetándose la dignidad del proceso de la muerte.

Estas premisas aseguran que, en todo momento, el cuidado del donante potencial siempre irá dirigido a su propio beneficio, que la identificación como donante no comprometerá las decisiones que le afecten y que se respetarán tanto sus deseos como los de sus familiares.

A.- REGLA DEL DONANTE MUERTO. CONCEPTO DE LA MUERTE EN EL DONANTE EN ASISTOLIA: Según esta regla el paciente ha de ser declarado muerto antes de poder extraerle cualquier órgano o tejido para ser trasplantado. Esta regla dependerá de una definición coherente de la muerte. Antes de 1968 se consideraba muerto a aquel individuo con un cese irreversible de la función cardíaca o respiratoria. Sin embargo, la introducción del concepto de muerte cerebral amplió el espectro de lo que se consideraba muerte.

Por otro lado, antes del desarrollo de la ventilación mecánica y los cuidados intensivos avanzados, la definición de muerte se basaba en el cese de la circulación, respiración o función neurológica, considerando que la ausencia de alguna de ellas conducía invariablemente al fallo de las otras dos en un breve período de tiempo. Sin embargo, el desarrollo de las medidas de soporte vital ha hecho posible mantener la función cardio-pulmonar en ausencia de deterioro neurológico⁽¹⁰⁴⁾.

En 1968, el comité creado en la Escuela de Medicina de Harvard, dirigido por Henry Beecher, desarrolló los criterios de la muerte cerebral⁽¹⁵⁾. Este comité aceptaba dos criterios diferentes para declarar la muerte: el cese irreversible de la función cardio-circulatoria y respiratoria (**criterio cardio-pulmonar**) y/o el cese irreversible de la función neurológica global, incluyendo la corteza cerebral y el tronco encefálico (**criterio neurológico**). En 1981 se articuló, en Estados Unidos de Norteamérica, el acta de “Determinación Uniforme de la Muerte” (Uniform Determination of Death Act), en la que se reconocían legalmente estos criterios⁽¹⁰⁵⁾.

La declaración de muerte en los donantes en asistolia se basa en el criterio cardio-pulmonar (cese irreversible de la función cardiorrespiratoria). La principal diferencia entre los tipos de donante en asistolia estriba en el **concepto de**

“irreversibilidad” ⁽¹⁰⁶⁾. Mientras que, en los donantes no controlados, el término “irreversible” se refiere al cese de función a pesar de cualquier intervención (sentido estricto), en los donantes controlados el sentido es más amplio, refiriéndose a la ausencia de recuperación espontánea, ya que en estos pacientes se ha decidido retirar las medidas de soporte vital consideradas como excesivas, legitimándose la declaración de muerte si, tras el cese de la función cardio-pulmonar, no se produce recuperación espontánea y si el médico no resucita al paciente, siguiendo los deseos del paciente o sus familiares acerca de la retirada de las medidas de soporte vital.

Menikoff criticó el concepto de muerte en estos donantes, señalando que el cese de actividad cardiorrespiratoria no puede considerarse irreversible desde el momento en que es concebible que esta función se recupere con maniobras de resucitación agresivas ⁽¹⁰⁷⁾. Por otro lado, Cole consideró que el término “irreversible” debería ser interpretado según el contexto ⁽¹⁰⁸⁾. Por ejemplo, en el ámbito del cese de la actividad cardio-pulmonar, el término “irreversible” podría significar tres cosas: que no existe posibilidad de recuperación espontánea (el llamado “fenómeno Lázaro”), que no puede restaurarse con maniobras de resucitación o que no debe ser recuperada en base a motivos moral y éticamente justificables. En este escenario, aquéllos que apoyan la donación en asistolia argumentan que el inicio o mantenimiento de las maniobras de resucitación en estos pacientes no se puede considerar una actitud éticamente correcta, ya que se ha decidido no instaurar las maniobras de reanimación (donantes tipo 1), abandonarlas por ineficaces (donantes tipo 2) o retirar las medidas de soporte vital, con el consentimiento del paciente y/o sus familiares (donantes tipo 4), y todo ello se ha hecho independientemente de la decisión de extraer los órganos del paciente. Así pues, la única condición relevante que debe determinarse es la probabilidad de

recuperación espontánea de la actividad cardiorrespiratoria. Si se considera que un determinado período de ausencia de actividad cardio-pulmonar descarta la posibilidad de auto-resucitación espontánea, ese cese de actividad debe considerarse como irreversible.

El principal problema ético de los donantes en asistolia, en lo que se refiere a la determinación de la muerte, es de carácter temporal. Debido a la necesidad de reducir el tiempo de isquemia caliente, la extracción de los órganos debe realizarse precozmente tras la certificación de la muerte por criterios cardio-pulmonares, creándose cierta tensión entre la decisión de iniciar la extracción y la certeza de que el paciente esté realmente muerto en ese momento. Esta situación contrasta con otras donde no se plantea la donación, en las que no existe la presión del tiempo por declarar al paciente muerto por estos criterios cardio-pulmonares, o con las donaciones de cadáver en muerte cerebral, donde existe una guía clara y científicamente validada acerca de la declaración de muerte y donde, una vez declarada la muerte cerebral, los órganos se preservan gracias a la actividad cardíaca y respiratoria del propio cadáver, de forma que los órganos pueden ser retirados horas, e incluso días, tras la declaración de muerte.

La premura por extraer los órganos de los donantes en asistolia lo antes posible genera la siguiente cuestión: ¿qué certeza existe de que el paciente esté realmente muerto en el momento de la extracción?. Si la declaración de muerte se aproxima demasiado al momento del cese de la función cardio-pulmonar, se corre el riesgo de extraer los órganos de pacientes que no están realmente muertos, incumpléndose el principio básico del “donante muerto”. Si por el contrario, la declaración se retrasa en el tiempo, se aumentará el período de isquemia caliente, con el consiguiente perjuicio para el injerto y el futuro receptor.

Un informe reciente del Instituto Médico Norteamericano ha identificado una gran variabilidad entre los centros en lo referente al tiempo de asistolia requerido para poder certificar la muerte (entre 2 y 20 minutos) ⁽¹⁰⁹⁾. En dicho informe recomiendan adoptar un período de 5 minutos para confirmar la ausencia de auto-resucitación espontánea, reseñando que son necesarias futuras investigaciones para confirmar que, durante este tiempo, es imposible la recuperación espontánea de la función. Sin embargo, muchos programas de donación en asistolia, como el de Pittsburgh, continúan utilizando períodos muy cortos (2 minutos), lo cual no parece tener una justificación clara ⁽¹¹⁰⁾. Los defensores de este corto período de tiempo argumentan que no existen evidencias suficientes que apoyen el hecho de que el corazón se pueda recuperar espontáneamente pasado este tiempo (aunque esta afirmación parece estar basada en la observación de sólo 108 casos) ⁽¹¹¹⁾. Otros recomiendan períodos más largos de tiempo, como la Comisión Presidencial para el estudio de los problemas éticos y la investigación biomédica de 1981, que recomendaba un período de 10 minutos ⁽¹⁰⁵⁾, el cual fue aceptado por la primera mesa internacional de trabajo sobre la donación en asistolia de Maastricht ⁽¹¹²⁾, argumentando que este tiempo es suficiente para asegurar la ausencia de recuperación espontánea y la muerte cerebral por falta de perfusión. Por otro lado, según el consenso de la Sociedad Norteamericana de Cuidados Críticos, no se pueden aceptar menos de 2 minutos y no son necesarios más de 5 minutos para el diagnóstico de muerte ⁽¹¹³⁾.

Estas afirmaciones nos llevan a una serie de cuestiones éticas que generan una gran incertidumbre. En primer lugar, se ignoran algunas publicaciones que demuestran una recuperación espontánea de la función cardíaca después de más de 5 minutos de asistolia ⁽¹¹⁴⁻¹¹⁸⁾. En segundo lugar, el hecho de que el paciente vaya a

morir sin ninguna intervención activa no significa que ya esté muerto (es aceptado que, en algunos casos, la circulación puede restaurarse con recuperación de algunas funciones cerebrales si la resucitación tiene éxito tras 2 – 10 minutos de asistolia). Además, no existe consenso acerca de cuál es el “punto sin retorno” en este tipo de pacientes, es decir, cuándo pueden calificarse las maniobras de resucitación como ineficaces o cuándo unas medidas de soporte vital son excesivas. Por último, es una paradoja que, una vez que se declara el cese irreversible de la función cardiorrespiratoria, se puedan extraer tanto el corazón como los pulmones para ser trasplantados.

Otro aspecto ético importante es que, en estos pacientes, no se puede asegurar el cese irreversible de la función cerebral (durante años se ha modificado el criterio de muerte, estableciéndose que se refiere al cese total de función neurológica, y ahora debemos considerar que el criterio cardio-pulmonar, sin que se llegue al estado de muerte cerebral, es suficiente). En ninguno de los programas de donación en asistolia se realiza una valoración del estado neurológico, aunque se reconoce la posibilidad de que un paciente con ausencia de función cardiorrespiratoria puede no cumplir criterios de muerte cerebral o que la instauración de las maniobras de reanimación, tras un período de asistolia, puede provocar cierta recuperación de funciones neurológicas. Así pues, ¿cómo se puede ignorar el estado de la función neurológica durante esos períodos tan cortos de tiempo?. Se puede argumentar que muchos de estos donantes sufren un daño cerebral significativo durante la resucitación inicial, de forma que no sean necesarios esos 10 minutos de asistolia para que se produzca un daño neurológico irreversible, aunque existen pocos datos clínicos que apoyen este argumento. Por otro lado, si las maniobras de resucitación son eficaces en mantener la perfusión cerebral pero resultan ineficaces en recuperar

la función cardiorrespiratoria, el paciente no está realmente muerto cuando cesan las maniobras, sino unos minutos después. Esta diferencia temporal no tiene importancia en la práctica normal, pero en el contexto de la donación en asistolia esta situación se convierte en problemática⁽¹¹⁹⁾.

Por ello podemos concluir que los criterios cardio-pulmonares son insuficientes, por sí solos, para diagnosticar la muerte del paciente en un período tan corto de tiempo (entre 2 y 10 minutos). Sin embargo, aunque existen muy pocos datos científicos que apoyen la conclusión de que en el momento del inicio de las maniobras de preservación el paciente esté muerto con una certeza absoluta, la mayoría de los programas de donación en asistolia están claramente comprometidos con este aspecto de la donación y consideran que este período es suficiente como para certificar la muerte del posible donante.

En nuestro programa de donación en asistolia hemos establecido un tiempo de espera de 5 minutos basándonos en tres premisas: en primer lugar, la decisión de abandonar las maniobras de reanimación y la certificación de la muerte se realizan por equipos independientes del proceso de donación (evitando, como veremos más adelante, cualquier conflicto de intereses), independientemente de que el paciente sea o no considerado un potencial donante. En segundo lugar, pensamos que este período es suficiente para descartar la posibilidad de auto-resucitación espontánea. Por último, consideramos que pasados estos 5 minutos de asistolia, salvo en circunstancias excepcionales (las cuales son excluidas del programa de donación), se producirá un daño neurológico irreversible.

B.- CONFLICTOS DE INTERESES: Desde el inicio, la política de trasplantes ha reconocido un posible conflicto entre los intereses del potencial donante y los del potencial receptor ⁽¹²⁰⁾. Por ello es un estándar que el equipo encargado del potencial donante sea independiente del encargado de la donación y el trasplante. Esta separación busca asegurar que el cuidado del paciente no se vea comprometido por el deseo o necesidad de donación y que las decisiones, como la retirada de medidas de soporte vital o el cese precoz de las maniobras de resucitación (para disminuir el tiempo de isquemia caliente), no estén condicionadas por aspectos relacionados con el injerto o el receptor.

Otro foco de conflicto es el uso de medidas encaminadas a permitir la donación o mejorar la viabilidad del injerto. Algunas de ellas, como la canulación femoral previa a la declaración de la muerte, no resultan perjudiciales para el paciente, pero otras, como la administración premortem de heparina (para evitar la formación de trombos intravasculares) o de fentolamina (para mantener la perfusión vascular), pueden considerarse perjudiciales (lo cual vulneraría el principio de “beneficencia y no maleficencia” que debe regir el cuidado de cualquier paciente). Los programas de donación en asistolia justifican su aplicación argumentando que no afectan al paciente (no tienen efectos perjudiciales o no modifican la perspectiva de que el donante sea declarado muerto) y permiten el beneficio del potencial receptor, que son necesarias para que las familias puedan optar a consentir la donación, o que la familia ha consentido su uso ^(99, 119, 121). Sin embargo, a estos argumentos, se pueden contraponer otros: su aplicación, antes de la declaración de la muerte, vulneraría la regla del donante muerto; si estas pueden acelerar la muerte del paciente, se violaría el principio de “beneficencia y no maleficencia” y el principio

del “doble efecto” en el cuidado de pacientes terminales (permitir el uso de fármacos cuyo objetivo prioritario es el beneficio del paciente, aunque sus efectos secundarios puedan perjudicarlo, e incluso acelerar su muerte); y la familia puede verse perjudicada si se impide su presencia en los últimos momentos, agravándose su sentimiento de pérdida ⁽¹²²⁾. En nuestro programa, estos conflictos se evitan aplicando las medidas necesarias al potencial donante tras la declaración de la muerte.

Por último, es fundamental mantener la dignidad de la muerte, conciliando la necesidad de preservación y/o extracción precoces, tras la declaración de la muerte, y la necesidad de respetar los sentimientos de aflicción de los familiares. Para conseguirlo, muchos de los programas de donación en asistolia permiten que la familia esté presente en el momento de la declaración de la muerte o hasta el momento en que el paciente sea trasladado para iniciarse la extracción.

C.- CONSENTIMIENTO DE LA PRESERVACIÓN Y DONACIÓN: En 1968, el documento “Uniform Anatomic Gift” autorizaba a los familiares a consentir o denegar la donación ⁽¹²³⁾. En los programas de trasplantes es una práctica habitual solicitar la donación a la familia o respetar los deseos del propio donante.

Sin embargo, en la donación en asistolia surge un elemento nuevo: la aplicación de medidas encaminadas a mejorar la viabilidad de los órganos debe realizarse lo más precozmente posible, obligando, en algunos casos, a instaurarlas sin haber podido obtener el consentimiento familiar. Este proceder se puede justificar argumentando que el tiempo necesario para conseguirlo puede perjudicar al futuro injerto, que permite la posibilidad de donación a mayor número de familias que, de otra forma, debido al deterioro de los órganos, no podrían donar aunque quisieran, y

que no es necesario, ya que el uso de esas medidas no afecta al potencial donante. En contra de estos, se pueden esgrimir otros argumentos: la aplicación de estas medidas, sin el correspondiente consentimiento, podría vulnerar los principios de honestidad e integridad frente a la familia e incluso la propia dignidad del cadáver; muchas familias podrían oponerse a los procedimientos invasivos ; y, hasta que se pueda demostrar que la gran mayoría de la comunidad médica y la sociedad estén conformes con esta práctica, el consentimiento no puede ser preasumido.

Los médicos del Banco de Órganos de Illinois, tras haber sido rechazado el consentimiento para iniciar las maniobras de preservación en 35 casos, decidieron comenzar su aplicación sin el consentimiento familiar, argumentando que no era necesario, ya que el uso de dichas maniobras no era ni deformante ni mutilante ⁽¹²⁴⁾. A partir de entonces, observaron que, en 6 de cada 7 casos, las familias consentían la donación. Por otro lado, una encuesta, realizada en 1994, mostró que el 71% de las personas se oponían a que estas maniobras se realizaran sin el consentimiento familiar, por lo que su práctica, aunque legalizada, representa un problema importante ⁽¹²⁵⁾. Además, esta situación puede verse agravada si la familia deniega la donación y no ha sido informada de la aplicación de esos procedimientos.

En la mayoría de los protocolos de donación con donantes en asistolia controlados no existe este problema ya que el consentimiento familiar se obtiene antes de la retirada de las medidas de soporte vital y de la aplicación de estos procedimientos. El problema surge, fundamentalmente, en los donantes no controlados, donde la obtención del consentimiento puede requerir un tiempo que perjudique la viabilidad de los órganos.

En nuestro programa, el consentimiento para iniciar las maniobras de preservación se obtiene tras la declaración de la muerte, mediante un permiso judicial

especial, solicitado en caso de no poder obtenerlo de la familia. Esta actitud se basa en varias premisas: la instauración de las medidas de preservación “in situ” no perjudican al cadáver (respetándose el principio de “beneficencia y no maleficencia” del donante); se permite a la familia el hecho de consentir o denegar la donación; la aplicación precoz de las mismas es fundamental para la futura función de los injertos (principio de “beneficencia” del receptor); y, por último, se asienta en un amplio consenso alcanzado entre la comunidad médica y la jurídica.

1-1-4-b.- Uso de protocolos.

Una encuesta realizada en Estados Unidos reveló que, de los 12 centros con programas de donación en asistolia analizados, muchos no desarrollaban un protocolo escrito o no establecían una política clara acerca de los aspectos más controvertidos de la donación y, más de la mitad, no utilizaban comités éticos o consultores durante el desarrollo de sus programas⁽¹²⁶⁾. Por otro lado, las revisiones realizadas por el Instituto de Medicina Norteamericano criticaban a la mayoría de las instituciones por la inexistencia de protocolos o el uso de protocolos incompletos o inconsistentes. Esta organización enfatizaba en la necesidad de establecer protocolos escritos y estandarizados, así como un análisis y revisión constantes para mejorar los ya existentes^(127, 128).

Así pues, se considera fundamental e inexcusable que todas las instituciones que deseen utilizar donantes en asistolia tengan protocolos escritos acerca de dicho proceso. Además, el desarrollo de los mismos debería implicar a comités de ética y realizarse en base a un amplio consenso de la comunidad médica.

Estos protocolos deberían especificar, como mínimo, los siguientes aspectos de la donación ⁽¹¹⁹⁾:

- El tiempo mínimo, tras la pérdida de la función cardio-pulmonar, a partir del cual se pueden iniciar las maniobras de preservación y/o extracción, así como las razones científicas y éticas que justifiquen este período, teniendo en cuenta tanto la función cardiorrespiratoria como la neurológica y el concepto de “pérdida irreversible” de dichas funciones.

- Los criterios de donación y la descripción de todo el proceso de donación.

- La política que se seguirá acerca del consentimiento familiar antes de iniciar las maniobras de preservación y las razones de dicha política.

- Las políticas que permitan la ausencia de información a los familiares, cuando se inician las maniobras de preservación sin su consentimiento, deben justificar este procedimiento por escrito.

- Las soluciones previstas para aquellas situaciones que generen potenciales conflictos de intereses, como cuándo cesar las maniobras de reanimación o cómo separar las decisiones acerca del mantenimiento o no de las medidas de soporte vital de las decisiones de la donación.

- Un programa de evaluación que permita valorar el manejo de los potenciales conflictos de intereses y el impacto de la donación en asistolia en el estado emocional de la familia.

Estos protocolos escritos no sólo promueven la confianza y responsabilidad, sino que también facilitan una auto-evaluación más objetiva y una modificación más eficaz de la práctica clínica.

Por otro lado, queda la discusión de si es mejor que este tipo de políticas sean de carácter regional o nacional. Las políticas regionales suponen una mayor

variabilidad en los protocolos, ofreciendo la ventaja de promover una mayor investigación y experimentación y el inconveniente de generar mayor cantidad de dudas ético-legales y mayor grado de desconfianza. Además, es difícil considerar que un solo centro tenga la experiencia suficiente para poder desarrollar este tipo de protocolos de forma individual. Una política nacional, sin embargo, permitiría aumentar la credibilidad y eficacia de los protocolos al beneficiarse de un mayor grado de experiencia, conocimiento y consenso. También favorecería el desarrollo legal y tendría un mayor impacto, más allá de su zona de influencia.

1-1-4-c.- Recomendaciones éticas.

Teniendo en cuenta los aspectos éticos discutidos previamente, se pueden realizar una serie de recomendaciones ⁽¹²⁹⁾:

.- Cumplimiento estricto de la regla del “Donante muerto”. La certificación de la muerte debe utilizar criterios objetivos, estandarizados y auditables, previamente discutidos y aceptados, tanto social como legalmente.

.- Existe una amplia variabilidad en considerar cual es el tiempo máximo aceptable entre la asistolia y la declaración de la muerte, aunque se considera que un período entre 5 y 10 minutos es suficiente. ^(105, 109, 112, 113, 129)

.- El cuidado del potencial donante no debe implicar a ningún profesional relacionado con el programa de trasplante y debe ser independiente de cualquier decisión sobre la donación.

.- La administración de medicación al futuro donante debe cumplir los principios de “beneficencia y no maleficencia” y el del “doble efecto” en el cuidado de pacientes terminales. No debe administrarse medicación que pueda perjudicar al

donante o acelerar su muerte, siendo aceptables aquellas que mejoren las condiciones del mismo o la viabilidad del futuro injerto.

.- El donante debe ser tratado, en todo momento, con dignidad y respeto.

.- El trato con las familias debe ser considerado. Deben resolverse todas sus dudas y respetar sus deseos, sobre todo el de permanecer con el potencial donante hasta el momento de su muerte o de la donación.

.- Debe instaurarse un protocolo ampliamente discutido y aceptado, que pueda ser aplicado en otros centros y ser revisado de forma periódica.

.- Debe continuarse con la investigación acerca de este procedimiento. Por otro lado, hasta que los resultados obtenidos con estos órganos sean similares a los obtenidos con los donantes con muerte cerebral, se debe informar a los receptores y obtener su consentimiento para implantarles estos órganos y, en caso de rechazo, su decisión no debe suponer un futuro perjuicio para el mismo.

1-1-4-d.- Aspectos legales de la donación en asistolia.

Para cualquier procedimiento de extracción de órganos o tejidos son necesarios una serie de requerimientos legales. En algunos países, con legislación específica sobre la donación, estas condiciones suelen estar legisladas. En otros, sin leyes específicas al respecto, suelen confiar en el código y ética deontológicos o en principios legales constitucionales. Los principales requerimientos legales hacen referencia a la regla del donante muerto, a la declaración de la muerte y al consentimiento familiar⁽¹³⁰⁾.

En lo referente a la declaración de la muerte, el diagnóstico de la misma es esencialmente una cuestión médica, más que legal. La ley únicamente sigue las pautas aceptadas mayoritariamente por la comunidad médica. En el pasado, la

determinación de la muerte por criterios cardio-pulmonares no se describía específicamente en la legislación de la donación porque era el único criterio universalmente establecido para la muerte. Esta situación se modificó al introducirse el concepto de muerte cerebral, el cual se ha ido ligando íntimamente a la donación de órganos. La comunidad legal, observando que este concepto era difícil de entender y explicar, creyó necesario establecer garantías legales extraordinarias en interés de la población. Como resultado, las diferentes legislaciones incluyeron una detallada descripción de los criterios y procedimientos necesarios para considerar la muerte cerebral, aunque los criterios cardio-pulmonares no fueron especificados en dichas leyes, asumiendo que la muerte cardíaca y cerebral eran iguales.

El principal inconveniente legal es la presunción de que el cese de la función cardiorrespiratoria es irreversible o cuándo debe considerarse este cese irreversible. Como ya hemos visto, no existe una definición clara, precisa y unánime del término “irreversible”, de las posibilidades de auto-resucitación o de los efectos de las maniobras de resucitación. Esta situación puede generar dudas acerca de la muerte del donante y para evitarlo es necesario que la comunidad médica llegue a un consenso que sea aceptado por la sociedad ⁽¹³⁰⁾.

En lo relacionado con el consentimiento, existen dos corrientes legales diferentes: “opting-in” y “opting-out”. En la *legislación “opting-in”* el consentimiento debe ser explícito y la extracción sólo se permitirá cuando el paciente o sus familiares expresen su deseo de donar una vez declarada la muerte. Por el contrario, en la *legislación “opting-out”* el consentimiento es preasumido, de forma que todo paciente se puede considerar como un donante potencial, salvo que exprese su deseo de no serlo (algunos de estos sistemas poseen un registro que permite reflejar los deseos del individuo acerca de la donación).

Por otro lado, el tipo de legislación tiene implicaciones importantes en la práctica de la preservación “in situ”. En un sistema “opting-in”, estas medidas pueden considerarse parte del proceso de donación, siendo necesario el consentimiento, del paciente o de sus familiares, para poder iniciarlas. En un sistema “opting-out”, el procedimiento puede iniciarse en cualquier cadáver tras la declaración de su muerte y tras descartar cualquier tipo de objeción para la donación por parte del propio individuo. No es necesario el consentimiento familiar para la preservación, pero sí para la donación⁽¹³⁰⁾.

Además, la legislación sobre la donación debe incluir otros aspectos⁽¹³⁰⁾:

.- El respeto a los derechos de los familiares (a ser consultados, a consentir u objetar la donación, a decir la última palabra sobre el cadáver e incluso a enterrarlo).

.- El momento de obtención del consentimiento. Sólo debe obtenerse tras la declaración de muerte.

.- La separación de los equipos encargados del cuidado del paciente y la declaración de la muerte y los relacionados con la donación.

.- Los requerimientos para iniciar las maniobras de preservación y extracción.

En España, todo el proceso de donación y trasplante está regulado por la legislación sobre extracción y trasplante de órganos. La ley 30/1979, sobre extracción y trasplante de órganos⁽¹³¹⁾, y el posterior Real Decreto 426/1980, de 22 de febrero⁽¹³²⁾, establecen que la extracción de los órganos debe realizarse tras comprobación de la muerte del paciente (regla del donante muerto) y la separación de los equipos encargados del cuidado del paciente y del proceso de donación y trasplante. También establece las condiciones para el diagnóstico de muerte cerebral y los requerimientos para la certificación de la muerte. En lo relativo al consentimiento, determina que la donación será autorizada si no existe una oposición

expresa del paciente y, en determinados casos (accidentes o casos donde medie una investigación judicial), especifica la necesidad de autorización judicial (legislación “opting-out”). Por último, estas leyes establecen la obligatoriedad de que la familia esté informada, en todo momento, sobre el proceso de la donación y trasplante. Sin embargo, estas leyes no establecen la necesidad de protocolos escritos ni consideran la muerte cardíaca, presumiendo que el diagnóstico y la certificación de la muerte se realizarían de forma estándar.

La reintroducción de la donación en asistolia, iniciada en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid, en Diciembre de 1989, creó la necesidad de discutir los principales aspectos ético-legales relacionados con el proceso. En 1993, el Dictamen de Candanchú, de la Sociedad Española de Neurología, estableció los diferentes criterios necesarios para diagnosticar la muerte, especificando tanto los criterios neurológicos como los cardio-pulmonares ⁽¹³³⁾. Posteriormente, en Noviembre de 1995, el Documento de Consenso Español sobre donación de órganos en asistolia establecía la validez de los órganos obtenidos por el fallecimiento en situación de parada cardíaca, siempre que se puedan aplicar procedimientos de preservación de órganos en la persona fallecida ⁽¹³⁴⁾. Estos hechos desembocaron en una proposición de ley, aprobada el 17 de Junio de 1997, que instaba al gobierno a “proceder a la revisión y, en su caso, actualización de la normativa reguladora de los trasplantes y, en concreto, en los aspectos relativos a los criterios de muerte cerebral y la donación en asistolia”. La Junta de Jueces Decanos Electivos se manifestó en los mismos términos ⁽¹³⁵⁾.

Estas recomendaciones condujeron al desarrollo del Real Decreto 2070/1999, de 30 de Diciembre, por el que se regulan las actividades de obtención y utilización clínica de órganos humanos y la coordinación territorial en materia de donación y

trasplante de órganos y tejidos⁽¹³⁵⁾. En este decreto se introducen, por primera vez, las condiciones para el diagnóstico de muerte por parada cardiorrespiratoria: constatación inequívoca de ausencia de latido cardíaco y respiración espontánea, durante un período de observación mínimo de 5 minutos, y de la irreversibilidad del cese de actividad cardíaca, tras la aplicación de maniobras de reanimación cardiopulmonar durante un período adecuado (este período, así como las maniobras a aplicar, se ajustarán a la edad del paciente, a las circunstancias que provocaron la parada cardíaca y a las recomendaciones de los protocolos de reanimación cardiopulmonar avanzada que periódicamente publican las sociedades científicas competentes).

En lo que se refiere al proceso de donación, este decreto especifica los pasos a seguir en los casos de donación en asistolia: una vez certificada la muerte del potencial donante, se pueden reanudar las maniobras de mantenimiento del flujo sanguíneo mientras se solicita la autorización judicial para iniciar las maniobras de preservación, las cuales se aplicaran tras una respuesta positiva del juzgado o transcurridos 15 minutos sin respuesta negativa. Posteriormente, si los órganos son considerados como válidos, se podrá iniciar el proceso de extracción, tras la correspondiente autorización judicial. Así pues, establece que no es necesario el consentimiento para iniciar las medidas de preservación. Esta conclusión partió del consenso entre la comunidad médica y jurídica, basado en varias premisas⁽¹³⁶⁾:

.- La legislación española para el trasplante es del tipo “opting-out” (el consentimiento para la donación es preasumido, a menos que se confirme la objeción del paciente a la misma). No considera necesario el permiso familiar, cuyo papel sólo será el de atestiguar el posible rechazo del paciente a la donación, aunque, en la

práctica clínica habitual, el consentimiento familiar se considera imprescindible para poder realizar la extracción.

.- Asumiendo la necesidad de preservar los órganos antes de su extracción, se estableció que las maniobras de preservación no constituían una manipulación del cadáver y, al igual que se pueden aplicar medidas a los pacientes declarados en muerte cerebral para el mantenimiento de sus órganos, se consideró que en los donantes en asistolia se podían aplicar medidas encaminadas al mantenimiento de los órganos, siempre tras la declaración de la muerte.

.- El hecho de que estuviera científicamente probado que la prolongación del tiempo de isquemia caliente empeoraba la función del injerto, hace que fuese necesario iniciar las maniobras de preservación lo antes posible y, puesto que la obtención del consentimiento podría retrasarlo, no sería necesario.

.- Por último, tanto la comunidad médica como la judicial, consideraban que los beneficios obtenidos por estas medidas superaban a las consecuencias de manipular el cadáver, siendo legalmente permisible.

Finalmente, este decreto establece la necesidad de que los centros con programas de trasplantes, tanto en muerte cerebral como en asistolia, deben desarrollar protocolos escritos que expliciten todos los aspectos relacionados con el proceso y la obligación de informar a los familiares y respetar su acceso al cadáver.

Con todo esto, podemos concluir que la legislación española abarca los principales aspectos ético-legales de la donación en asistolia: declaración de la muerte por criterios cardio-pulmonares, separación de los equipos implicados, las autorizaciones necesarias para la preservación y extracción, la necesidad de protocolos, el papel de la familia y los requisitos para poder realizar este procedimiento.

1-2.- DISFUNCIÓN PRIMARIA DEL INJERTO.

La Disfunción Primaria del Injerto (lesión isquemia-reperfusión, respuesta de reimplante, edema de perfusión, fallo primario de injerto, etc) es una forma de lesión pulmonar aguda que aparece tras el trasplante pulmonar, la cual representa un espectro de interacciones entre el aporte sanguíneo del receptor y la vasculatura del injerto sometido a un período de isquemia. Los primeros estudios que describieron la “respuesta de reimplante” mostraron que ésta se caracterizaba por la presencia de infiltrados pulmonares centrales, aumento del gradiente alveolo-arterial de oxígeno y disminución de la complianza pulmonar^(137, 138). El principal causante de este cuadro es la lesión isquemia-reperfusión que produce un aumento de la permeabilidad y un edema pulmonar no cardiogénico. Aunque la acumulación de líquido extravascular en el injerto parece ser casi universal (dos series diferentes han establecido que más del 97% de los trasplantes pulmonares presentan infiltrados radiológicos en los primeros 3 días), en la mayoría de los casos la lesión es moderada, autolimitada y con escasa repercusión clínica⁽¹³⁹⁻¹⁴¹⁾. Sin embargo, un determinado número de pacientes presentan un cuadro grave y persistente que requiere altas concentraciones inspiratorias de oxígeno (FiO₂) y ventilación mecánica prolongada.

Este cuadro, denominado Disfunción Primaria del Injerto (DPI), constituye una de las complicaciones más frecuentes en el postoperatorio inmediato del trasplante pulmonar y asocia una alta morbilidad. Su incidencia es muy variable, oscilando entre el 10% y el 57%, debido a la ausencia de criterios estándar para definir el cuadro^(11, 12, 142-148). La ausencia de homogeneidad en la definición no sólo afecta a la frecuencia sino que también modifica el impacto del cuadro en la

evolución postoperatoria y en la supervivencia y capacidad funcional a corto y medio plazo. Todos los trabajos que analizan este fenómeno muestran que la DPI empeora la evolución del postoperatorio inmediato, aumentando los tiempos de ventilación mecánica, los tiempos de estancia en las unidades de cuidados intensivos y la estancia hospitalaria ^(11, 12, 142-148). Por otra parte, sólo uno de ellos no ha conseguido demostrar que la presencia de DPI afecte a la supervivencia a los 30 días, 1 y 3 años ⁽¹⁴³⁾, mientras que el resto muestra, o bien que la DPI asocia un aumento de la mortalidad a corto plazo ^(11, 12, 142, 144-146, 148), o bien que la DPI disminuye la supervivencia a corto y medio plazo ⁽¹⁴⁷⁾. Además, los estudios que analizan el estado funcional de los supervivientes muestran que esta capacidad funcional está disminuida en los pacientes que han sufrido DPI ^(12, 142), existiendo resultados dispares a la hora de demostrar el riesgo de sufrir rechazo crónico en forma de síndrome de bronquiolitis obliterante en los pacientes con disfunción primaria ^(145, 148, 267, 268, 270). Por último, se considera que la DPI es, junto con las infecciones bacterianas, una de las causas más frecuentes de mortalidad en el postoperatorio inmediato ^(149, 150, 151).

Para evitar esta variabilidad y analizar los diferentes factores epidemiológicos asociados con el cuadro, así como su evolución y terapia, en el año 2003 se creó un grupo de trabajo dentro de la International Society of Heart and Lung Transplantation – ISHLT - (Sociedad Internacional de Trasplante Cardíaco y Pulmonar), cuyas conclusiones se plasmaron en un documento de consenso en el que se reflejan los aspectos fundamentales de esta patología ⁽¹⁵²⁾.

1-2-1.- DEFINICIÓN.

La DPI es un cuadro que se presenta en las primeras horas posteriores al implante, secundario al trauma quirúrgico, la isquemia del órgano, la denervación y la interrupción del circuito linfático. Se caracteriza por una dificultad en la capacidad de oxigenación del injerto, el desarrollo de un edema alveolo-intersticial (manifestado en forma de infiltrados radiológicos difusos, una baja complianza pulmonar y un aumento de las resistencias vasculares pulmonares y del shunt intrapulmonar) y la presencia de daño alveolar difuso en el estudio anatomopatológico⁽¹⁵²⁾.

La principal dificultad en el diagnóstico del mismo es la similitud que presenta con otras formas de lesión pulmonar cuyo origen es completamente diferente (edema agudo pulmonar cardiogénico, rechazo hiperagudo, obstrucción del flujo de salida venoso y neumonía precoz).

A lo largo de la historia se han utilizado diferentes criterios para definir el cuadro. Las primeras descripciones se centraron en los *criterios radiológicos* (presencia de infiltrados alveolo-intersticiales difusos, de origen central y distribución centrífuga, con escasa afectación de las zonas periféricas)⁽¹³⁷⁾. Sin embargo se observó que prácticamente la totalidad de los pulmones trasplantados presentaban, en mayor o menor grado, estos infiltrados^(137, 139-141) y que su presencia apenas se correlacionaba con parámetros funcionales^(140, 141, 153, 154), siendo imposible valorar realmente el impacto del cuadro en el postoperatorio del trasplante.

La introducción de parámetros funcionales, como la capacidad de oxigenación, permitió evaluar de forma más eficaz el impacto clínico real del cuadro, descartando aquellos casos leves sin repercusión clínica alguna y mostrando que su

aparición asociaba una mayor duración de la ventilación mecánica⁽¹⁵⁵⁾. La mayoría de los trabajos sobre la DPI utilizan *criterios de oxigenación* para definir el cuadro, siendo la relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (relación P/F) el más utilizado, gracias a la facilidad para obtenerlo y a su capacidad como marcador predictivo de la evolución funcional pulmonar^(11, 12, 142-144, 147-148, 155). En el estudio de Oto, la relación P/F (obtenida a las 6, 12 y 24 horas) mostró correlacionarse significativamente con la duración de la intubación orotraqueal, el tiempo de estancia en la unidad de cuidados intensivos e incluso con la mortalidad a los 30 días (esta última sólo se mostró significativa en el análisis univariante)⁽¹⁵⁶⁾.

Por otro lado, estos criterios de oxigenación sólo serán válidos para diagnosticar y evaluar el cuadro de DPI si se descartan otras posibles causas de hipoxemia precoz tras el trasplante pulmonar. En la mayoría de los trabajos analizados se excluyen otros cuadros responsables de un déficit funcional precoz del injerto como el edema de origen cardiogénico, la infección, el rechazo hiperagudo, la obstrucción del drenaje venoso pulmonar, las atelectasias, la hiperinsuflación del pulmón nativo enfisematoso en trasplantes unipulmonares, etc.

Una revisión histórica de las diferentes definiciones utilizadas muestra que la mayoría de los autores incluyen el *criterio temporal* (aparición en la primeras horas del postoperatorio), *el radiológico* (infiltrados alveolo-intersticiales difusos) y *el funcional* (mala oxigenación o necesidad de ventilación mecánica prolongada), quedando el *criterio anatomopatológico* (presencia de daño alveolar difuso) como método de confirmación, excepto en el trabajo de Fisher donde es el criterio diagnóstico utilizado⁽¹⁴⁵⁾. La principal diferencia entre estas definiciones estriba en la amplitud de la misma. Una definición amplia permite incluir mayor número de casos, pero disminuye el grado de impacto del cuadro en el postoperatorio^(143, 144, 146, 155).

Una definición estricta disminuye el número de casos, siendo necesaria una mayor muestra, pero facilita la observación de diferencias en la evolución de los pacientes que presentan el cuadro frente a los que no lo presentan ^(11, 12, 142, 145, 147, 148).

Entre los trabajos que utilizan **criterios amplios** para definir el cuadro de DPI podemos destacar el de Sleiman, que se refiere a la respuesta pulmonar de reimplante como un cuadro, de aparición en la primera semana, definido por infiltrados alveolo-intersticiales e hipoxemia (necesidad de FiO_2 igual o mayor a 0,3 para una PaO_2 superior a 60 mmHg), descartando la causa cardiogénica, la infección y el rechazo. La incidencia es elevada (60%), de los cuales un 60% (36% del total) presentan un cuadro moderado (con escasas diferencias respecto a pacientes sin el cuadro) y un 40% (24% del total) un cuadro grave (PaO_2 inferior a 47 mmHg con FiO_2 de 0,6), el cual asocia un aumento del tiempo de ventilación mecánica, sin que existan muertes directamente relacionadas con el cuadro ⁽¹⁵⁵⁾. Posteriormente, utilizando criterios similares (aunque considerando sólo aquellos casos que aparecen en las primeras 24 horas), Khan estableció una incidencia del 57%, mostrando un aumento de la duración de la ventilación mecánica y del período de estancia en la unidad de cuidados críticos y una mortalidad asociada al cuadro, aunque fracasó en demostrar una alteración de la supervivencia asociada a la respuesta de reimplante ⁽¹⁴³⁾. Un análisis de 259 trasplantes pulmonares, realizados en varios centros parisinos, reveló una incidencia de DPI del 50,6%, utilizando criterios poco estrictos (infiltrado radiológico con una relación P/F inferior a 300, en los primeros 3 días del postoperatorio y sin evidencia de rechazo, infección o atelectasia). A pesar de la definición amplia, se observó que su presencia asociaba un aumento de la mortalidad en la unidad de cuidados críticos, aunque sin repercusión en el pronóstico a largo plazo ⁽¹⁴⁴⁾. Por último, Chatila no incluyó criterios de oxigenación y consideró

la lesión pulmonar de isquemia-reperfusión como una forma de fallo respiratorio agudo post-trasplante (definido por la necesidad de ventilación mecánica durante más de 48 horas o reintubación antes del alta hospitalaria) en la que aparecían infiltrados radiológicos en las primeras 48 horas, descartando el rechazo, la infección y el edema cardiogénico. La incidencia de fallo respiratorio agudo fue del 55%, de los cuales un 55% presentaron lesión isquemia-reperfusión, lo cual representa un 30% del total de trasplantes analizados. En ambos grupos se apreció un aumento significativo de la mortalidad (mortalidad global del 45%)⁽¹⁴⁶⁾.

Por otro lado, el uso de **criterios más estrictos** para definir el cuadro disminuye su incidencia, aunque permite una mejor valoración del impacto real del mismo en el curso postoperatorio del trasplante pulmonar. Todos los trabajos que utilizan definiciones más estrictas muestran que la presencia de DPI asocia un aumento de la mortalidad precoz, un aumento del tiempo de ventilación mecánica y del tiempo de estancia en las unidades de cuidados críticos y hospitalaria e incluso un empeoramiento de la evolución a largo plazo^(11, 12, 142, 145, 147, 148). En el estudio de King, la lesión de isquemia-reperfusión clínicamente significativa se define por la presencia de infiltrados radiológicos (con una puntuación mayor o igual a 6) y una P/F menor de 200, en las primeras 48 horas. La incidencia del cuadro es del 22% y asocia un aumento de la mortalidad hospitalaria y un aumento del tiempo de ventilación mecánica y de estancia en la unidad de cuidados críticos⁽¹¹⁾. En el trabajo de Fisher, el criterio diagnóstico utilizado fue el hallazgo de daño alveolar difuso en el examen histológico (neutrofilia pulmonar, exudado proteínico intra-alveolar y alteración de la membrana alveolo-capilar), observándose una incidencia del 19% y la asociación del cuadro con una mayor duración de la ventilación mecánica y una mayor mortalidad precoz, no apareciendo diferencias en la supervivencia a partir de

los primeros 30 días post-trasplante ni en la incidencia de rechazo crónico ⁽¹⁴⁵⁾. Sin embargo Meyers, además de observar un aumento de la mortalidad hospitalaria y la ausencia de diferencias en la supervivencia a partir de los primeros 30 días, mostró un pequeño aumento del riesgo de rechazo crónico en los supervivientes que habían padecido DPI ⁽¹⁴⁸⁾. Por último, el grupo de trasplantes de la Universidad de Pennsylvania (Philadelphia) estableció una incidencia de DPI entre el 10 y el 15%, utilizando criterios tremendamente estrictos (presencia de infiltrados radiológicos en primeras 72 horas, P/F menor de 200 durante más de 48 horas, dependencia de la ventilación mecánica durante más de 5 días directamente atribuida a la DPI, ausencia de otras causas identificables y, en caso de muerte precoz, presencia de daño alveolar difuso en el análisis anatomopatológico). En sus trabajos, la DPI asociaba un aumento del tiempo de ventilación mecánica, de la mortalidad precoz (en los primeros 30 días y hospitalaria) y un descenso de la supervivencia a largo plazo. Además, el análisis de los supervivientes, a los 6 y 12 meses, reveló que los pacientes que habían sufrido DPI presentaban una peor función pulmonar, valorada por el test de caminar ^(12, 142, 147).

En nuestro centro, el Dr. Planas realizó un análisis de los trasplantes efectuados entre los años 1991 y 1998, observando que la incidencia de DPI era del 37%. La definición utilizada fue la de un cuadro, de aparición en las primeras 24 horas, caracterizado por la presencia de una relación P/F inferior a 150 durante un período superior a 4 horas, descartando otras posibles causas de hipoxemia (obstrucción del drenaje venoso, edema de origen cardíaco, rechazo, infección, atelectasia o derrame pleural). En su trabajo se mostraba que la DPI asociaba un aumento del tiempo de ventilación mecánica, del tiempo de estancia en la unidad de

cuidados críticos y de la mortalidad en la misma. Además, no observó diferencias funcionales en los supervivientes a los 3, 6 y 12 meses ⁽¹⁵⁷⁾.

Además del conflicto que supone el establecimiento de los criterios que deben definir el cuadro, el grupo de trabajo de la ISHLT encontró otros potenciales inconvenientes: la gran variabilidad en la valoración de los infiltrados radiológicos, la validez de la relación P/F (problemática en valores extremos de FiO₂ y dependiente de la mayor o menor utilización de PEEP) y la dificultad para establecer los criterios de exclusión (los métodos utilizados pueden ser insuficientes o la DPI puede aparecer al mismo tiempo que otros cuadros) ⁽¹⁵⁸⁾.

Con todas estas consideraciones, la Sociedad Internacional de Trasplante Cardíaco y Pulmonar acordó que el cuadro de Disfunción Primaria del Injerto estaría definido por la *presencia de infiltrados alveolo-intersticiales difusos* (la ausencia de los mismos supondría un **grado 0**) y la *alteración de la relación P/F*, la cual determinaría la categoría de gravedad del mismo: **grado 1** (con relación P/F superior a 300), **grado 2** (con relación P/F entre 200 y 300) y **grado 3** (con relación P/F inferior a 200). Aunque la recomendación sobre la obtención de la relación P/F era realizarla con FiO₂ del 100% y PEEP de 5 cmH₂O, no lo consideró una condición fundamental. Además establecía una serie de recomendaciones adicionales a la hora de establecer el grado: la ausencia de infiltrados, incluso con relaciones P/F inferiores a 300, sería un grado 0 ó ausencia de DPI; si el individuo posee una cánula nasal o la FiO₂ es inferior a 0,3 se consideraría un grado 0 ó 1, dependiendo de la ausencia o no de infiltrados, respectivamente; y debería considerarse como grado 3 a cualquier paciente con oxigenación extracorpórea y a todos aquellos con ventilación mecánica y necesidad de FiO₂ mayor de 0,5 con óxido nítrico durante más de 48 horas. Por otra parte, establecieron otra clasificación, según el momento de aparición.

Por último, señalaban que antes de establecer el diagnóstico de DPI debían descartarse otras posibles causas como el rechazo humoral, la obstrucción venosa pulmonar, el edema de origen cardíaco y la neumonía bacteriana o viral ⁽¹⁵⁸⁾.

1-2-2.- FISIOPATOLOGÍA.

Para entender los mecanismos que conducen al desarrollo del edema pulmonar en la Disfunción Primaria del Injerto es fundamental conocer el comportamiento de los fluidos a nivel de la membrana alveolo-capilar, compuesta por la capa epitelial del alveolo, el intersticio (donde se incluye el sistema linfático) y la membrana endotelial del capilar ⁽¹⁵⁹⁾. El flujo de fluido a través de la membrana capilar pulmonar está gobernado por la permeabilidad capilar y el balance entre la presión hidrostática capilar, la presión intersticial y la presión coloidosmótica a ambos lados de la membrana. La ecuación de Starling recoge estos principios y establece su relación: $F = K_{fc} \cdot [(Ph - Pi) - r \cdot (Pcov - Pcoi)]$

F = Tasa de filtración.

K_{fc} = Coeficiente de permeabilidad capilar.

Ph = Presión hidrostática capilar

Pi = Presión intersticial

Pcov = Presión coloidosmótica intravascular

Pcoi = Presión coloidosmótica intersticial.

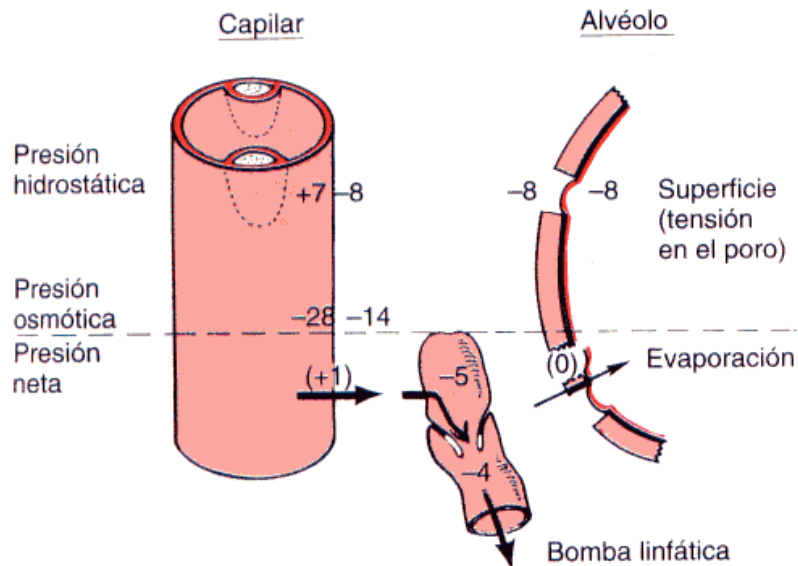
r = Coeficiente de reflexión (valor relativo que expresa la capacidad de una membrana para prevenir el paso de un soluto, como las proteínas, a su través). Cuando su valor es cero, el soluto se mueve libremente a su través sin ejercer presión coloidosmótica alguna, como en los sinusoides hepáticos. Cuando su valor se aproxima a 1, la membrana será casi

impermeable a dicho soluto (músculo, cerebro o glomérulo renal). El pulmón es un órgano moderadamente permeable a las proteínas ($r = 0,6$), por lo que la presión coloidosmótica del líquido intersticial pulmonar es de unos 14 mmHg, en contraposición con menos de la mitad de ese valor en los tejidos periféricos.

Además de una presión coloidosmótica intersticial alta, existen otras diferencias en la dinámica de intercambio de líquidos en los capilares pulmonares con respecto a los tejidos periféricos que determinan la propensión al desarrollo de edema intersticial. La presión capilar pulmonar es baja (alrededor de 7 mmHg) en comparación con la presión capilar media funcional en tejidos periféricos (alrededor de 17 mmHg). La presión intersticial pulmonar es ligeramente más negativa (- 8 mmHg) que en tejidos periféricos (- 5 mmHg). Todo esto, junto con una presión coloidosmótica plasmática de 28 mmHg, determina un gradiente final de + 1 mmHg, que favorece el paso de una mínima cantidad de líquido al intersticio, evacuado por el sistema linfático en condiciones normales (**Figura 1-1**)⁽¹⁵⁹⁾.

Figura 1-1.- Balance de presiones en la membrana alveolo-capilar.

(Tomado de Guyton AC. Capítulo 38: Circulación pulmonar; edema pulmonar; líquido pleural. En Tratado de fisiología médica. Ed: Guyton AC, Hall JE. McGraw-Hill Interamericana, Madrid 1997)



Por otro lado, la capa epitelial que reviste las paredes alveolares es tan débil que se rompe por cualquier presión positiva en los espacios intersticiales. Por ello, cuando el sistema linfático es incapaz de mantener su capacidad de drenaje del líquido intersticial se produce una acumulación de líquidos a nivel intersticial que rápidamente inunda los alveolos, produciéndose el edema alveolar.

Existen evidencias que indican que la capacidad del pulmón para eliminar el líquido alveolar es fundamental en la evolución y pronóstico del edema pulmonar cardiogénico y no cardiogénico ⁽¹⁶⁰⁻¹⁶¹⁾. El proceso fisiológico del aclaramiento del edema alveolar depende del transporte activo de sodio en las células epiteliales alveolares. El canal de sodio en la superficie apical y la bomba sodio / potasio ATPasa (Na^+/K^+ ATPasa) en la superficie basolateral de los neumocitos alveolares tipo II son fundamentales en el transporte transepitelial ⁽¹⁶²⁻¹⁶⁴⁾. Mediante este

mecanismo, el sodio se transporta activamente desde la zona apical a la basolateral de las células epiteliales alveolares, creando un gradiente osmótico que genera el transporte de líquido a través del epitelio alveolar.

En estas circunstancias existen diferentes factores que pueden aumentar el paso de líquido al intersticio y el desarrollo de edema alveolo-intersticial en el trasplante pulmonar: la lesión isquemia – reperfusión, la sobreperfusión, el descenso de la presión coloidosmótica y la pérdida del sistema linfático.

La **lesión isquemia – reperfusión** es un conjunto de fenómenos (los cuales desarrollaré más adelante) que se producen en el tejido pulmonar sometido a un período de isquemia, caliente o fría, y a una reperfusión posterior, y que conducen a un daño de la membrana alveolo-capilar que genera un aumento de la permeabilidad capilar y un descenso de la capacidad de drenaje del líquido alveolar.

La **sobreperfusión** o el aumento de flujo sanguíneo que sufre el injerto, especialmente tras un trasplante unipulmonar (por presentar menor resistencia vascular que el pulmón nativo) o durante el implante del segundo pulmón en un trasplante bipulmonar (el primer injerto recibirá todo el gasto cardíaco), producirá un importante aumento de la presión hidrostática en ese pulmón, aumentando el paso de fluido al intersticio. Esta situación es más llamativa al inicio de la reperfusión, pudiendo atenuarse mediante la técnica de reperfusión controlada. El objetivo de la misma es evitar la hiperperfusión brusca del injerto mediante la compresión de la arteria pulmonar y la liberación parcial de ésta durante los primeros 10 minutos de reperfusión⁽¹⁶⁵⁾.

La **disminución de la presión coloidosmótica** por excesivo aporte de cristaloides podría favorecer el edema intersticial. En animales anestesiados en decúbito lateral se ha demostrado que la administración excesiva de cristaloides

provoca un aumento del líquido intersticial, deterioro del intercambio gaseoso y desaturación venosa pulmonar en el pulmón inferior ⁽¹⁶⁶⁾. Sin embargo, no está demostrado que un aporte excesivo de líquidos en el trasplante pulmonar provoque un aumento de la presión hidrostática o un descenso de la presión coloidsmótica capilar lo suficientemente importantes como para generar edema pulmonar.

La disección hiliar necesaria para la extracción de los injertos produce la **denervación y la pérdida de la circulación bronquial y del sistema linfático**. La denervación y la pérdida de la circulación bronquial son poco relevantes en el desarrollo del edema alveolo-intersticial, aunque esta última puede resultar importante en situaciones de daño pulmonar agudo, donde se ponen en marcha fenómenos de neovascularización e incremento del flujo sanguíneo para intentar preservar la relación ventilación-perfusión ⁽¹⁶⁷⁾. En estas situaciones, la pérdida de la circulación bronquial impide el desarrollo de estos fenómenos protectores y puede influir negativamente en la función pulmonar post-trasplante. Por otra parte, la pérdida de la circulación linfática sí supone un factor importante en el desarrollo y resolución del edema asociado a la Disfunción Primaria del Injerto. La función primordial del sistema linfático consiste en la evacuación de proteínas y líquido desde el espacio intersticial hacia la circulación sanguínea, representando la ruta por la que el exceso de líquido intersticial retorna a la circulación general, manteniéndose una baja presión oncótica intersticial y un adecuado balance hídrico a través de la membrana alveolo-capilar. Este flujo linfático puede aumentar hasta 10 veces su valor normal para evitar la formación de edema intersticial ⁽¹⁶⁸⁾. El edema se producirá cuando la cantidad de líquido que atraviesa la membrana capilar exceda la capacidad evacuante del sistema linfático. Su ausencia en el pulmón trasplantado producirá el aumento progresivo de la presión oncótica intersticial, por el paso de

proteínas, y la acumulación de líquido, inicialmente en el intersticio y posteriormente en el alveolo. Se ha demostrado que la disección del hilio pulmonar, no asociada a trasplante, provocaba alteraciones significativas en la ventilación y perfusión pulmonares, relacionadas con el desarrollo de edema alveolar y perivascular, aunque de forma transitoria⁽¹⁶⁹⁾.

De todos estos factores, la lesión isquemia – reperfusión (I/R) es la principal responsable de la Disfunción Primaria del Injerto, mientras que el resto, que por si solos no pueden producir el cuadro, agravan el edema alveolo – intersticial que provoca la primera.

1-2-2-a.- Fases de la lesión isquemia – reperfusión.

Los procesos responsables de la lesión I/R se producen en dos fases diferentes: la fase de isquemia y la fase de reperfusión. Mientras que algunos procesos se inician durante la isquemia y se manifiestan tras la instauración de la circulación sanguínea y la oxigenación pulmonar, otros sólo tienen lugar durante el período de reperfusión.

Durante el **período de isquemia** se producen una serie de fenómenos que, por un lado, conducen a la lesión de la membrana alveolo-capilar y, por otro, predisponen a la aparición de un proceso inflamatorio a nivel pulmonar y sistémico, tras la instauración de la circulación en el tejido pulmonar, el cual agravará el grado de lesión sufrido por la membrana alveolo-capilar. Entre los procesos que se producen durante este período podemos destacar los siguientes⁽¹⁷⁰⁾:

- Generación de formas reactivas de oxígeno o de sus precursores (en caso de ausencia de oxígeno alveolar), secundaria al inicio del metabolismo aneróbico o al cese de circulación sanguínea.

- Lesión de la capa endotelial con el consiguiente aumento de permeabilidad.
- Producción de citoquinas proinflamatorias y quimiotácticas que promueven la acumulación de macrófagos y neutrófilos del donante (fundamentalmente los primeros) en el tejido pulmonar. La activación de los macrófagos del donante será responsable de la fase inicial de la lesión I/R.
- Disminución de los niveles de superóxido dismutasa (molécula protectora frente al anión superóxido).
- Lesión o necrosis de las células epiteliales o neumocitos tipo II e inhibición de la capacidad de transporte de líquido alveolar (esta última, secundaria a la hipotermia durante el período de isquemia fría).
- Aumento de la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II.
- Aumento del antígeno leucocitario humano HLA-DR β .

Por otro lado, existen evidencias de que la **reperfusión** juega un papel más importante que la isquemia en la lesión I/R, ya que la integridad del pulmón a nivel celular se ve más afectada por este período que por el de isquemia ⁽¹⁷⁰⁾. La reinstauración de la circulación en el tejido pulmonar isquémico desencadenará una serie de procesos, algunos de ellos iniciados durante la isquemia, otros desarrollados durante la reperfusión, los cuales conducirán a la aparición del cuadro de Disfunción Primaria del Injerto. Entre estos podemos señalar los siguientes ⁽¹⁷⁰⁾:

- Lesión del pulmón contralateral secundaria a la liberación de mediadores inflamatorios en el torrente circulatorio.

- Aumento de las resistencias vasculares pulmonares y edema por efecto directo de diferentes sustancias como la endotelina-1, los derivados del ácido araquidónico y el aumento de la relación óxido nítrico inducible / constitutivo, entre otras.
- Secuestro y activación de los neutrófilos del receptor, causante de la generación de más radicales libres y peroxidación de la membrana celular y responsable de la fase tardía de la lesión I/R.
- Lesión de los neumocitos, bien en forma de necrosis, bien en forma de apoptosis celular.
- Fenómeno de “no reflujo” por obstrucción de la microvasculatura pulmonar, secundaria al secuestro leucocitario, a la activación plaquetaria y del sistema protrombótico y antifibrinolítico. Esta situación provocará un aumento de la isquemia tisular y del daño del tejido pulmonar.

1-2-2-b.- Manifestación de la lesión I/R a nivel del órgano.

El desarrollo de la lesión I/R provoca una serie de cambios a nivel pulmonar que desembocan en un aumento de la permeabilidad endotelial, la aparición de edema pulmonar con repercusión en el intercambio gaseoso y aumento de las resistencias vasculares pulmonares. Estos cambios no sólo afectan al injerto sino que también aparecen en el pulmón contralateral nativo del paciente, no sometido a isquemia. Tras la reperfusión se ha observado que en el pulmón no isquémico existe un secuestro de neutrófilos, un aumento del contenido proteico en el lavado broncoalveolar, un aumento de la permeabilidad y del agua extravascular pulmonar, y un descenso de la oxigenación y de la complianza. Este fenómeno se producirá sólo

tras la reperfusión, sugiriendo un mecanismo humoral (liberación de mediadores inflamatorios en la circulación, por la reperfusión del injerto isquémico)^(171, 172).

A.- AUMENTO DE LA PERMEABILIDAD CAPILAR Y EDEMA

PULMONAR: El hallazgo fundamental en la lesión I/R es el aumento del fluido extravascular, secundario a un aumento de la permeabilidad capilar (el coeficiente de filtración capilar pulmonar aumenta hasta 10 veces tras la reperfusión)⁽¹⁷³⁾. El análisis mediante tomografía por emisión de positrones ha mostrado un gran aumento de la velocidad de fuga de fluido a través del capilar en las primeras 24 horas del trasplante pulmonar que desciende en los días posteriores⁽¹⁷⁴⁾. Por otro lado, el edema pulmonar secundario a la lesión I/R parece deberse más a un aumento de la permeabilidad capilar que al aumento de la presiones hidrostáticas, como sugiere el hecho de que la relación proteínas del fluido alveolar / proteínas plasmáticas sea superior a 0,75, junto con un aumento, a lo largo del tiempo, de la concentración proteica del líquido alveolar y un aumento de la presencia de leucocitos, fundamentalmente neutrófilos, y el hecho de que el aumento de las presiones en arteria pulmonar en pulmones sin fenómeno de I/R sólo aumentaba levemente el contenido extravascular de albúmina⁽¹⁷⁵⁾. Estos datos apoyan la hipótesis de que el edema se debe a un aumento del flujo de componentes vasculares a través de una membrana alveolo-capilar dañada.

Este aumento de la permeabilidad sigue un patrón bifásico, con un pico máximo a los 30 minutos de reperfusión (*fase precoz*), un leve descenso posterior y un aumento, aún mayor, de la permeabilidad a partir de las 2 – 4 horas de reperfusión (*fase tardía*). El desarrollo de la primera fase depende fundamentalmente de los macrófagos activados del donante e implica a diferentes citoquinas

(fundamentalmente el factor de necrosis tumoral α , el interferón γ y la proteína 1 quimiotáctica de monocitos) junto con factores del complemento y radicales libres de oxígeno. La fase tardía de la lesión I/R dependerá del secuestro y activación de los neutrófilos del receptor, participando sustancias como citoquinas proinflamatorias (entre ellas cabe destacar el factor de necrosis tumoral α y la interleuquina 8), metabolitos del ácido araquidónico, factores del complemento, formas reactivas de oxígeno, enzimas proteolíticas y factores protrombóticos y antifibrinolíticos^(175 - 178).

El fallo de la membrana alveolo-capilar se produce por la lesión de las células endoteliales capilares y las células epiteliales alveolares. La lesión de la barrera endotelial, que aparece precozmente tras la reperfusión, provocará la salida de fluido al intersticio, el cual no puede ser drenado por el sistema linfático. Cuando este fluido intersticial acumulado sobrepase la capacidad de la barrera epitelial se producirá el edema alveolar.

Por otro lado, la lesión epitelial no está del todo aclarada. No parece ser consistente y el grado y uniformidad de la misma es poco clara. Ware señaló dos tipos diferentes de comportamiento ante la lesión I/R⁽¹⁷⁸⁾. Aquellos injertos cuyo epitelio mantiene la capacidad de eliminar el fluido alveolar hacia el intersticio (menos afectados por la lesión) y aquéllos cuyo epitelio ha perdido esta capacidad (se afectan de forma más grave y su recuperación es más lenta).

Así pues se puede establecer una hipótesis que explique la **heterogeneidad clínica del fenómeno de la I/R**. Inicialmente se produce una lesión endotelial que aparece de forma universal en todos los trasplantes y es responsable del hallazgo de infiltrados radiológicos en casi todos ellos. Debido a que la mayoría de los injertos mantienen la capacidad del epitelio para eliminar el edema alveolar, éste apenas tiene repercusión clínica. Sin embargo, en un escaso porcentaje de pacientes la lesión

endotelial se acompaña de disfunción epitelial, causando un cuadro de Disfunción Primaria del Injerto con repercusión en el intercambio gaseoso (descenso de la PO_2 arterial y aumento del gradiente alveolo-arterial de O_2), en la mecánica pulmonar (disminución de la complianza y aumento de las presiones de vía aérea) y en la relación ventilación-perfusión (aumento del espacio muerto)⁽¹⁸⁰⁾.

Otro factor que puede contribuir a la heterogeneidad clínica de la lesión I/R es el hecho de que el mayor aumento de permeabilidad se produce en los capilares post-alveolares o venulares. Siempre se ha pensado que los cambios de permeabilidad afectaban fundamentalmente a los capilares alveolares, sin embargo el análisis segmentario de la permeabilidad capilar en sus diferentes porciones (pre-alveolar, alveolar y post-alveolar) ha mostrado que, aunque la lesión I/R produce un aumento de la permeabilidad capilar generalizado, el segmento post-alveolar es el que sufre un mayor daño, siendo el aumento de permeabilidad en esta zona el que más contribuye al aumento de la permeabilidad capilar total (el aumento de la K_{fc} post-alveolar supone aproximadamente el 50% del aumento de la K_{fc} total)⁽¹⁸¹⁾. Esto supondría que el mayor aumento del líquido intersticial no se produciría en la zona peri-alveolar, siendo necesaria una mayor acumulación de fluido en la zona peri-venular para que se produjese el edema alveolar, lo cual permitiría a los mecanismos de eliminación del agua alveolar tener más tiempo para realizar su función y podría, en algunos casos, evitar el edema alveolar.

B.- AUMENTO DE LAS RESISTENCIAS VASCULARES

PULMONARES: La lesión I/R produce un aumento de las resistencias vasculares pulmonares de hasta 3 veces su valor normal⁽¹⁸²⁾, el cual parece relacionarse con la

liberación de tromboxano A₂ ⁽¹⁸³⁾, endotelina-1 ⁽¹⁸⁴⁾ y diferentes citoquinas ⁽¹⁸⁵⁾, así como con el descenso del óxido nítrico constitutivo ⁽¹⁸⁶⁾.

El papel de este fenómeno en el desarrollo de la lesión I/R no está del todo claro y dependerá fundamentalmente de la zona en la que se produce la vasoconstricción de la vasculatura pulmonar. Algunos autores señalan que ésta se produce fundamentalmente a nivel pre-capilar, con lo que la presión a nivel capilar estaría escasamente afectada, minimizando la repercusión del aumento de la presión arterial pulmonar en el desarrollo del edema alveolo-intersticial ^(61, 187). Sin embargo, otros investigadores sugieren que la vasoconstricción sucede a nivel post-capilar, provocando un aumento de la presión hidrostática capilar que agravaría la salida de fluido en presencia de una membrana alveolo-capilar dañada ^(176, 182), teniendo en cuenta que el aumento aislado de la presión de arteria pulmonar, en ausencia de lesión I/R, no es suficiente para producir un edema similar al que asocia dicha lesión ⁽¹⁷⁶⁾.

1-2-2-c.- Procesos celulares de la lesión I/R.

En el desarrollo de la lesión I/R participan diferentes grupos celulares: las células implicadas en el inicio y progresión del cuadro (macrófagos, neutrófilos y linfocitos) y las células “diana” de la membrana alveolo-capilar (células endoteliales capilares y epiteliales alveolares), cuya lesión provocará la aparición del cuadro clínico antes expuesto.

A.- PAPEL DE LOS MACRÓFAGOS, LINFOCITOS Y NEUTRÓFILOS:

Como ya hemos visto, la lesión I/R aparece en dos fases: inicial o precoz y retrasada o tardía. La *fase inicial*, que aparece en los primeros 30 minutos de reperfusión y es

parcialmente reversible, dependerá fundamentalmente de factores y células del donante (durante la isquemia se activan los *macrófagos* y *linfocitos del donante*, los cuales mediarán en la lesión que se produce inmediatamente después de la reperusión, como demuestra el hecho de que la inhibición de estos macrófagos mejore la función pulmonar en las fases iniciales de la reperusión)⁽¹⁷⁷⁾. La **fase retrasada**, que se inicia a partir de las 2 – 4 horas de la reperusión y dura aproximadamente unas 24 horas, depende de factores del receptor (*los neutrófilos* y *linfocitos del receptor* serán los encargados de perpetuar la lesión, confirmado por la gran actividad de mieloperóxidasa – marcador de secuestro y activación de neutrófilos – en esta fase, así como por la mejoría de la función si se produce una deplección leucocitaria del receptor)^(176–178).

Durante el tiempo de isquemia, se producirá la migración y el cebado del tejido pulmonar de **macrófagos**, debido a la liberación de sustancias quimiotácticas, sobre todo la proteína-1 quimiotáctica de macrófagos. Estos macrófagos producirán gran cantidad de citoquinas y factores procoagulantes y antifibrinolíticos en respuesta al estrés oxidativo que sufren durante este período (de especial importancia serán el factor de necrosis tumoral α , el interferón γ y el factor activador plaquetario), así como formas reactivas de oxígeno (como el radical superóxido)^(178, 188, 189). En las fases inmediatamente posteriores a la reperusión estos macrófagos participarán en el aumento inicial de la permeabilidad y el comienzo de la cascada inflamatoria^(177, 178).

Aunque se desconoce con exactitud el papel de los **linfocitos** en la lesión I/R, se ha observado la presencia de gran cantidad de linfocitos activados en el tejido pulmonar (sobre todo linfocitos T y natural killer, procedentes tanto del donante

como del receptor) y su participación, fundamentalmente en las fases tardías de la reperfusión, mediante la liberación de interferón γ ^(190 - 192).

Los neutrófilos, que apenas participan en la fase inicial de la reperfusión, serán los responsables del mantenimiento de la lesión I/R ^(176, 177, 193). Los neutrófilos migran al tejido pulmonar por las sustancias quimiotácticas producidas fundamentalmente por las células endoteliales y los macrófagos alveolares en respuesta a la lesión I/R. En la fase de isquemia se producirá el secuestro de neutrófilos del donante, aunque éstos son poco importantes, siendo fundamental el secuestro de neutrófilos del receptor que se produce tras la reperfusión. La infiltración pulmonar por estos neutrófilos se ha asociado con la presencia de un aumento de permeabilidad, una mala oxigenación y un aumento de las resistencias vasculares pulmonares ^(177, 194). La participación de los neutrófilos en la lesión I/R es variada e incluye la formación de radicales libres de oxígeno (anión superóxido) y de ácido hipocloroso (por actividad de la mieloperoxidasa), y la liberación de proteasas (como la elastasa y la metaloproteínasa-9), responsables de la lesión endotelial, junto con la producción y liberación de citoquinas inflamatorias (factor de necrosis tumoral alfa - $\text{TNF}\alpha$ - e interleuquinas IL-8, IL-1 β e IL-6) ⁽¹⁷⁶⁾. Además, los neutrófilos también participan en la obstrucción de la microvasculatura capilar. Debido a la discrepancia de tamaño, estas células deben deformarse para viajar por los capilares pulmonares. La activación de los neutrófilos provocará un aumento de su rigidez, disminuyendo su deformabilidad y favoreciendo su secuestro, lo cual conducirá a la obstrucción de la microvasculatura ⁽¹⁹⁴⁾.

B.- PAPEL DE LA CÉLULA ENDOTELIAL: La célula endotelial posee un papel doble en la lesión I/R. Por un lado, participan como células “efectoras” en la

generación de oxidantes⁽¹⁹⁵⁾, la vasoconstricción capilar (mediante la endotelina-1 y el óxido nítrico inducible)^(196, 197), la quimiotáxis, el secuestro y la activación de macrófagos y neutrófilos⁽¹⁹⁸⁾, y el estado protrombótico y procoagulante⁽¹⁹⁹⁾. Por otro lado, serán las células “diana” de todo el proceso inflamatorio.

El endotelio es una de las principales fuentes de oxidantes durante la isquemia no hipóxica⁽¹⁹⁵⁾. Estas células son altamente sensibles a las fuerzas físicas resultantes del flujo sanguíneo pulsátil y son capaces de transformar estas fuerzas mecánicas en señales eléctricas y bioquímicas (mecano-transducción)⁽²⁰¹⁾. La ausencia de este componente mecánico durante la isquemia estimula la despolarización de la membrana de las células endoteliales con la consiguiente activación de la NADPH oxidasa⁽¹⁹⁵⁾.

Otro de los procesos en los que la participación de la célula endotelial es fundamental es la quimiotáxis, secuestro y activación de los neutrófilos del receptor tras la reperfusión. Durante el período de isquemia, las células endoteliales aumentan la expresión de glicoproteínas en su membrana (P-selectinas, E-selectinas y moléculas de adhesión intercelular o ICAM-1) que promueven la migración y la adherencia y activación de los neutrófilos, al interaccionar con moléculas presentes en su membrana (L-selectinas e Integrinas leucocitarias $\beta 1$ y $\beta 2$, respectivamente)⁽¹⁹⁸⁾. La célula endotelial también promueve la migración leucocitaria mediante la liberación de mediadores proinflamatorios y quimiotácticos, como la IL-1 α ⁽²⁰²⁾ y la IL-8⁽²⁰³⁾. Por último, la participación de la célula endotelial en otros procesos de la lesión I/R se analizará más adelante.

Las células endoteliales, junto con las epiteliales, son las que sufren todo el proceso inflamatorio que asocia la lesión I/R, el cual conducirá a su disfunción y posterior necrosis. Inicialmente la respuesta de la célula endotelial a la lesión I/R

afecta a su contracción, más que a su lisis. El aumento de la permeabilidad que asocia la lesión I/R se asocia con la formación de espacios intercelulares en la monocapa de células endoteliales⁽²⁰⁰⁾. Este proceso está controlado por la quinasa de la cadena ligera de miosina dependiente de la calmodulina, la cual fosforila dicha cadena, permitiendo la interacción entre actina y miosina y la consiguiente contracción de la célula endotelial⁽¹⁷³⁾. Estos cambios conformacionales en el citoesqueleto de la célula generan pequeños espacios en la monocapa endotelial que permiten el paso de sustancias plasmáticas y células sanguíneas, así como la exposición de factores subendoteliales procoagulantes (factor tisular y colágeno)⁽¹⁹⁹⁾. En este proceso también participarán el factor de necrosis tumoral alfa⁽²⁰⁴⁾ y las metalo-proteinasas⁽²⁰⁵⁾, mediante la destrucción de los filamentos de actina endotelial y de los diferentes componentes de la matriz extracelular, respectivamente.

C.- PAPEL DE LA CÉLULA EPITELIAL ALVEOLAR: La barrera epitelial alveolar posee varias funciones fundamentales en el mantenimiento del alveolo: evita la entrada de fluidos al alveolo (aunque como ya hemos dicho esta capacidad es muy limitada), permite la evacuación del líquido alveolar (mediante la bomba Na^+/K^+ ATPasa) y produce el surfactante que mantiene la tensión superficial del alveolo, evitando su colapso.

La lesión de las células epiteliales alveolares, sobre todo los neumocitos tipo II, durante el proceso de I/R tiene un importante efecto en el desarrollo clínico de la Disfunción Primaria del Injerto. Por un lado, durante la hipotermia la bomba Na^+/K^+ ATPasa pierde su función, aunque esta se recupera cuando se alcanza la normotermia⁽¹⁷⁹⁾. Por otro lado, la lesión I/R provocará la muerte de estas células,

aunque de diferentes formas, lo cual tendrá importantes repercusiones en la gravedad y recuperación del cuadro.

Las células epiteliales pueden sufrir dos formas de muerte celular: la necrosis y la apoptosis. *La necrosis*, que se produce durante el período de isquemia, se asocia con una peor función pulmonar post-implante. *La apoptosis*, o muerte celular programada, no aparece durante la isquemia (excepto en períodos de isquemia muy prolongados, superiores a 12 horas) sino que su presencia aumenta rápidamente tras la reperfusión y no se correlaciona con la función pulmonar post-implante⁽²⁰⁶⁾. Se ha observado que injertos pulmonares con una buena función tras el implante presentaban hasta un 30% de células apoptóticas⁽²⁰⁷⁾. Por otro lado, Fischer también observó que, para un número similar de células epiteliales muertas en el injerto, la presencia de células apoptóticas se asociaba con una mejor función pulmonar que si las células predominantes eran necróticas⁽²⁰⁸⁾. Una de las causas de esta diferencia es que la necrosis asocia un mayor proceso inflamatorio, ausente en la apoptosis, ya que estas células son fagocitadas por los macrófagos, limitando la liberación de mediadores inflamatorios y fragmentos de membrana⁽²⁰⁶⁾.

1-2-2-d.- Procesos bioquímicos y biomoleculares de la lesión I/R.

Durante el desarrollo de la lesión I/R participan gran cantidad de moléculas con diferentes funciones: algunas responsables del daño de la barrera alveolo-capilar, otras encargadas de mediar y promover la cascada inflamatoria y, finalmente, algunas con efecto protector frente a la lesión. Describir todos y cada uno de los procesos y moléculas que participan en el transcurso de la lesión excede las necesidades y objetivos de esta tesis, por ello solamente nos referiremos a aquellas con especial relevancia.

Los cambios bioquímicos que reflejan la presencia de lesión pulmonar por I/R se pueden agrupar en tres apartados diferenciados pero interrelacionados entre sí. En primer lugar, los cambios responsables, directa o indirectamente, de la lesión I/R. En segundo lugar, los productos generados por el pulmón lesionado, indicadores de dicha lesión. Por último, la reducción de productos sintetizados normalmente por el pulmón con efecto protector frente a la lesión.

A.- CAMBIOS RESPONSABLES DE LA LESIÓN PULMONAR: De éstos podemos destacar aquellos procesos causantes del daño en las células endoteliales y epiteliales (aumento del calcio intracelular, estrés oxidativo y liberación de enzimas proteolíticas) y los relacionados con la cascada inflamatoria (mediadores) y el estado protrombótico y antifibrinolítico.

Durante la isquemia y la hipotermia se altera la **homeostasis celular del calcio (Ca^{2+})**, mediante la liberación del calcio por los depósitos intracelulares y la entrada patológica a través de la membrana celular. La alteración del pH y de la concentración intracelular del Ca^{2+} provoca alteraciones de los procesos intracelulares y necrosis celular (lipoperoxidación y proteólisis de la membrana)⁽²⁰⁹⁾. Además, el aumento del Ca^{2+} intracelular promueve la conversión de la xantina-deshidrogenasa en xantina-oxidasa, fundamental en la generación de radicales libres de oxígeno⁽²¹⁰⁾. Se ha observado que el uso de antagonistas del calcio (verapamilo, nifedipino y diltiazem) en el donante antes de la extracción pulmonar permite disminuir el daño endotelial durante la isquemia y tras la reperfusión^(211,212).

El estrés oxidativo se caracteriza por la formación de formas reactivas del oxígeno (anión superóxido, peróxido de hidrógeno y radicales hidroxilos). Estas formas, altamente inestables, reaccionarán con la primera estructura que encuentran,

generalmente la bicapa lipídica de la membrana celular, provocando una lesión que va desde el aumento de permeabilidad de dicha membrana hasta la propia lisis celular⁽²¹³⁾. En el trasplante pulmonar se ha observado la generación intracelular de estas formas reactivas en la mayoría de las células parenquimatosas (células endoteliales, células epiteliales alveolares tipo II, células de Clara y células epiteliales ciliadas de la vía aérea), en los macrófagos alveolares y en los neutrófilos polimorfonucleares activados, siendo estas últimas, junto con las células endoteliales, las principales fuentes de las mismas^(176, 214). La generación de estos radicales se produce durante la isquemia (con o sin oxígeno alveolar) y tras la reperfusión. En situaciones de anoxia, cuando la tensión de O₂ alveolar cae por debajo de 7 mmHg⁽²¹⁵⁾, se produce una acumulación de hipoxantina (por metabolismo anaeróbico) y la conversión del enzima xantino-deshidrogenasa en xantino-oxidasa, la cual degradará la hipoxantina en anión superóxido y peróxido de hidrógeno cuando aparece el oxígeno tras la reperfusión⁽²¹⁶⁾. En situaciones de isquemia sin hipoxia alveolar también se generan radicales libres mediante la activación del sistema NADPH-oxidasa, presente en la superficie de la membrana de las células endoteliales, macrófagos y neutrófilos, que transforma el oxígeno presente en el alveolo en anión superóxido y peróxido de hidrógeno^(195, 214, 217). Como ya hemos señalado anteriormente esta situación se debe a la ausencia del componente mecánico del flujo sanguíneo y a la activación de los macrófagos y neutrófilos marginados durante la isquemia⁽¹⁹⁵⁾.

El hierro también tiene un papel importante en la lesión producida durante la isquemia por su capacidad de participar en la generación de sustancias muy oxidantes. Durante la isquemia se liberará hierro libre, desde la ferritina y el citocromo P450, en respuesta a múltiples factores (acidosis, proteolisis y anión

superóxido). En su forma libre permite catalizar la transformación del peróxido de hidrógeno y el anión superóxido en un radical hidroxilo altamente reactivo, facilita la lipoperoxidación, acelera la oxidación no enzimática del glutatión (un rescatador de radicales libres) y puede activar la agregación plaquetaria^(218, 219).

Otras sustancias responsable del daño directo de la membrana alveolo-capilar son los **enzimas proteolíticos** generados por las células endoteliales y, sobre todo, por los neutrófilos activados (metaloproteinasas de la matriz y mieloperoxidasa). Estas sustancias provocarán la degradación de la capa endotelial y el aumento de la permeabilidad^(186, 205).

Durante el desarrollo de la lesión I/R participan gran cantidad de **moléculas proinflamatorias** que actuarán como agentes lesivos y mediadores en la cascada inflamatoria: las *citoquinas*, los *lípidos bioactivos*, el *complemento* y las *endotelinas*.

La isquemia-reperfusión de órganos sólidos induce una rápida liberación de **citoquinas proinflamatorias** encargadas de inducir y mantener la cascada inflamatoria y el daño asociado, tanto en la fase precoz como en la tardía de la lesión I/R. Entre las numerosas citoquinas que participan en el proceso destacaremos:

- La *proteína 1 quimiotáctica de monocitos (MCP-1)*, producida por células inmunes y células epiteliales pulmonares durante el período isquémico, participa en la fase precoz de la lesión I/R, favoreciendo la migración y activación de los macrófagos, sin efecto sobre los neutrófilos⁽¹⁷⁸⁾.
- El *interferón gamma (IFN- γ)*, producido por los linfocitos del donante, también participa de forma exclusiva en la fase precoz al favorecer la migración de los macrófagos y la producción de citoquinas por los mismos^(178, 220).

- La *interleukina 1 β* (*IL-1 β*), generada por macrófagos y fibroblastos, induce una serie de cambios en la célula endotelial que incluyen la producción de prostaglandina I₂, el factor activador plaquetario, factores procoagulantes y antifibrinolíticos y la expresión de moléculas de adhesión de neutrófilos. Su aumento significativo en las fases iniciales de la reperfusión y su correlación directa con el tiempo de isquemia parecen indicar su participación fundamental en la fase precoz de la lesión⁽²⁰²⁾.
- La *IL-2*, liberada en las fases iniciales de la reperfusión por los linfocitos, favorece la proliferación de las células T⁽²²⁰⁾.
- La *IL-10*, producida por macrófagos y linfocitos, es una citoquina antiinflamatoria que protege frente a la lesión I/R al inhibir la respuesta mediada por las células T, disminuir los depósitos de fibrina y la trombosis microvascular, disminuir la liberación de *IL-1* y la producción de *TNF- α* por los macrófagos alveolares⁽¹⁷⁰⁾. Una disminución de la liberación de *IL-10* tras la reperfusión, presente en los donantes mayores, podría explicar porqué estos injertos son más susceptibles a la lesión I/R⁽²²¹⁾.
- La *IL-12* e *IL-18*, liberadas por los macrófagos activados, promueven la activación de los linfocitos T, la liberación de *TNF- α* e *IFN- γ* y la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I y II, existiendo una correlación entre los niveles de *IL-18* y el tiempo de isquemia del injerto⁽²²¹⁾.
- La *IL-8* es un potente factor quimiotáctico de neutrófilos que favorece su adhesión, migración y degranulación. A diferencia de lo que ocurre con otras citoquinas (*TNF- α* , *IFN- γ* , *IL-18*), que aumentan durante la isquemia y disminuyen tras la reperfusión, esta interleukina aumenta tras la

reperusión, siendo liberada por macrófagos, células epiteliales y fibroblastos, y sus niveles se correlacionan de forma inversa con la función del injerto tras el implante⁽²²¹⁾.

- El *TNF- α* , cuya principal fuente son los macrófagos y linfocitos activados, los fibroblastos y las células endoteliales pulmonares⁽²²²⁾, es un potente mediador inflamatorio cuya participación en la lesión I/R es fundamental, tanto en la fase precoz como en la tardía, siendo esta independiente de los neutrófilos⁽¹⁷⁸⁾. Sus efectos son variados: aumenta la susceptibilidad de la célula endotelial a la lesión oxidativa al disminuir el glutatión intracelular (un potente antioxidante); favorece la interacción entre las células endoteliales y los neutrófilos; induce la liberación de IL-1 α y factor activador plaquetario; libera un factor estimulante de colonias de macrófagos y granulocitos; estimula la producción de formas reactivas de oxígeno por células endoteliales, macrófagos y neutrófilos; aumenta la síntesis de óxido nítrico inducible; activa la fosfolipasa A2; y actúa directamente sobre los filamentos de actina celular, aumentando la irregularidad de la célula endotelial y los espacios intercelulares, aumentando la permeabilidad^(204, 222, 223).

La lesión celular se acompaña de un rápido remodelado de la membrana lipídica con la generación de *lípidos bioactivos* que hacen funciones de mediadores intra y/o extracelulares. Las *fosfolipasas*, sobre todo la fosfolipasa A2, jugarán un papel fundamental en la lesión I/R. La fosfolipasa A2 inducirá la formación de factor activador plaquetario y movilizará el ácido araquidónico de la membrana celular generando tromboxano A2 y prostaglandinas (vía ciclo-oxigenasa) y leucotrienos (vía lipo-oxigenasa). Estos derivados del ácido araquidónico, con actividad

proinflamatoria y vasoconstrictora, contribuirán al secuestro leucocitario, al aumento de las presiones en arteria pulmonar, al aumento de permeabilidad y a la generación del edema pulmonar^(183, 224). Por otro lado, los mastocitos, generadores de grandes cantidades de leucotrienos e histamina, aumentan en la lesión I/R⁽²²⁵⁾.

La lesión I/R también asocia la activación del *sistema del complemento* que producirá la lesión celular por un mecanismo directo o indirecto, aunque algunos sugieren que su papel es más de mediador que de agente lesivo^(226, 227). Los productos del complemento generados provocan la contracción del músculo liso, aumentan la permeabilidad vascular, inducen la degranulación de basófilos, mastocitos y células fagocíticas e, incluso, producen lisis celular⁽²²⁸⁾.

Entre los mediadores proinflamatorios también podemos señalar las *endotelinas*, sobre todo la endotelina-1. Esta molécula, liberada por las células endoteliales y el músculo liso del tejido pulmonar, estimula la producción de citoquinas, el secuestro de neutrófilos, aumenta la expresión del factor de crecimiento del endotelio vascular y provoca una potente vasoconstricción de la vasculatura pulmonar, contribuyendo al aumento de las resistencias vasculares pulmonares y de la permeabilidad vascular^(184, 196, 229-231).

Por último, la lesión I/R induce, a nivel local, un **estado procoagulante, antifibrinolítico y proagregante plaquetario** que favorece la formación de trombos en la microvasculatura pulmonar, lo cual contribuye al *fenómeno de “no reflujo”*. Entre los procesos causantes del estado procoagulante tenemos la supresión de la producción de trombomodulina (cofactor anticoagulante) y el aumento del activador del factor X asociado a la membrana, los cuales aparecen en células endoteliales sometida a hipoxia, y la exposición de factores subendoteliales procoagulantes tras la lesión de la membrana endotelial (factor tisular y colágeno)⁽¹⁹⁹⁾. La disminución de

la capacidad fibrinolítica se debe a fenómenos como el aumento de actividad del inhibidor del activador del plasminógeno plasmático y la disminución de la actividad del activador tisular del plasminógeno de los tipos tisular y urokinasa^(189, 232). Por otro lado, la agregación plaquetaria se verá favorecida por la liberación del factor activador plaquetario (PAF) por las células endoteliales dañadas, los macrófagos y los neutrófilos activados. Este factor parece jugar un papel fundamental en el inicio de la lesión pulmonar, participando también en la expresión de moléculas de adhesión, la activación leucocitaria y la liberación de citoquinas⁽²³³⁾. El aumento del PAF se ha correlacionado con un descenso del índice cardíaco, de la PO₂ y de la complianza y un aumento del edema pulmonar^(188, 234).

B.- PRODUCTOS GENERADOS POR EL PULMÓN LESIONADO: El **glutati6n**, un rescatador de metabolitos reactivos y radicales libres, es un indicador muy sensible del estr6s oxidativo y la lesi6n I/R. La presencia de altos niveles plasmáticos y altas concentraciones en el lavado broncoalveolar de glutati6n oxidado es indicativo de la lesi6n I/R oxidativa⁽²³⁵⁾.

C.- ALTERACI6N DE PROCESOS Y PRODUCTOS GENERADOS POR EL PULMON NORMAL: En el pulm6n normal existen una serie de procesos encargados de mantener una funci6n pulmonar normal que se verán afectados por el fen6meno de isquemia-reperfusi6n, agravando la lesi6n secundaria al mismo.

La **bomba Na⁺/K⁺ ATPasa**, en la **superficie basocelular de las células epiteliales alveolares**, es fundamental para preservar la homeostasis de la concentraci6n intracelular de electrolitos (altos niveles de K⁺ y bajos de Na⁺) y para mantener un adecuado aclaramiento del fluido alveolar. El almacenaje hipot6rmico produce una p6rdida de la funci6n de esta bomba que retornará a su actividad normal

cuando la temperatura pulmonar alcance los 37 °C, si la célula epitelial no ha sido dañada ⁽¹⁷⁹⁾. Esta pérdida de función provocará acumulación de Na⁺ intracelular, entrada de cloro y salida de potasio y el edema de la célula epitelial, atenuado por las soluciones de preservación. El desarrollo del edema pulmonar tras la lesión I/R es parcialmente regulado por la actividad de esta bomba, siendo fundamental su integridad para la resolución del mismo ^(179, 236).

El óxido nítrico (NO) es una molécula fundamental en el mantenimiento de las funciones pulmonares normales por sus propiedades vaso-reguladoras e inmunomoduladoras. El NO estimula la guanidilciclasa y la formación de GMPc que participa en la fosforilación proteica, la conductividad de canales iónicos y la actividad de la fosfodiesterasa ⁽²³⁷⁾. A nivel pulmonar existen dos tipos de NO: **NO constitutivo (NOc)**, cuya producción depende de la integridad de la célula endotelial y epitelial y que se encarga de mantener la integridad endotelial, inhibe la agregación plaquetaria y la adhesión de leucocitos, disminuye el tono vascular y protege frente al daño oxidativo del anión superóxido y el radical hidroxilo; y el **NO inducible (NOi)**, generado en respuesta a diferentes estímulos por macrófagos, células epiteliales y células endoteliales dañadas, el cual presenta propiedades citotóxicas ⁽¹⁷⁰⁾. En la lesión I/R se observa un descenso del NOc endógeno, a pesar de que aumenta la expresión de la sintetasa endotelial de NO, lo cual sugiere que el NO producido es rápidamente destruido por los radicales libres de O₂ o que la lesión induce la liberación de inhibidores de dicha sintetasa ⁽¹⁹⁷⁾. Este descenso produce una disminución del GMPc y vasoconstricción pulmonar y un aumento de la lesión secundaria a los radicales libres de O₂, que se asocia con hipertensión pulmonar, aumento de la permeabilidad, disminución de la oxigenación y de la complianza ^(238, 239). Por otro lado, durante la lesión I/R también se observa un

aumento de la síntesis de NOi. Este aumento del NOi parece estar asociado con un aumento de la apoptosis celular (mediado por endotelina-1)⁽²⁴⁰⁾.

El surfactante es otro elemento fundamental en el mantenimiento de la función pulmonar normal, al evitar el colapso alveolar, mantener la complianza pulmonar y permitir un adecuado intercambio gaseoso. El surfactante se compone de un 90% de lípidos (sobre todo fosfatidilcolina saturada) y un 10% de proteínas (apoproteína A, B, C y D) y es sintetizado, almacenado, secretado y reciclado por los neumocitos tipo II. El depósito de surfactante se divide en: surfactante intracelular, presente en los cuerpos lamelares de los neumocitos tipo II; y el surfactante intra-alveolar, compuesto por las formas pesadas (altamente activas en disminuir la tensión de la superficie alveolar) y las formas ligeras (corresponden a vesículas unilamelares inactivas o surfactante degradado)⁽²⁴¹⁾. Durante la lesión I/R, fundamentalmente durante el período de isquemia, se produce una disfunción del surfactante en forma de un aumento de la relación entre las formas ligeras y las pesadas, un aumento de la esfingomielina, un descenso del fosfatidilglicerol y fosfatidilcolina, un descenso de la apoproteína A y una disminución de la absorción del surfactante^(56, 242). Esta situación producirá un empeoramiento de la oxigenación y un descenso de la complianza pulmonar.

1-2-3.- FACTORES DE RIESGO.

Como hemos visto, la DPI es el resultado final de una serie de procesos que se producen tanto en el donante como en el receptor, los cuales dependerán de factores relacionados con ambos. Por otro lado, a la hora de analizar la relación entre la donación en asistolia y la presencia de DPI, uno de los objetivos de esta tesis, es fundamental conocer los factores que puedan asociar un mayor o menor riesgo de

desarrollar este cuadro, los cuales deberán ser analizados en ambos grupos: donantes en asistolia y donantes en muerte cerebral.

Al igual que ocurría con la prevalencia de la DPI, el estudio de los factores de riesgo de este cuadro depende fundamentalmente de la definición utilizada. Una definición amplia permite incluir mayor número de casos, pero disminuye la capacidad de encontrar asociaciones entre los diferentes factores y la presencia del cuadro. Por otro lado, la utilización de definiciones muy estrictas disminuye el número de pacientes con DPI, siendo necesario el uso de muestras muy amplias para encontrar los posibles factores de riesgo.

Otra forma de buscar posibles factores de riesgo es el análisis de los trasplantes pulmonares de un mismo donante (dos receptores de trasplante unipulmonar de un solo donante, también llamado “trasplantes gemelos”) ya que permite estudiar la influencia de diferentes factores en un escenario donde los factores del donante de cada par de receptores son idénticos. En el estudio de Sommers se observó que los factores de riesgo del donante afectaban a la función del injerto en las primeras horas (6 – 24 horas), mientras que los factores dependientes del receptor serían dominantes en las siguientes horas ⁽²⁴³⁾.

En el análisis de los **factores de riesgo del donante** hemos de diferenciar entre los factores inherentes al propio donante (edad, sexo, raza, historia clínica previa, tipo de muerte, etc) y 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) ⁽²⁴⁴⁾. Dentro de los factores propios del donante podemos destacar la *edad del donante* (donantes menores de 21 años y mayores de 45-50 años ^(243, 245, 246), además la combinación de donantes mayores de 45 años y tiempo de isquemia superior a 7-8 horas demostró

presentar un impacto significativo en la supervivencia a los 30 días ⁽²⁴⁷⁾; el *sexo femenino* (aunque en el trabajo de Christie el riesgo de DPI asociado a este factor no parece debido al cruce entre el sexo del donante y del receptor ⁽²⁴⁵⁾, el registro de la ISHLT muestra 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 ⁽¹⁵¹⁾); la *raza afro-americana* (tampoco parece relacionado con el cruce entre donante y receptor ⁽²⁴⁵⁾); y la presencia de *historia de tabaquismo* (aunque la mayoría de los trabajos ^(243, 245, 248) no han encontrado asociación entre este factor y la DPI, posiblemente debido a que sólo se consideraban los pacientes no fumadores y los fumadores, independientemente de la cantidad, Whitson mostró que una historia de tabaquismo superior a 10 paquetes-año se asociaba con una mayor incidencia de DPI en el análisis univariante, no en el multivariante, y que si era superior a 20 paquetes-año la incidencia de DPI grado 3 aumentaba hasta el 52% ⁽²⁴⁶⁾).

Respecto a los **factores relacionados con el proceso de la donación**, existen muy pocos estudios que analicen su relación con la presencia de DPI en el postoperatorio. La *muerte cerebral* ha mostrado disminuir la tolerancia de diferentes órganos a la isquemia por las alteraciones endocrinas e inflamatorias que asocia ⁽²⁴⁹⁾, aunque no se ha conseguido demostrar que la causa de la muerte influya en la función del injerto post-implante (mientras que Sommers mostró una peor función del injerto en los donantes con traumatismo craneoencefálico cerrado ⁽²⁴³⁾, otros trabajos no lo confirmaron ^(245, 250, 251)). La *inestabilidad hemodinámica pre-mortem* ha mostrado asociar un deterioro de la función del injerto en donantes en asistolia cuando se asocia con un período de isquemia caliente ⁽⁸⁹⁾, aunque su efecto no ha sido analizado en donantes con muerte cerebral. El efecto del *tiempo de isquemia* se ha

modificado a lo largo de la historia, ya que, aunque los tiempos de isquemia prolongados han demostrado aumentar la incidencia de DPI^(144, 146, 252, 253), su papel actual parece menos importante gracias a los avances en la técnica de preservación pulmonar.

De los **factores de riesgo asociados al receptor**⁽²⁵⁶⁾, el más claramente relacionado con la presencia de DPI es el diagnóstico de *hipertensión pulmonar primaria (HTPP)*^(11, 245, 246, 248). 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^(245, 248), hace pensar que es el propio cuadro de HTPP el que realmente aumenta el riesgo más que la magnitud de la PAPs. Por otro lado la presencia de hipertensión pulmonar secundaria no ha mostrado asociar un mayor riesgo de DPI o peor pronóstico de forma consistente^(12, 143, 257, 258). 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⁽²⁴⁶⁾. Otros factores del receptor asociados con una mayor mortalidad precoz son la obesidad (o un índice de masa corporal superior a 25 kg/m²)^(259, 260), la cirugía de reducción de volumen en pacientes enfisematosos⁽²⁶¹⁾, el re-trasplante (sobre todo si es secundario a DPI del primero, el paciente está hospitalizado o con ventilación mecánica)⁽²⁶²⁾, la necesidad de inotrópicos o ventilación mecánica previa al trasplante y el trasplante en pacientes hospitalizados⁽¹⁵¹⁾. Sin embargo no se ha podido establecer que el aumento de mortalidad precoz asociada a estos factores se relacione con una mayor incidencia de DPI.

Por último, los **aspectos relacionados con el procedimiento** también pueden influir en el riesgo de aparición de DPI. De éstos, podemos destacar el tipo de trasplante, el uso de circulación extracorpórea (CEC) y el sangrado intraoperatorio. La mayoría de los estudios que analizan la asociación entre la DPI y el *tipo de trasplante* no lo identifican como factor de riesgo (aunque en muchos de ellos se establece una relación en el análisis univariante, ésta desaparece al eliminar factores como el diagnóstico del receptor y el uso de CEC en el análisis multivariante) ^(11, 143, 144, 245). Por otro lado, aquéllos que establecen una relación entre ambos presentan resultados muy dispares. Mientras que algunos concluyen que el trasplante unipulmonar asocia mayor incidencia de DPI (sobre todo si se asocia con HTP primaria) ^(142, 145, 243), otros señalan al trasplante bipulmonar como el tipo de trasplante que asocia mayor riesgo de DPI ^(146, 248). El papel de la *circulación extracorpórea (CEC)* como factor independiente o contribuyente a la DPI permanece controvertido. 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 ⁽²⁴⁶⁾. Sólo unos pocos estudios han mostrado una asociación entre el uso de CEC y la DPI ^(143, 146), mientras que la gran mayoría de los trabajos no consiguieron encontrar una asociación estadísticamente significativa o ésta desaparecía tras el análisis multivariante ^(142, 243, 248, 260). Finalmente, el *sangrado intra-operatorio* podría aumentar el riesgo de DPI. Sin embargo sólo Cottini ha conseguido establecer esta relación ⁽²⁴⁸⁾. Esta ausencia de estudios que determinen la asociación entre ambos puede deberse a la dificultad para diferenciar entre la DPI y la lesión pulmonar por transfusión.

2. - Justificación y Objetivos

Desde la Conferencia Consenso de la International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) en el año 2005, que estableció los nuevos criterios que definen la Disfunción Primaria del Injerto, se han publicado pocos estudios que analicen la presencia de este cuadro siguiendo estos nuevos criterios⁽²⁶⁵⁻⁷²⁾. Además, si tenemos en cuenta los pocos datos que se conocen sobre la evolución del mismo en el postoperatorio inmediato de los pacientes trasplantados de pulmón, es de gran importancia el análisis de este cuadro. Por ello, uno de los objetivos de esta tesis es el análisis de la Disfunción Primaria del Injerto en una serie de 101 pacientes trasplantados de pulmón en el Hospital Universitario Puerta de Hierro, en el periodo comprendido entre noviembre del año 2002 y julio del año 2006, mediante un estudio clínico que evalúe la prevalencia, los factores de riesgo, la evolución clínica durante el postoperatorio inmediato, así como el impacto de la presencia de dicho cuadro en la mortalidad y tiempos de estancia de los pacientes trasplantados.

El uso de donantes en asistolia, los cuales dejaron de ser utilizados tras la introducción del concepto de muerte cerebral⁽¹⁵⁾, ha sido preconizado en un intento de aumentar los injertos pulmonares disponibles. Sin embargo, es fundamental que, antes de generalizar su utilización, se demuestre que estos injertos presentan un comportamiento clínico similar al que presentan los injertos obtenidos tras muerte cerebral, que son los empleados en la actualidad.

A la hora de comparar los injertos obtenidos en asistolia con los obtenidos tras muerte cerebral es fundamental conocer las diferencias existentes entre ambos tipos de donación. Las dos principales diferencias entre el donante en muerte cerebral y el donante en asistolia son, en primer lugar, los fenómenos asociados a la propia muerte cerebral que presentan los primeros y, en segundo lugar, el tiempo de

isquemia caliente que sufren, en mayor o menor medida, los donantes en asistolia. Existen otros aspectos que diferencian a los donantes en muerte cerebral de los donantes en asistolia no controlados, tales como: los efectos asociados al uso de ventilación mecánica, más o menos prolongada y los riesgos asociados a la estancia en una unidad de cuidados críticos, en los primeros, y la mayor inestabilidad premortem y la dificultad de evaluación pulmonar previa a la extracción de los injertos.

Estas diferencias podrían afectar al comportamiento tanto de los injertos obtenidos tras muerte cerebral como de los obtenidos en asistolia. En los primeros, la respuesta sistémica asociada a la propia muerte cerebral, la ventilación mecánica y el mayor riesgo de infección pulmonar por la estancia en la unidad de cuidados intensivos, podrían asociar una peor función pulmonar en el postoperatorio inmediato. Por otro lado, los injertos obtenidos en asistolia también presentan otros factores que podrían repercutir negativamente en la función postimplante, tales como: mayores tiempos de isquemia, un período de isquemia caliente, un período de mayor inestabilidad premortem y una mayor dificultad de evaluación preimplante.

Tras la demostración, mediante estudios en animales, de la viabilidad de los injertos obtenidos en asistolia ⁽¹⁷⁾, en 1995 se reinició el uso de estos pulmones ⁽¹⁸⁾. Sin embargo, desde ese momento, la única experiencia descrita se refiere a casos aislados, siendo insuficiente para obtener los datos necesarios que permitan conocer el comportamiento de estos pulmones y su viabilidad a corto, medio y largo plazo ^(18, 19, 263, 264, 272). Debido a este hecho, otro de los objetivos de esta tesis es determinar la viabilidad precoz de los injertos pulmonares de donantes en asistolia, mediante un estudio clínico que analice la evolución en el período postoperatorio inmediato de estos pacientes, en comparación con los trasplantes de injertos

obtenidos de pacientes en muerte cerebral. Por otro lado, debido a que la Disfunción Primaria del Injerto es una de las complicaciones más frecuentes y que asocia un mayor aumento de la morbimortalidad precoz del trasplante, uno de los aspectos fundamentales que se analizan, con el fin de evaluar la viabilidad precoz de los injertos obtenidos en asistolia, será la presencia de dicho cuadro en este tipo de pacientes, en comparación con los trasplantes de donantes en muerte cerebral.

Los principales objetivos de esta tesis son:

- .- Realizar un estudio descriptivo de la Disfunción Primaria del Injerto, definida por los criterios establecidos por la ISHLT, mediante el análisis de:
 - La incidencia del cuadro en la muestra global.
 - Los factores de riesgo asociados al cuadro.
 - La evolución clínica de los pacientes con disfunción del injerto.
- .- Analizar comparativamente el comportamiento de la Disfunción Primaria del Injerto en los trasplantes con donación en asistolia y en aquellos con donación en muerte cerebral.
- .- Determinar la viabilidad de los injertos obtenidos en asistolia mediante un estudio comparativo con los obtenidos tras muerte cerebral, analizando:
 - El comportamiento hemodinámico y pulmonar durante el período postoperatorio inmediato.
 - La morbi-mortalidad asociada a cada uno de los grupos.
- .- Finalmente, analizaremos la mortalidad total de la muestra, así como las causas y posibles factores de riesgo asociados a dicha mortalidad.

3. - Pacientes y Métodos

3-1.- PROTOCOLO DE TRASPLANTE PULMONAR.

3-1-1.- Proceso de la donación.

3-1-2.- Selección y evaluación del receptor.

3-1-3.- Técnica quirúrgica.

3-1-4.- Manejo anestésico.

3-1-5.- Manejo postoperatorio.

3-2.- DISEÑO DEL ESTUDIO.

3-2-1.- Tipo de estudio.

3-2-2.- Ámbito y población de estudio.

3-2-3.- Variables registradas.

3-3.- DEFINICIONES.

3-3-1.- Complicaciones hemodinámicas.

3-3-2.- Complicaciones pulmonares.

3-3-3.- Complicaciones no pulmonares.

3-3-4.- Mortalidad.

3-3-5.- Tiempos de estancia.

3-4.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

3-1.- 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. En el caso de los pacientes que reciben un injerto obtenido en asistolia, éstos previamente han firmado un consentimiento informado específico en el que se señalan las peculiaridades de este tipo de donación, especificando, a instancia del comité de ética de nuestro centro, que este procedimiento supone la primera experiencia clínica a nivel internacional. Debido a que el enunciado de todos los aspectos relacionados con el trasplante pulmonar escapa a los fines de esta tesis, describiremos únicamente aquéllos con especial relevancia para este trabajo.

3-1-1.- PROCESO DE LA DONACIÓN.

3-1-1-a.- Donante con 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 60 años
- .- Compatibilidad ABO
- .- Radiografía de tórax sin hallazgos 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 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, para valorar la contractilidad cardiaca, y ambas pleuras, inspeccionando y palpando los pulmones (la presencia de atelectasias basales por decúbito es frecuente, resolviéndose mediante maniobras de insuflación pulmonar). Tras aislar la traquea de la vena cava superior y la aorta y disecar la arteria pulmonar, se coloca una cánula en aorta ascendente y otra en arteria pulmonar, previa administración de 3 mg/Kg de heparina sódica. Justo antes de clampar la aorta se inyectan en arteria pulmonar 500 microgramos de prostaglandina E1.

Con la aorta clampada se inicia la administración de las soluciones cardiopléjica y pulmopléjica, por las cánulas aórtica y pulmonar respectivamente (*preservación anterógrada*). Se administran 5 litros 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. Una vez realizada la cardiectomía, se introduce 1 litro de la misma solución por las cuatro venas pulmonares, 250 cc por cada una (*preservación retrógrada*), observándose en ocasiones la salida de moldes de fibrina o coágulos por la arteria pulmonar.

La extracción de ambos pulmones se realiza insuflándolos, aproximadamente al 50% de la capacidad pulmonar total, con FiO₂ de 1,0 y cerrando la traquea con sutura metálica (TLH-30). A continuación se separan ambos pulmones, seccionando las arterias pulmonares, dividiendo la base de la aurícula izquierda, que contiene las venas pulmonares, y seccionando los bronquios principales. Finalmente se extraen los pulmones y se colocan, por separado, en las bolsas de transporte que contienen solución de Perfadex[®] a 4°C, para ser trasladadas en una nevera.

La preparación definitiva del injerto se realiza en el quirófano del receptor, mediante la sección de los bronquios principales a una distancia de 1 cm de la carina lobar. En todo este procedimiento es fundamental mantener refrigerado el injerto.

3-1-1-b.- Donante 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 cardio-pulmonar – 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 Comitee of Resucitation (ILCOR). 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 cardiaco, 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.

La **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 contra-lateral 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 limite máximo de tiempo desde la PCR hasta el inicio preservación, también llamado *tiempo de isquemia caliente*, será de 120 minutos.

Tras el inicio de la CEC se comienza con el enfriamiento tóxico 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.

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 tóxico 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[®]. 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. 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 la vasculatura 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*.

3-1-2.- SELECCIÓN Y EVALUACIÓN DEL RECEPTOR.

Los receptores de trasplante pulmonar presentan enfermedades pulmonares en fase terminal, con 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.

Por lo que se refiere a la evaluación preoperatoria, además de realizarse pruebas que determinen el estadio de la patología pulmonar, se analizan otros aspectos fundamentales:

- .- **Pulmonares:** Pruebas de función respiratoria, gasometría arterial, gammagrafía cuantificada de ventilación-perfusión, tomografía axial

computerizada (TAC) de tórax, test de marcha durante 6 minutos y cultivos de esputo o secreciones.

- .- **Cardiológicas:** Electrocardiograma y eco-cardiografía bidimensional. 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:** Determinación del 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:** test de tolerancia al ejercicio y capacidad de rehabilitación.
- .- **Evaluación psiquiátrica y ginecológica.**

3-1-3.- TÉCNICA QUIRÚRGICA DE IMPLANTE PULMONAR.

El acto quirúrgico del trasplante pulmonar comienza con una toracotomía. En los trasplantes unilaterales ésta es anterior, a nivel del 4º espacio intercostal, o postero-lateral, a nivel del quinto espacio intercostal. El pulmón a trasplantar se elige en base a las pruebas de función respiratoria (fundamentalmente la gammagrafía de perfusión), la existencia de cirugía previa y al estado de los pulmones del donante. En el trasplante bilateral, se realiza una doble toracotomía anterior, por el 4º espacio intercostal, añadiéndose la sección transversa del esternón (clam-shell) en caso de utilizarse CEC o en presencia de intensas adherencias pleurales. El primer implante es el que peor función presente en la gammagrafía.

Tras el colapso del pulmón, se realiza la disección de las diferentes estructuras del hilio pulmonar, llevándose a cabo una neumonectomía extrapericárdica, con apertura amplia del pericardio alrededor de la venas pulmonares.

El implante del injerto se inicia con la anastomosis bronquial y la posterior comprobación mediante fibrobroncoscopia. Se continúa con la anastomosis de la arteria pulmonar, lo más proximal posible y evitando la torsión, mediante el enfrentamiento de la rama segmentaria mediastínica, sin que se realice el cierre definitivo de la sutura hasta el momento de la reperusión. Por último se clampa la aurícula izquierda del receptor, abriendo los muñones venosos y comunicándolos entre sí, y se realiza la anastomosis con la pastilla auricular izquierda del donante.

La reperusión del injerto se realiza inicialmente por vía retrógrada, a través de las venas pulmonares, mientras se inicia la ventilación del injerto. Cuando se confirma la existencia de flujo adecuado hacia la arteria pulmonar y la ausencia de fugas, se vuelve a colapsar el pulmón. Posteriormente se retira el clampaje de la arteria pulmonar de forma lenta y progresiva (durante unos 10 minutos, aproximadamente), evitando la hiperperusión del injerto y comprobando la existencia de flujo hacia aurícula izquierda, tras lo cual se realiza el cierre definitivo de las suturas vasculares y se reinicia la ventilación mecánica.

En caso de necesitarse la CEC, la canulación se realiza a través de la raíz aórtica y la aurícula derecha, pudiendo utilizarse la vía femoral.

3-1-4.- MANEJO ANESTÉSICO.

La anestesia para el trasplante pulmonar plantea una serie de problemas hemodinámicos y pulmonares que hacen necesaria la utilización de monitorización

hemodinámica y respiratoria exhaustivas. Por otro lado, el manejo anestésico es muy variable entre diferentes instituciones e incluso dentro de nuestro centro. Sin embargo, siempre y cuando se sigan unas recomendaciones básicas, no se ha demostrado que estas variaciones modifiquen de forma significativa la evolución del trasplante. A continuación describiré los aspectos básicos más importantes de la técnica anestésica habitualmente utilizada en nuestro servicio.

Una vez llega el paciente al quirófano se inicia la monitorización básica (electrocardiograma, pulsioximetría), se administra oxígeno y se administran opiáceos y/o benzodiacepinas para la canalización de la arteria radial o femoral y de la vía venosa central con introductor para el uso del catéter en arteria pulmonar. En algunos casos, sobre todo aquellos con hipertensión pulmonar moderada o grave, la colocación de este catéter se realiza con el paciente despierto para un adecuado conocimiento de la presión arterial pulmonar durante la inducción, mientras que en el resto de los casos se coloca tras la inducción anestésica, evitando las molestias que supone la aparición de arritmias durante el procedimiento. El catéter utilizado posee medida continua del gasto cardiaco y de la saturación venosa mixta.

Durante la inducción anestésica la complicación más frecuente es la hipoxia y/o la hipotensión graves. Para evitar estas situaciones es recomendable realizar una inducción suave, con un largo período de pre-oxigenación (algunos incluso utilizan PEEP durante la misma) y utilizar fármacos poco depresores del sistema cardiovascular. La intubación orotraqueal se lleva a cabo mediante un tubo de doble luz izquierdo, comprobando su correcta colocación mediante fibrobroncoscopia. Esta comprobación se repite tras la colocación definitiva del paciente.

Mientras el tórax permanece cerrado es fundamental evitar el aumento excesivo de la presión intra-torácica provocado por la ventilación mecánica, que

limitaría el retorno venoso y disminuiría de forma importante el gasto cardíaco. Este fenómeno es especialmente frecuente y grave en los pacientes con enfermedad obstructiva crónica, debido a la limitación que presentan al flujo espiratorio, causante de una hiperinsuflación dinámica progresiva que presenta un elevado riesgo de taponamiento cardíaco. El uso de volúmenes corrientes bajos y frecuencias respiratorias altas, para mantener la normocarbía, la prolongación del tiempo espiratorio e incluso la tolerancia de cierto grado de hipercapnia, por hipoventilación, permiten atenuar este fenómeno. Por otro lado, los pacientes con enfermedad restrictiva pueden requerir tiempos inspiratorios prolongados, y los pacientes con enfermedad supurativa, como la fibrosis quística, pueden necesitar una limpieza bronoscópica previa, para una adecuada ventilación y oxigenación (en estos casos los pacientes son intubados inicialmente con un tubo orotraqueal normal de gran diámetro interno, entre 8 y 9 mm, para realizar una aspiración exhaustiva y, posteriormente, se coloca el tubo orotraqueal doble luz de mayor diámetro posible).

El mantenimiento anestésico se puede realizar mediante anestesia total intravenosa con propofol o anestesia balanceada con sevoflurano, además de opiáceos y relajantes neuromusculares.

La ventilación unipulmonar, iniciada antes de la toracotomía y mantenida hasta la reperfusión del injerto, posee como principal complicación la presencia de hipoxia, debido fundamentalmente al aumento del “shunt” intrapulmonar, el cual desaparece cuando se cierra la arteria pulmonar del pulmón no ventilado. Mientras dura la disección del hilio pulmonar, podemos aplicar una serie de medidas encaminadas a tratar dicha hipoxia: aumentar la FiO_2 al 100%, aplicar una pequeña presión positiva continua (CPAP de 2 -5 cmH_2O) al pulmón no ventilado, con o sin

PEEP baja (menor de 5 cmH₂O) en el pulmón ventilado, e incluso la ventilación intermitente.

Por otro lado, la oclusión de la arteria provocará una reducción drástica del lecho pulmonar, con un hiperaflujo del lecho restante y un aumento de las presiones y resistencias vasculares pulmonares. Éste es otro de los momentos críticos del trasplante, ya que esta situación puede conducir al fracaso ventricular derecho. El uso de prostaglandina E1 a dosis bajas (0,5-1 mcg/min) o del óxido nítrico (2 – 20 partes por millón) permiten atenuar este aumento de presiones pulmonares, sin aumentar en exceso el “shunt” intrapulmonar.

Una vez finalizadas las correspondientes suturas se procede a la reperfusión del injerto y al reinicio de su ventilación. En este momento el principal riesgo es la aparición de la disfunción primaria del injerto, que conduciría a la hipoxia y al aumento de presiones en arteria pulmonar. En determinadas ocasiones el cuadro es tan grave que hace necesario el uso de PEEP elevada (mayor de 10 cmH₂O), óxido nítrico e incluso oxigenadores extracorpóreos.

El uso de CEC puede decidirse preoperatoriamente, en el caso de hipertensión pulmonar grave o primaria, o durante el procedimiento quirúrgico, 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 reperfusión del primer injerto. Como ya hemos comentado, los cuatro momentos de mayor riesgo serán: el inicio de la ventilación mecánica, el inicio de la ventilación uni-pulmonar, la oclusión de la arteria pulmonar y la reperfusión del injerto.

Tras la finalización de la sutura bronquial se realiza una broncoscopia de control de la misma, con broncoaspirado para extraer una muestra para análisis microbiológico (fundamental en el manejo de la antibioterapia postoperatoria). 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.

3-1-5.- MANEJO POSTOPERATORIO INMEDIATO.

El período postoperatorio inmediato se caracteriza por presentar, con relativa frecuencia, diversas complicaciones respiratorias, hemodinámicas, infecciosas, renales e incluso digestivas. Por ello el manejo de estos pacientes incluye una gran variedad de aspectos y peculiaridades respecto a otros pacientes.

3-1-5-a.- Manejo hemodinámico.

A la llegada a la unidad de cuidados postoperatorios (UCP), se añade el sistema PiCCO al catéter de arteria pulmonar con gasto cardiaco continuo (CCO), completando la monitorización invasiva del paciente.

El *catéter de arteria pulmonar*, con balón dirigido por el flujo, se utiliza de forma habitual para medir la presión de la arteria pulmonar (PAP) y la presión de enclavamiento pulmonar o presión capilar pulmonar (PCP), como medio para determinar tanto el estado de la vasculatura pulmonar como la presión de llenado del ventrículo izquierdo ⁽²⁷³⁾. Además permite medir el gasto cardíaco (CO) mediante el principio de termodilución (la inyección de un bolo de fluido a diferente temperatura de la corporal produce una modificación de la temperatura que es recogida por un

termistor al final del catéter, creándose una curva de temperatura-tiempo, a la que se le aplica la ecuación modificada de Stewart-Hamilton que integra el área que se produce bajo dicha curva para calcular el gasto cardíaco) ⁽²⁷⁴⁾. En este trabajo hemos utilizado un sistema de gasto cardíaco continuo, el cual se basa en el calentamiento de un filamento o bobina térmica de 10 cm de longitud que, a su vez, en forma de secuencia binaria, calienta la sangre que pasa por el ventrículo derecho. Los cambios de temperatura producidos serán recogidos por un termómetro situado en la punta del catéter para crear la curva de temperatura-tiempo, a la que se aplicará la ecuación modificada de Stewart-Hamilton ⁽²⁷⁵⁾. Estos valores, obtenidos cada 10 segundos, serán promediados por el ordenador del monitor de forma que el gasto cardíaco resultante, obtenido cada 30 segundos, sea la media de todos estos valores.

Por otro lado, el *sistema PiCCO* 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) ⁽²⁷⁶⁾. El sistema calcula el gasto cardíaco mediante un análisis de la curva de termodilución arterial transpulmonar (un volumen de una solución salina fría, inyectado en la aurícula derecha a través de una vía central, provoca un cambio de temperatura que se registra mediante un termómetro situado en un catéter arterial, colocado en arteria femoral, creándose una curva de temperatura-tiempo, a la que se aplica la ecuación modificada de Stewart-Hamilton). Posteriormente, estos datos serán utilizados para calcular el gasto cardíaco continuo mediante el análisis de la curva de pulso arterial (no utilizado en nuestro estudio) ⁽²⁷⁷⁾. Para el cálculo de volúmenes específicos ⁽²⁷⁸⁾, el sistema utiliza el principio de Kety-Schmit (el tiempo de llegada del indicador al lugar de detección se relaciona linealmente con el flujo en el sistema y es recíproco al volumen de distribución, de forma que volumen = Flujo · Tiempo medio de tránsito). De esta

forma, el volumen total intratorácico (intrathoracic total volumen - ITTV) que se deriva de la curva de termodilución, será igual al producto del gasto cardíaco y el tiempo medio de tránsito entre el lugar de inyección y el de detección (MMt). Se considera que el ITTV es la suma del volumen telediastólico de las cuatro cavidades cardíacas (global end-diastolic volumen – GEDV) y el volumen pulmonar, tanto intra como extravascular (pulmonary total volumen – PTV). La medida del PTV se basa en la hipótesis de los compartimentos, según la cual, en un sistema con varios compartimentos y un mismo flujo, el declive en la curva de termodilución o tiempo de declive exponencial – DSt - estará predominantemente determinado por el mayor de estos compartimentos (en este caso, el pulmón), de forma que el $PTV = CO \cdot DSt$. De esta forma el GEDV será igual al ITTV menos el PTV. Basándose en la relación lineal existente entre el GEDV y el volumen de sangre intratorácico (ITBV) se puede calcular este último ($ITBV = 1,25 \cdot GEDV - 28,4$), el cual servirá para estimar la precarga cardíaca. El cálculo del agua extravascular pulmonar (EVLW), que se correlaciona con el volumen termal extravascular en los pulmones, se realiza mediante la siguiente ecuación: $EVLW = ITTV - ITBV$. Por último, el índice de función cardíaca (CFI), que permite valorar la función cardíaca independientemente de la precarga, se calcula mediante la relación entre el índice cardíaco (IC) y el GEDVI.⁽²⁷⁸⁾

Hasta hace poco tiempo el objetivo inicial del manejo hemodinámico en estos pacientes era evitar o atenuar el desarrollo de la Disfunción Primaria del Injerto mediante una restricción hídrica agresiva. Sin embargo esta actitud no ha mostrado disminuir ni el riesgo ni la gravedad de la disfunción del injerto, provocando una mayor inestabilidad hemodinámica que puede asociarse a multitud de complicaciones (hipoxia por bajo gasto cardíaco, insuficiencia renal aguda,

translocación bacteriana con infección, problemas gastrointestinales, etc) ⁽²⁷⁹⁾. Por ello, en la actualidad, nuestro 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. Debido a la restricción hídrica intraoperatoria a la que son sometidos estos pacientes, sobre todo si durante el procedimiento aparece la Disfunción Primaria del Injerto, suele ser necesaria la administración de fluidos en las primeras horas del postoperatorio. En aquellos casos que desarrollan una Disfunción Primaria del Injerto preferimos 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.

3-1-5-b.- Manejo ventilatorio.

Aunque la ventilación mecánica varía según el tipo de trasplante, los objetivos inmediatos serán los mismos en todos los casos: 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 Disfunción Primaria del Injerto, cuyo intento de extubación se retrasará 24 – 48 horas).

Los trasplantes bilaterales se ventilan, bien mediante un modo controlado por volumen, como la ventilación mandatoria intermitente sincronizada (synchronized intermittent mandatory ventilation – SIMV), con volúmenes corrientes de 8 - 10 ml/Kg, frecuencias respiratorias de 12 - 14 respiraciones / minuto y PEEP de 5-10 cm de H₂O, o bien mediante un modo controlado por presión, como la ventilación con presión positiva de doble nivel (biphasic positive airway pressure – BiPAP) con nivel superior de presión menor de 25-30 cm de H₂O y nivel inferior o PEEP de 5-10 cm de H₂O, y entre 12 - 14 respiraciones por minuto. Aunque sea deseable el mantenimiento de la normocapnia, no debe ser un objetivo de la ventilación, de forma que, en determinados pacientes con dificultad de ventilación, se puede permitir cierto grado de hipercapnia, para evitar el uso de modos ventilatorios más agresivos.

En los trasplantes unilaterales la extubación precoz es incluso más importante y la ventilación dependerá de la patología de base. En los pacientes con enfermedad intersticial el modo ventilatorio es similar al descrito anteriormente para los bipulmonares, teniendo en cuenta que la ventilación se distribuirá preferentemente al pulmón trasplantado, por la escasa distensibilidad del pulmón nativo. En caso de ser necesario se podría aumentar el tiempo inspiratorio para mejorar la ventilación del pulmón fibroso y disminuir el fenómeno de “shunt”. En caso de patología obstructiva el principal riesgo es la sobredistensión del pulmón nativo, por el fenómeno de hiperinsuflación dinámica, que podría desembocar en volotrauma de dicho pulmón, desplazamiento mediastínico e incluso taponamiento cardíaco. Para atenuar este fenómeno utilizaremos un modo ventilatorio controlado por volumen, caracterizado por volúmenes corrientes bajos (6 - 8 ml/Kg), frecuencias respiratorias altas (16-20 respiraciones por minuto) y tiempos espiratorios prolongados (mediante relaciones i:e de 1:3 ó 1:4 y/o disminuyendo la frecuencia respiratoria, permitiendo la

hipercapnia), ajustando el uso de PEEP extrínseca para evitar que se sume a la PEEP intrínseca y se agrave el cuadro de sobredistensión.

El proceso de desconexión de la ventilación mecánica sigue un protocolo estandarizado que se aplica en todos los pacientes, incluso en aquéllos con ventilación mecánica inicial prolongada debido a la presencia de algún tipo de complicación postoperatoria. Sólo en aquellos pacientes con ventilaciones excesivamente prolongadas o con reintubación, tras el fracaso de una extubación previa, la retirada de la ventilación mecánica se hace de forma más lenta y progresiva.

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 con un periodo de 1-2 horas de ventilación espontánea con presión de soporte de 10-15 cm de H₂O y PEEP de 5 cm de H₂O. La prueba de tolerancia a la ventilación espontánea comienza si, tras este tiempo, el paciente cumple los siguientes criterios: mantenimiento de la PaO₂ superior a 60 mmHg, con una FiO₂ inferior a 0,4 y una PEEP menor de 5 cm de H₂O; volumen corriente superior a 5 ml/Kg y frecuencia respiratoria inferior a 35 respiraciones por minuto.

Esta prueba 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 durante este período aparecen alguno de los siguientes signos, se considera que la prueba ha fracasado: descenso de más del 5% de la saturación de O₂ respecto al valor basal; frecuencia respiratoria superior a 35 respiraciones por minuto o aumento del 50% respecto a la frecuencia basal; aparición de alteraciones significativas del ritmo cardíaco (sobre todo fibrilación auricular); y agitación excesiva que impida el progreso de la prueba. Por otro lado, también consideraremos que la prueba ha fracasado si, al finalizar la misma, la gasometría arterial muestra valores de PaO₂ inferiores a 60 mmHg con un aporte de 10 L de O₂ al 40% o un aumento de la PaCO₂ de más de 10 mmHg respecto al valor basal ⁽²⁸⁰⁾. En caso de fracaso se reinicia la ventilación mecánica con o sin sedación, según la tolerancia del paciente a la misma, intentando de nuevo la desconexión 24 horas más tarde. 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 traqueostomía percutánea, excepto en aquellos casos donde las circunstancias no indiquen una próxima extubación con éxito (en cuyo caso ésta podría realizarse más precozmente).

3-1-5-c.- Pauta de inmunosupresión.

Aunque sujeta a variaciones a lo largo de los últimos años, estas no influirán en la evolución a corto y medio plazo y afectan de igual forma a ambos grupos.

La **prednisona** se administra inicialmente en el quirófano (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.

La **ciclosporina A**, que 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.

El **baxilisimab** se administra en la primeras 6 horas del postoperatorio (20 mg) y una dosis adicional de 20 mg, al 4º día del postoperatorio.

La **azatioprina** se administra 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, pudiendo sustituirse por mofetilmicofenolato (1,5 g/12 horas, intravenosa u oral).

3-1-5-d.- Profilaxis antibiótica.

Junto con la Disfunción Primaria del Injerto, las infecciones son las complicaciones más frecuentes en el postoperatorio inmediato del trasplante pulmonar, siendo la neumonía la más importante de ellas. En este período precoz (primer mes del postoperatorio) dominan las infecciones bacterianas y fúngicas, de

origen muy variado: reactivación de gérmenes preexistentes, bacterias transmitidas por el injerto o infecciones adquiridas en la unidad de cuidados postoperatorios. Por ello la profilaxis en estos pacientes 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 y clavulánico** (2 g/8 horas iv). Si las muestras postrasplante son positivas, se administran **piperacilina/tazobactam** (4,05 g/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 vo a días alternos), frente al *pneumocistis carinii*.

En los períodos tardíos el riesgo de infección vírica es mayor, fundamentalmente por parte del citomegalovirus (CMV). La profilaxis antivírica consiste en la administración, en todos los pacientes, de **ganciclovir** (5 mg/K/12 horas iv a partir del 2º-3º 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/K/48 horas (en los casos que reciban ganciclovir esta dosis se administra durante 1-2 semanas y posteriormente 1 dosis semanal).

3-1-5-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 pancreáticos, 2 comp/8 horas) ajustando las dosis de ambas según la cantidad ingerida.

3-2.- DISEÑO DEL ESTUDIO.

3-2-1.- TIPO DE ESTUDIO.

Para alcanzar los objetivos establecidos se ha utilizado un estudio de cohortes. Por un lado, se realizó un análisis descriptivo de la presencia y evolución de la Disfunción Primaria del Injerto en la muestra total estudiada. Por otro lado se realizó un análisis comparativo del comportamiento de dicho cuadro en una cohorte de trasplantes con injertos obtenidos en asistolia y en otra cohorte de trasplantes con injertos obtenidos en donante con latido cardíaco y muerte cerebral. Finalmente, se analizó y comparó la evolución durante el postoperatorio inmediato de ambas cohortes.

Este estudio se caracteriza por ser observacional, longitudinal o con seguimiento, con sentido hacia delante (ambos grupos vienen definidos por el tipo de donación, antes de que aparezca la Disfunción Primaria del Injerto) y prospectivo (el seguimiento se realiza a partir del momento del trasplante, antes de que pueda aparecer la disfunción).

3-2-2.- ÁMBITO Y POBLACIÓN DE LA MUESTRA.

El estudio ha sido realizado en el Hospital Universitario Puerta de Hierro, dotado de 560 camas y en el que se efectúan trasplantes de diferentes órganos (renal, cardíaco, hepático y de médula ósea), además del cardio-pulmonar y pulmonar, siendo considerado centro de referencia nacional en estos últimos. También cuenta con un servicio de cirugía experimental que ha colaborado en el inicio de este

programa de donación en asistolia. Por otro lado, la colaboración con otras instituciones sanitarias, como los Servicios de Emergencia de la Comunidad de Madrid (SUMMA y 112) y el Hospital Universitario Clínico San Carlos, ha sido fundamental para la consecución de este programa.

El seguimiento del estudio se realizó fundamentalmente en la Unidad de Cuidados Postoperatorios, donde estos pacientes permanecen durante el período postoperatorio inmediato. Este seguimiento se completó en la correspondiente planta de ingreso hospitalario.

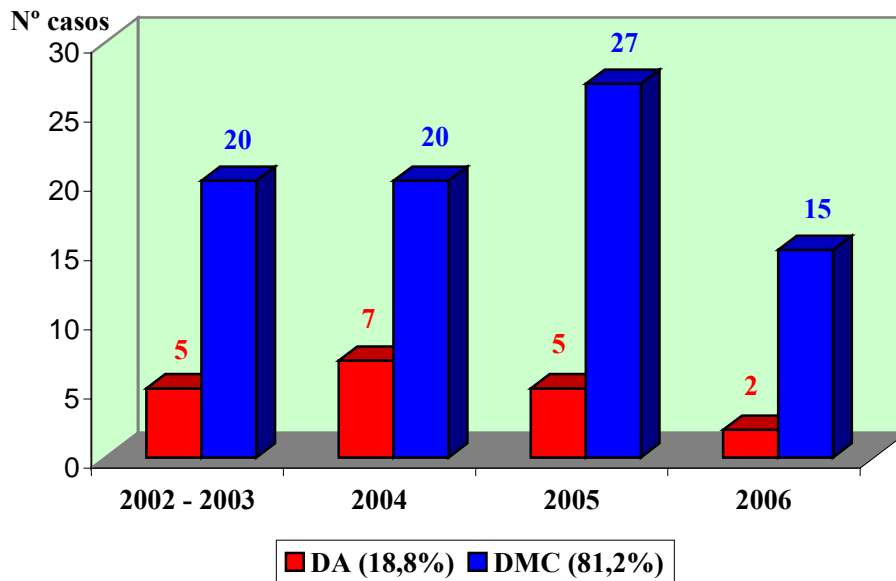
La población de estudio utilizada está formada por todos los trasplantes pulmonares efectuados desde noviembre del año 2002, fecha en la que se realizó el primer trasplante pulmonar de donante en asistolia en nuestro centro, hasta julio del 2006.

En la muestra final de estudio no se han incluido aquellos trasplantes realizados en pacientes con hipertensión pulmonar primaria y los retrasplantes. Los estudios realizados sobre la Disfunción primaria del Injerto muestran una clara correlación entre ambos grupos y la aparición de la misma ⁽²⁵⁶⁾. Por otro lado, los pacientes trasplantados en situación de “urgencia cero” y aquellos con un único pulmón también han sido excluidos debido a la posible influencia que su estado preoperatorio pudiese tener en el curso del postoperatorio y a que estos casos son esporádicos y podrían alterar la homogeneidad de ambos grupos y los resultados del estudio.

Durante el período de observación (desde noviembre del 2002 hasta julio del 2006) se realizaron un total de 112 trasplantes pulmonares en nuestro centro, de los cuales, 21 casos (18,75%) utilizaron donantes en asistolia (DA) y 91 pacientes (81,25%) recibieron injertos de donantes en muerte cerebral (DMC).

Un total de 11 pacientes (9,8%) fueron excluidos de la muestra final (2 casos del grupo de DA -9,5%- y 9 casos del grupo de DMC -9,9%-), quedando, en la muestra definitiva sometida a estudio, un total de 19 casos (18,8%) con donación en asistolia y 82 casos (81,2%) con donantes en muerte cerebral. Las causas de exclusión en los casos de DA fueron el retrasplante y el trasplante en un paciente con pulmón único. En los DMC las exclusiones fueron debidas a cinco casos de urgencia cero, dos casos de hipertensión pulmonar primaria, un retrasplante y un trasplante de pulmón único. En la *figura 3-1* se puede observar la distribución temporal de la muestra.

Fig 3-1.- Distribución temporal de la muestra



3-2-3.- VARIABLES REGISTRADAS.

Las variables recogidas, referentes a los donantes y a los períodos pre, intra y postoperatorio de los receptores, han sido trasladadas a una hoja de datos del paquete estadístico SPSS 10.0 para su posterior tratamiento estadístico por parte de la Sección de Bioestadística de nuestro hospital.

3-2-3-a.- Variables del donante.

- **Edad del donante.** Además de los valores medios, se analiza la distribución de dos formas: estableciendo el punto de corte en 50 años y agrupándolos en 3 grupos (menores de 21 años, entre 22-44 años y mayores de 45 años), al igual que en estudios precedentes ^(11, 142, 245, 246, 248).
- **Sexo del donante.**
- **Causa de la muerte.**
- **Tiempo de ventilación mecánica del donante previo a la extracción.** 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”.
- **Presión parcial de O₂** en aurícula izquierda, 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%.

3-2-3-b.- Variables preoperatorias del receptor.

- **Edad del receptor**, estableciendo tres puntos de corte diferentes (40, 50 y 60 años).
- **Sexo del receptor.**
- **Enfermedad de base**, estableciéndose tres categorías generales: enfermedad obstructiva (enfermedad pulmonar obstructiva crónica o enfisema, déficit de alfa1-antitripsina y otras enfermedades obstructivas, como la linfangiomatosis y la bronquiolitis), enfermedad restrictiva (fibrosis pulmonar, sarcoidosis y otras patologías restrictivas, como la silicosis) y enfermedad supurativa (fibrosis quística y bronquiectasias).
- **Pruebas de función respiratoria preoperatorias**, separadas por patología, que incluyen: la relación PaO_2/FiO_2 , la $PaCO_2$, la capacidad vital forzada (CVF), el volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV_1), la capacidad pulmonar total (CPT) y el test de marcha.
- **Datos antropométricos del receptor:** talla, peso e índice de masa corporal ($imc = peso / altura^2$). El imc determina tres grupos: bajo peso, con $imc \leq 20$ Kg/m^2 ; peso ideal, entre 21 y 29 Kg/m^2 ; y obesidad con $imc \geq 30$ Kg/m^2 .
- **Fracción de eyección de ventrículo derecho e izquierdo**, consideradas normales cuando su valor era $\geq 50\%$ y disminuidas con porcentajes inferiores ($\leq 49\%$).
- **El uso de oxigenoterapia o ventilación mecánica previa.**
- **Cirugías torácicas previas.**
- **Grado de Hipertensión pulmonar (HTP)**, clasificando al paciente según la presión en arteria pulmonar sistólica (PAPs), estimada mediante la

ecocardiografía preoperatoria, en: ausencia de HTP (PAPs \leq 35 mmHg), HTP leve-moderada (PAPs entre 36 mmHg y 59 mmHg) e HTP grave (PAPs \geq 60 mmHg) ^(281, 282).

3-2-3-c.- Variables intraoperatorias.

- **Tipo de trasplante:** Unilateral o bilateral.
- **Tiempos de isquemia del primer injerto** (único en los trasplantes unipulmonares) y **del segundo injerto** (en los trasplantes bipulmonares). En los **donantes en asistolia** se incluyen el *tiempo de isquemia caliente* (desde la parada cardiorrespiratoria hasta el inicio de la circulación extracorpórea - CEC), *tiempo de preservación "in situ"* (desde el inicio de la CEC hasta la perfusión de la solución de preservación fría en el injerto), *tiempo de preservación estándar* (desde el inicio de la perfusión de la solución de preservación fría en la vasculatura pulmonar hasta la reperfusión del injerto) y *tiempo de isquemia total* (tiempo de isquemia caliente + tiempo de preservación "in situ" + tiempo de preservación estándar). En los **donantes con muerte cerebral** se recogen los *tiempos de isquemia total*, que corresponden al tiempo de preservación estándar (desde la perfusión de la solución de preservación en la arteria pulmonar hasta la reperfusión del injerto).
- **Uso de circulación extracorpórea (CEC)**, así como los motivos de su uso y su duración.
- **Transfusión intraoperatoria de concentrados de hematíes.** Se comparan los pacientes sin transfusión con los transfundidos y aquellos pacientes que recibieron 3 ó más concentrados con respecto al resto. También se analiza el

período perioperatorio, el cual incluye las transfusiones recibidas en las primeras 24 horas del postoperatorio, incluyendo el proceso quirúrgico.

3-2-3-d.- Variables postoperatorias.

Durante el postoperatorio inmediato se realizan determinaciones hemodinámicas y respiratorias en el momento del ingreso (T0) y posteriormente a las 12, 24, 48, 72, 96 y 120 horas (T12, T24, T48, T72, T96 y T120, respectivamente).

- **Variables hemodinámicas**, que incluyen: *presión arterial media, presión venosa central, presión sistólica y media de la arteria pulmonar y presión capilar pulmonar*. Además se recogen los valores del *índice cardíaco*, obtenidos mediante el catéter de arteria pulmonar y el método de termodilución pulmonar, y de los parámetros derivados (*índices de resistencias vasculares sistémicas y pulmonares*) y, mediante el sistema PiCCO de termodilución transpulmonar, se mide el *volumen total de sangre intratorácica (ITBVI)* y se calcula el *índice de función cardíaca (CFI)*. Las escalas de valores normales de estas variables se reflejan en el **apartado 8 (Apéndice)**.
- **Variables respiratorias**: Se realizan mediciones gasométricas, calculando la *relación P/F* (relación entre la presión parcial de oxígeno arterial – PaO_2 - y la fracción inspiratoria de oxígeno- FiO_2). En los pacientes con ventilación mecánica estas mediciones se realizan 30 minutos después de ajustar la FiO_2 al 100% y la PEEP a 5 cmH_2O ^(158, 283), mientras que en aquellos sin ventilación asistida los valores se obtienen a los 30 minutos de colocar una mascarilla facial con un flujo de oxígeno de 10 litros por minuto al 98%, considerando que la FiO_2 administrada es del 55% ^(283, 284). También se

calcula la *distensibilidad dinámica* ($DD = \text{volumen corriente} / (\text{Presión pico} - \text{PEEP})$), aceptada como “cuasi estática” cuando la pausa teleinspiratoria es inferior al 10% ^(157, 285).

Por otro lado se determina el *tiempo de ventilación mecánica inicial* (hasta el momento de la primera desconexión exitosa de la ventilación, entendiendo como tal a aquella con un período sin necesidad de ventilación mecánica, tras la desconexión, superior a 48 horas, lo cual excluye a los casos sin desconexión exitosa o aquéllos que fallecieron con ventilación mecánica) y el *tiempo de finalización de la ventilación mecánica* (hasta el momento de la retirada definitiva de la ventilación, el alta de la unidad - en aquellos casos que pasan a planta con CPAP - o la muerte del paciente), el *porcentaje de pacientes extubados y reintubados y aquéllos en los que se realiza traqueostomía*.

También se calculan los *días libres de ventilación mecánica durante los primeros 30 y 60 días (DSVM30 y DSVM60, respectivamente)*. Este valor se define por el número de días entre la desconexión exitosa de la ventilación mecánica y los 30 ó 60 días. El cálculo se realiza teniendo en cuenta que los DSVM son igual a cero en los pacientes que mueren con ventilación mecánica antes del período establecido y en aquéllos con una duración de ventilación superior a dicho período, mientras que, en los pacientes desconectados antes del período, los DSVM = Período - X (los dos períodos establecidos son de 30 días - DSVM30 - y 60 días - DSVM60- y la X corresponde al número de días con ventilación mecánica). En aquellos casos que requieran ventilación mecánica tras un período de 48

horas sin la misma (desconexión exitosa inicial), los días con ventilación se restan del valor de DSVM⁽²⁸⁶⁾.

Además, mediante el sistema PiCCO, se determina el *índice de agua extravascular pulmonar (EVLWI)* en los momentos de medición establecidos.

- **Puntuación radiológica:** las radiografías de tórax se realizan con un aparato portátil (SIEMENS VMX), a una distancia media de 100 cm, ajustando el kilovoltaje y miliamperaje al peso del paciente, en decúbito supino inicialmente y en sedestación cuando sea posible, en los tiempos establecidos (desde T0 hasta T120) y diariamente a partir de ese momento.

Cada una de las primeras siete radiografías ha sido puntuada valorando la presencia de infiltrados alveolo-intersticiales⁽²⁸⁷⁾. Dicha puntuación se ha realizado de forma retrospectiva y ciega (sin conocer la evolución postoperatoria del paciente). Cada pulmón se divide en **cuatro regiones:** *apical, perihiliar, periférica y basal*, y a cada una de ellas se le aplica una **puntuación de 0 a 3** (*0 = ausencia de infiltrados; 1 = mínimo infiltrado intersticial que no oscurece la vasculatura pulmonar; 2 = infiltrado intersticial moderado que oscurece parcialmente los vasos pulmonares; 3 = infiltrado alveolar extenso que oscurece completamente la vasculatura, con o sin broncograma aéreo*). La puntuación final de cada pulmón resulta de la suma de las cuatro regiones.

Para determinar la fiabilidad del sistema de puntuación usado se han seleccionado un número determinado de radiografías en las cuales se estudia la variabilidad de las puntuaciones otorgadas a los pulmones trasplantados por dos observadores. Así mismo, utilizando los criterios, más adelante

expuestos (*apartado 3-3-2-a*), para considerar la presencia de infiltrados patológicos, se analiza el grado de coincidencia en el diagnóstico de ambos observadores.

3-2-3-e.- Tiempos de estancia.

Incluye el tiempo de estancia en la unidad de cuidados postoperatorios y el tiempo de estancia hospitalaria.

3-2-3-f.- Mortalidad.

El análisis de la mortalidad se realiza considerando los siguientes momentos: mortalidad en la 1ª semana y en el 1^{er} y 3^{er} mes (30 y 90 días, respectivamente).

3-3.- DEFINICIONES.

Para evitar los sesgos secundarios a la subjetividad en la consideración de determinadas complicaciones analizadas, se han adoptado unas definiciones o criterios lo más completos y aproximados a los utilizados por los principales investigadores en este campo. A continuación expongo los criterios utilizados para definir las complicaciones postoperatorias y otros parámetros analizados.

3-3-1.- COMPLICACIONES HEMODINÁMICAS.

Las principales complicaciones hemodinámicas analizadas han sido: El **síndrome de bajo gasto cardíaco**, definido por la presencia de un índice cardíaco inferior a $2,2 \text{ L/min/m}^2$, junto con una presión capilar pulmonar por encima de 18 mmHg y signos de mala perfusión periférica (oliguria, cianosis, obnubilación), tras la corrección de otros factores como la hipovolemia, arritmias, hipoxia o acidosis⁽²⁸⁸⁾; el **fracaso ventricular derecho**, diagnosticado por la presencia de un índice cardíaco bajo (inferior a $2,2 \text{ L/min/m}^2$), con dilatación e hipoquinesia del ventrículo derecho en la ecocardiografía⁽²⁸⁹⁾; y la aparición de **fibrilación o flutter auricular**.

Por otro lado, se observa la incidencia y evolución del cuadro de **hipertensión pulmonar postoperatoria**, definido por la presencia de un índice de resistencias vasculares pulmonares superior a 5 unidades Wood ($400 \text{ din}\cdot\text{seg} / \text{cm}^5 / \text{m}^2$)⁽²⁸¹⁾.

3-3-2.- COMPLICACIONES PULMONARES.

3-3-2-a.- Disfunción Primaria del Injerto.

De acuerdo con la ISHLT, este término define un cuadro caracterizado por la aparición, en las primeras 72 horas del postoperatorio, de una alteración en la relación P/F, asociada a la presencia de infiltrados radiológicos difusos. Teniendo en cuenta los criterios establecidos por la ISHLT y algunas modificaciones incluidas en el trabajo de Prekker ⁽²⁹⁰⁾, se han establecido los siguientes criterios para la clasificación del cuadro:

- **Grado 0:** Ausencia de infiltrados radiológicos, independientemente de la relación P/F.
- **Grado 1:** Infiltrados radiológicos con relación P/F superior a 300 ó que mantienen una PaO₂ superior a 60 mmHg con cánula nasal.
- **Grado 2:** Infiltrados radiológicos y relación P/F entre 200 y 300.
- **Grado 3:** Infiltrados radiológicos y relación P/F inferior a 200. También se incluyen aquellos en los que se administre óxido nítrico o en los que se utilice oxigenación extracorpórea.

Aunque en este trabajo se examina la incidencia y evolución de cada uno de estos grados, en determinados análisis, debido al escaso número de pacientes, los hemos reunido en dos grupos para llegar a conclusiones estadísticamente significativas: **Grupo sin Disfunción Primaria del Injerto clínicamente significativa – No DPIcs** - (incluirá los grados 0 y 1) y el **grupo con Disfunción Primaria del Injerto clínicamente significativa – DPIcs** -(incluye los grados 2 y 3). Además se han analizado de forma independiente los casos más graves (grado 3).

Respecto a la **valoración de los infiltrados radiológicos**, no existe un método estandarizado que permita determinar qué puntuación debe considerarse patológica. Si bien cualquier infiltrado no puede ser considerado normal, basándonos en nuestra experiencia y utilizando el sistema de puntuación explicado en el **apartado 3-2-3-d** ⁽¹⁵⁷⁾, hemos considerado como *significativamente patológico* cualquier pulmón trasplantado que presente una *puntuación total \geq a 5 ó una puntuación \geq a 2 en, al menos, dos zonas del injerto*.

Por otro lado, antes de diagnosticar el cuadro de Disfunción Primaria del Injerto, es necesario descartar otras causas que puedan provocar una alteración en la relación P/F, así como aquellos cuadros que, siendo iguales que la disfunción (lesiones pulmonares agudas con alteración de la relación P/F y presencia de infiltrados radiológicos), presenten un origen completamente diferente. Entre las patologías que pueden alterar la relación P/F hemos de considerar la presencia de atelectasias, neumotórax y/o derrame pleural. En lo que respecta a otras causas de lesión pulmonar aguda que hemos de descartar tenemos:

- **Edema pulmonar cardiogénico.** Este cuadro está causado por un aumento de la presión hidrostática de la microvasculatura pulmonar, secundario a un fracaso ventricular izquierdo, y se caracteriza por la presencia de un bajo gasto cardíaco y una elevación de la presión de enclavamiento pulmonar. Por ello hemos descartado del diagnóstico de DPI a aquellos pacientes que presentan un IC inferior a 2,2 L/min/m² y una presión de oclusión capilar pulmonar superior a 18 mmHg.
- **Lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión de hemoderivados:** Este cuadro aparece típicamente a las 2-6 horas de haber transfundido hemoderivados. Suele presentarse en forma de

hipoxemia con presencia de infiltrados radiológicos difusos (predominantes en zonas pulmonares dependientes), pudiendo acompañarse de fiebre, hipotensión arterial, leucopenia y neutropenia. Aunque en la mayoría de los casos el cuadro se resuelve en menos de 96 horas, un 20% de los mismos evolucionan de forma negativa hacia un cuadro severo de distrés respiratorio⁽²⁹¹⁾.

Debido a la dificultad para diferenciar este cuadro de la Disfunción Primaria del Injerto por su similitud tanto fisiopatológica como clínica, en aquellos casos con sospecha clínica (transfusión de hemoderivados previa a la aparición del cuadro) se ha realizado una biopsia transbronquial. El diagnóstico de DPI ha sido descartado en aquellos casos donde la aparición del cuadro se relaciona temporalmente con la realización de la transfusión (es decir, el inicio del cuadro se produce entre las 2 y 6 horas posteriores a la transfusión) y/o en aquellos pacientes donde el resultado de la biopsia transbronquial es negativo (sin signos de daño alveolar difuso).

- ***Obstrucción del drenaje venoso pulmonar.*** Se caracteriza por la presencia de un edema pulmonar, localizado en el pulmón cuyo drenaje venoso está estenótico, de rápida evolución y pronóstico fatal si no es diagnosticado de forma precoz. Este cuadro se descarta mediante la realización de una ecocardiografía transesofágica.⁽²⁹²⁾
- ***Rechazo humoral hiperagudo.*** Este cuadro puede ser descartado si el test preoperatorio en el receptor para anticuerpos HLA es negativo. En aquellos casos que suscitan dudas, por la gravedad del cuadro o su evolución, se realiza una biopsia transbronquial con análisis del factor de

complemento C4d, descartándose el diagnóstico de rechazo hiperhumoral si la prueba es negativa. Por otro lado el rechazo agudo es muy raro que aparezca antes del 5º día, descartándose también mediante la realización de biopsia transbronquial.

- **Neumonía bacteriana o vírica**, las cuales son extremadamente infrecuentes en las primeras 72 horas y muestran un patrón radiológico diferente. Además, ante la presencia de una alteración de la relación P/F, se realiza una broncoscopia que permite descartar este cuadro, mediante el análisis del lavado broncoalveolar, y resolver las posibles atelectasias que existan.

Por último, dentro de la **evolución del cuadro de Disfunción Primaria del Injerto**, hemos considerado: el *momento de aparición del cuadro*, el *momento de máxima gravedad* del mismo (que será el que determine el grado de disfunción), el *tiempo de resolución radiológica* (momento en el que la puntuación radiológica disminuye por debajo de la establecida como criterio) y el *tiempo de resolución gasométrica* (considerando, en los casos con grado 3, el momento en el que la P/F supera el valor de 200 y, en los grados 2 y 3, el momento en el que la relación P/F excede el valor de 300 ó el paciente es desconectado de la ventilación mecánica y mantiene una PaO₂ superior a 60 mmHg con cánula nasal), considerándose el cuadro completamente resuelto cuando pasa a ser un grado 0.

3-3-2-b.- Infecciones pulmonares precoces.

Otra de las complicaciones analizadas en el presente trabajo es la presencia de infección pulmonar postoperatoria precoz (aquella que se produce en el primer mes del postoperatorio). Para su diagnóstico se realiza una tinción gram y el cultivo de las

aspiraciones traqueales obtenidas cada 48 horas en la primera semana y posteriormente 2 veces / semana, así como de las muestras extraídas de las broncoscopias que se lleven a cabo. La infección pulmonar puede dividirse en tres cuadros: colonización de la vía aérea, neumonía y traquobronquitis purulenta.

En primer lugar la **colonización de la vía aérea** se define por la presencia de cultivos positivos aislados de exudado traqueal, lavado broncoalveolar y/o broncoaspirado, sin otro dato de infección.

Para el diagnóstico inicial de **neumonía** se han utilizado criterios clínicos⁽²⁹³⁾, confirmados posteriormente mediante el sistema de puntuación establecido por Pugin (Clinical Pulmonary Infection Score – CPIS) (*tabla 3-1*)⁽²⁹⁴⁾. Inicialmente, el diagnóstico de neumonía se establece ante la presencia de infiltrados radiológicos de nueva aparición, junto con dos o más de los siguientes criterios: fiebre o hipotermia (temperatura $> 38\text{ °C}$ y $< 36\text{ °C}$, respectivamente), leucocitosis o leucopenia (>11.000 ó < 4.000 THSD-CU / mm^3) y secreciones de aspecto purulento⁽²⁹³⁾. Este diagnóstico se confirmará en aquellos casos con un CPIS superior a 6⁽²⁹⁴⁾.

Tabla 3-1.- Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS)

Criterios	Valores	Puntuación
Temperatura	$\geq 36,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ó $\leq 38,4\text{ }^{\circ}\text{C}$	0
	$\geq 38,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ó $\leq 38,9\text{ }^{\circ}\text{C}$	1
	$< 36\text{ }^{\circ}\text{C}$ ó $\geq 39\text{ }^{\circ}\text{C}$	2
Contaje de leucocitos	≥ 4.000 ó ≤ 11.000 THSD-CU / mm^3 ..	0
	< 4.000 ó > 11.000 THSD-CU / mm^3 .	1
Secreciones	Ausentes	0
	Moderadas	1
	Purulentas	2
Radiografía de torax	Ausencia de infiltrados	0
	Infiltrados difusos o parcheados	1
	Infiltrados localizados	2
Relación P/F	> 240 sin signos de distres respiratorio	0
	< 240 sin signos de distres respiratorio	2
Cultivos secreciones	< 10.000 colonias / mm^3 o negativos ...	0
	> 10.000 colonias / mm^3	1
	Positividad del Gram	1

La **traqueobronquitis purulenta** viene definida por la presencia de secreciones purulentas, junto con dos o más de los siguientes criterios: fiebre o hipotermia (temperatura $> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $< 36\text{ }^{\circ}\text{C}$, respectivamente), leucocitosis o leucopenia (> 11.000 ó < 4.000 THSD-CU / mm^3 , respectivamente) y cultivos positivos, en ausencia de infiltrados radiológicos⁽²⁹³⁾.

3-3-2-c.- Rechazo agudo precoz.

Este cuadro es otra de las complicaciones más frecuentes del postoperatorio inmediato, aunque, a diferencia de la Disfunción Primaria del Injerto, aparece a partir del 5º día, siendo el período de máximo riesgo entre la 2ª y 6ª semanas del postoperatorio ^(295, 296). Aunque hay estudios que muestran que la mayoría de los pacientes trasplantados sufren al menos 1 episodio de rechazo agudo en los primeros meses del postoperatorio, muchos de ellos pasan clínicamente desapercibidos ^(297, 298). En esta tesis analizamos la presencia de rechazo agudo precoz, considerándolo como aquél que aparece en los primeros 3 meses.

El cuadro clínico se caracteriza por la presencia de síntomas muy inespecíficos como febrícula, disnea, fatiga, respiración superficial, leucocitosis, empeoramiento de la relación P/F y derrame pleural, siendo la respuesta a la administración de bolos de corticoides el signo más específico del cuadro ⁽²⁹⁸⁾. La radiografía de tórax puede ser normal en casi el 50% de los casos, caracterizándose por infiltrados bilaterales, de predominio perihiliar, aumento de la densidad peribronquial, aparición de líneas septales y derrame pleural (estos dos últimos signos son muy específicos del rechazo agudo) ⁽²⁹⁹⁾.

El método diagnóstico de elección es la biopsia transbronquial, apareciendo un infiltrado de polimorfonucleares y linfocitos, de predominio perivascular e intersticial, con o sin afectación bronquiolar. Si bien este método diagnóstico presenta una elevada especificidad (una muestra positiva es indicativa de presencia del cuadro, es decir, existen pocos falsos positivos) y un alto valor predictivo positivo (alta probabilidad de que un paciente tenga rechazo agudo en presencia de biopsia positiva o verdaderos positivos), muestra una baja sensibilidad (la presencia

de una biopsia negativa no descarta la posibilidad de que el paciente presente el cuadro, es decir, existen muchos falsos negativos), debido a que el rechazo agudo no es un cuadro homogéneo, a un número insuficiente de muestras o a problemas en el análisis^(299, 300).

En nuestra unidad el diagnóstico de sospecha se realiza en el momento en que aparecen criterios clínicos (sobre todo empeoramiento de la relación P/F, fiebre y/o leucocitosis) y/o radiológicos. Posteriormente se realiza una broncoscopia con cultivo de las secreciones para descartar la presencia de una infección pulmonar que justifique el cuadro. Si se descarta la presencia de infección, debido a la baja sensibilidad de la biopsia transbronquial y a los riesgos que conlleva, se inicia el tratamiento con tres bolos de 500 mg de metilprednisona, confirmándose el diagnóstico si el paciente responde a la terapia. En caso de respuesta negativa o en caso que se sospeche infección concomitante con el rechazo, se procede a la realización de la biopsia transbronquial para confirmar el diagnóstico.

3-3-3.- OTRAS COMPLICACIONES.

Además de las principales complicaciones cardiovasculares y pulmonares, se han analizado otro tipo de complicaciones que podrían afectar de forma significativa a la viabilidad del trasplante, tales como el sangrado grave, la tasa de reoperación, la insuficiencia renal, complicaciones neurológicas, digestivas e infecciones diferentes a la neumonía.

3-3-3-a.- Sangrado grave.

Hemos definido este cuadro por la presencia de alguno de los siguientes criterios: necesidad de transfundir más de 10 concentrados de hematíes, durante la cirugía y en las primeras 24 horas del postoperatorio, y/o necesidad de reoperación por sangrado.

3-3-3-b.- Insuficiencia renal.

Definida por la presencia de unos valores de creatinina superiores a 1,5 mg/dl. Dentro de este apartado, especificamos aquellos casos con necesidad de terapia de sustitución renal.

3-3-3-c.- Complicaciones neurológicas.

Dentro de este tipo de complicaciones hemos considerado tres grupos diferentes: **complicaciones neurológicas leves**, del tipo de agitación psicomotriz, delirio, cuadros psicóticos y estupor; **complicaciones neurológicas graves**, las cuales incluyen a las encefalopatías anóxicas difusas, los infartos y hemorragias cerebrales y a los episodios convulsivos, de origen orgánico o farmacológico; y **complicaciones neuromusculares graves**, cuyo principal cuadro es la polineuromiopatía.

3-3-3-d.- Complicaciones digestivas.

Dentro de este amplio grupo de complicaciones, nos hemos centrado en la presencia de alteraciones hepáticas, ileo paralítico, perforación intestinal e isquemia mesentérica.

3-3-3-e.- Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y sepsis grave.

El **síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS)** viene definido por la presencia de dos o más de los siguientes criterios, en ausencia de cultivos positivos: temperatura central superior a 38 °C o inferior a 36 °C; frecuencia cardíaca mayor de 90 latidos por minuto; frecuencia respiratoria espontánea mayor de 20 respiraciones por minuto o PaCO₂ menor de 32 mmHg; y leucocitos por encima de 12.000 THSD-CU/mm³, por debajo de 4.000 THSD-CU/mm³ o una fórmula con más de un 10% de cayados⁽³⁰¹⁾.

La **sepsis grave** se define por la presencia de un cuadro de SIRS asociado a infección (con cultivos positivos de cualquier origen), con alguno de los siguientes signos de hipoperfusión: acidosis láctica (niveles de ácido láctico > 2 mmol/L), oliguria (< 30 ml/h) o presencia de alteraciones mentales agudas (agitación, confusión, obnubilación). Si se asocian alteraciones hemodinámicas (tensión arterial sistólica por debajo de 90 mmHg o descenso de la misma más de un 20% respecto el valor basal y necesidad de inotrópicos), hablaremos de shock séptico⁽³⁰¹⁾.

3-3-4- MORTALIDAD.

En el análisis de la mortalidad se ha examinado la mortalidad en la primera semana, a los 30 días y en los primeros tres meses del postoperatorio. En cada uno de estos momentos se ha analizado la **mortalidad total asociada**, es decir el porcentaje total de pacientes que mueren dentro de dicho intervalo en cada uno de los grupos. Además, para valorar la influencia del tipo de donación o de una complicación en la mortalidad de cada uno de los periodos, se analizó la **mortalidad no acumulada de cada periodo** (porcentaje de fallecidos excluyendo los habidos en el período anterior), dentro de cada uno de los grupos.

Por otro lado, se ha valorado la causa principal de la muerte del paciente, especificando aquéllos que mueren por causa directa de alguna complicación pulmonar (sobre todo aquéllos que fallecen a consecuencia de la Disfunción Primaria del Injerto).

3-3-5.- TIEMPOS DE ESTANCIA.

Analizamos el tiempo de estancia en la unidad de cuidados postoperatorios y en el hospital, valorando, por un lado, a los pacientes de forma conjunta y, por otro lado, sólo a aquéllos que sobreviven.

3-4.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Todos los datos recogidos han sido tratados mediante el programa estadístico SPSS, versión 10.0, por la sección de Bioestadística de la Clínica Puerta de Hierro.

El estudio estadístico consta de varias partes encaminadas a cumplir los objetivos ya expuestos. Inicialmente se realiza una parte descriptiva donde las variables cuantitativas, en las que se realiza un test previo de normalidad (test de Kolmogorov), se expresan con la media, desviación típica o estándar (DS) y rango de la muestra, cuando la distribución es normal, añadiendo la mediana y el intervalo de confianza del 95% para la media (IC 95%), cuando la distribución no es normal. Las variables cualitativas se presentan tabuladas con su frecuencia absoluta y porcentaje. Todos estos datos son representados mediante tablas y, gráficamente, mediante diagramas de líneas, en las variables con evolución temporal, y mediante diagramas de barras o columnas, en aquéllas sin evolución temporal.

Para la comparación de las variables continuas (cuantitativas) se emplea un contraste de medias (prueba de t-Student, en aquéllas que cumplen la hipótesis de normalidad, o prueba de U-Mann Withley, en aquéllas que no la cumplen). Para determinar la significación estadística de la comparación entre variables postoperatorias medidas en el tiempo, respecto a la presencia o ausencia de parámetros como la Disfunción Primaria del Injerto o el tipo de donación, se realiza un análisis de varianza de medidas repetidas (ANOVA). El nivel de significación estadística (valor estadísticamente significativo – ES) que se adopta es del 95% ($p < 0,05$), aceptando un 10% ($p < 0,1$) como valor con tendencia a la significación

estadística (TSE). Los valores con $p > 0,1$ no serán estadísticamente significativos (NS).

Para la comparación de las variables categóricas (cualitativas) utilizaremos las pruebas de Chi cuadrado normal o con la corrección de Yates (en el caso de frecuencias esperadas inferiores a 5).

La presencia o ausencia durante el periodo postoperatorio de los cuadros definidos son descritos con sus respectivas incidencias. Se ha realizado un análisis unifactorial para la identificación de aquellas variables relacionadas con la presencia de Disfunción Primaria del Injerto y la mortalidad. Las variables que muestran diferencias con una $p \leq 0,2$ son sometidas a un análisis multivariante mediante el método de regresión logística, para medir la influencia simultánea e independiente de los factores de riesgo sobre ambas situaciones y calcular el odds ratio (OR) y su intervalo de confianza. El OR se define como la relación entre las posibilidades de DPI o muerte en el grupo con presencia del factor de riesgo y las posibilidades en el grupo sin dicho factor de riesgo, entendiendo las posibilidades como el cociente entre la probabilidad de que se presente la complicación y la probabilidad de que esta no se presenten. En este caso se prestará especial atención al grupo con donación en asistolia.

En el modelo logístico multivariante, el coeficiente b_i establece que e^{b_i} es el OR entre dos individuos que se diferencian en una unidad en la variable x_i , pero son iguales respecto a las demás variables, es decir, controlado por las restantes variables. La estrategia utilizada en la selección de las variables es la llamada “hacia atrás”, la cual consiste en construir un modelo con todas las variables de predicción e ir eliminándolas hasta que dejen de cumplir los niveles de significación exigidos por

el análisis ($p < 0,1$). Cada uno de los pasos se contrasta mediante el modelo de máxima verosimilitud.

Para establecer la variabilidad del sistema de puntuación radiológico se comparan las puntuaciones otorgadas por dos observadores a un número determinado de radiografías. En ellas se valoran, de forma independiente, la puntuación obtenida por los injertos y por los pulmones nativos y se comparan las medias obtenidas y se analizan el número de casos en los que la puntuación es la misma, aquéllos en los que la diferencia es de 1 punto y los casos cuya diferencia es superior a 1 punto, así como la máxima diferencia encontrada. También se aplica el índice kappa para establecer el grado de concordancia en la consideración de infiltrados pulmonares patológicos de Disfunción Primaria del Injerto.

4. - Resultados

4-1.- VARIABLES PREOPERATORIAS E INTRAOPERATORIAS.

- 4-1-1.- Características de los donantes.*
- 4-1-2.- Características preoperatorias de los receptores.*
- 4-1-3.- Variables intraoperatorias.*

4-2.- ANÁLISIS DE LAS VARIABLES POSTOPERATORIAS.

- 4-2-1.- Evolución hemodinámica.*
- 4-2-2.- Evolución respiratoria.*

4-3.- DISFUNCIÓN PRIMARIA DEL INJERTO.

- 4-3-1.- Incidencia.*
- 4-3-2.- Factores de riesgo.*
- 4-3-3.- Evolución.*
- 4-3-4.- Morbilidad asociada.*
- 4-3-5.- Mortalidad asociada.*
- 4-3-6.- Tiempos de estancia.*

4-4.- OTRAS COMPLICACIONES PULMONARES.

- 4-4-1.- Infecciones pulmonares precoces.*
- 4-4-2.- Rechazo agudo precoz.*

4-5.- COMPLICACIONES NO PULMONARES.

- 4-5-1.- Sangrado grave.*
- 4-5-2.- Reoperación.*
- 4-5-3.- Insuficiencia renal.*
- 4-5-4.- Complicaciones neurológicas.*
- 4-5-5.- Complicaciones digestivas.*
- 4-5-6.- SIRS y sepsis grave.*

4-6.- MORTALIDAD GLOBAL.

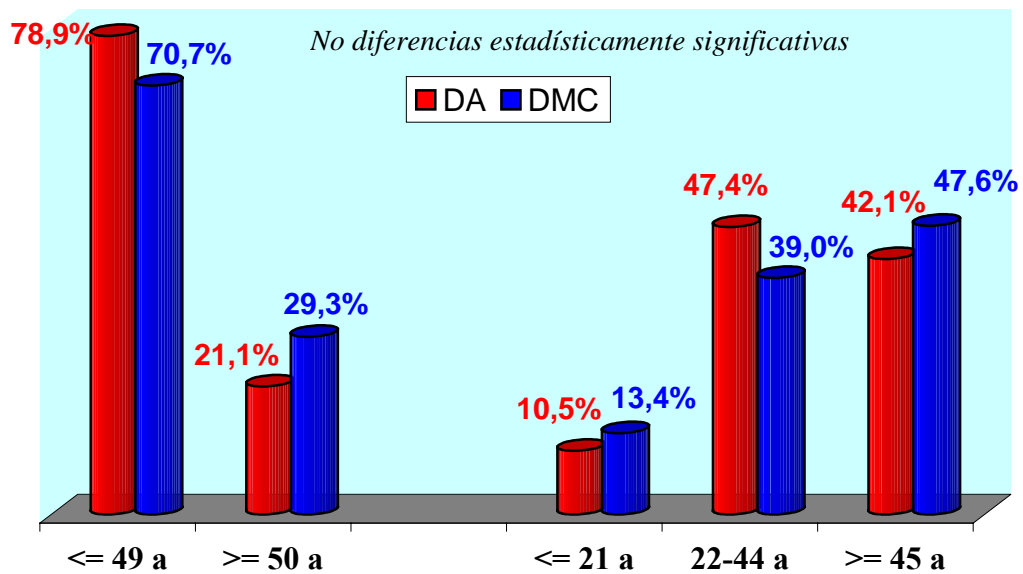
4-7.- TIEMPOS DE ESTANCIA.

4-1.- VARIABLES PREOPERATORIAS E INTRAOPERATORIAS.

4-1-1.- CARACTERÍSTICAS DE LOS DONANTES.

La *edad* de los donantes en asistolia osciló entre los 14 y 53 años, con una media de $39,5 \pm 12$ años, mientras que los donantes con muerte cerebral presentaban una edad media de 41 ± 13 años y un rango de 15-62 años. La distribución por grupos de edad no mostró diferencias estadísticamente significativas (*figura 4-1*).

Figura 4-1.- Edad de los donantes. Distribución por grupos.



Respecto al *sexo* de los donantes, mientras que, en el grupo de DMC, los varones representaban un 46,3% y las mujeres un 53,7%, todos los DA eran varones ($p = 0,000$).

En los DA la principal *causa de muerte* fue la parada cardíaca o muerte súbita (84,2% -16/19 casos-), junto con un 10,5% (2 casos) fallecidos por electrocución y uno por traumatismo craneoencefálico con parada cardíaca (5,3%). En el caso de los DMC, la causa más frecuente de muerte fue la hemorragia cerebral (61% -50/82 casos-), frente al traumatismo craneoencefálico (35,4% -29/82 casos-) y otras causas (3,7% -3 casos-).

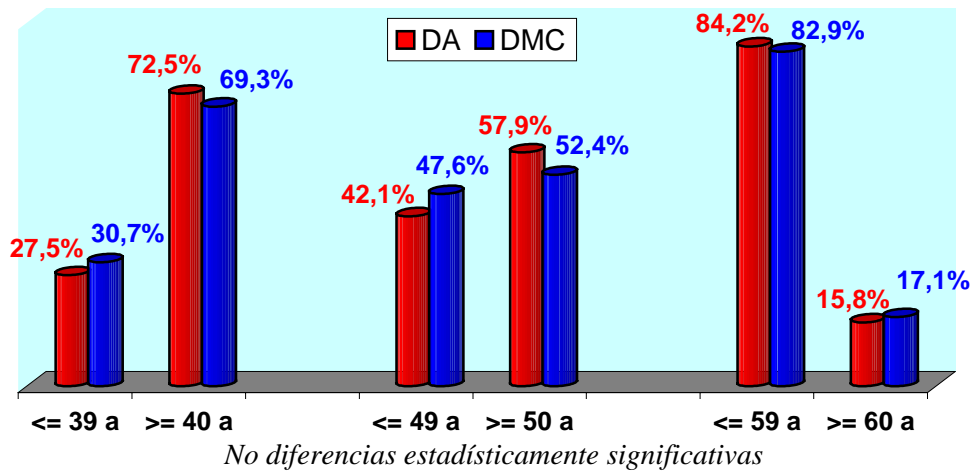
El *tiempo de ventilación mecánica previo a la donación* no es comparable entre los grupos. Los donantes en asistolia, por definición, sólo son ventilados desde el inicio de la reanimación cardio-pulmonar hasta el comienzo de la preservación, que duró $108,3 \pm 16$ horas en nuestra muestra. Los donantes con muerte cerebral, por otro lado, sufrieron períodos de ventilación entre 12 horas y 9 días (un 81,7% con ≤ 48 horas y un 18,3% por encima de 48 horas).

Por último, la *PO₂ del donante* tampoco es comparable ya que, mientras que en los DA la muestra se extrae a una temperatura entre 14 y 16 °C, en los DMC se efectúa a 37 °C. Realizando las correcciones de temperatura debidas, la distribución no fue significativamente diferente en ambos grupos, utilizando el valor de 400 como punto de corte (en los DA sólo un 10,5% pacientes presentaban $PO_2 \leq 400$ y en los DMC un 25,6%, aunque $p > 0,1$).

4-1-2.- CARACTERÍSTICAS PREOPERATORIAS DE LOS RECEPTORES.

La *edad* de los receptores mostró valores similares en ambos grupos. En el de DA era de $48,2 \pm 11$ años (rango de 25 a 63 años) y en el de DMC de $46,6 \pm 13$ años (rango de 16 a 67 años). La distribución por grupos de edad tampoco se mostró estadísticamente diferente en ninguno de los puntos de corte, establecidos a los 40, 50 y 60 años (*figura 4-2*).

Figura 4-2.- Edad de los receptores. Distribución por grupos.



La comparación del *sexo* de los receptores mostró que el porcentaje de mujeres era mayor en el grupo de DMC (42,7%) que en el de DA (21,1%), con tendencia a la significación estadística ($p = 0,081$).

El análisis de las *enfermedades de base* que motivaron el trasplante no presentó diferencias estadísticamente significativas. En el grupo de DA la incidencia de pacientes con enfermedad obstructiva crónica o enfisema fue superior y los receptores de DMC exhibieron un mayor porcentaje de pacientes con déficit de alfa-1 antitripsina y fibrosis quística (*tabla 4-1*).

Enfermedad de base	DA * (n = 19)	DMC * (n = 82)	Total (n = 101)
Enfermedades obstructivas	42,1% (8)	42,7% (35)	42,6% (43)
Enfisema	42,1% (8)	20,7% (17)	24,8% (25)
Déficit alfa-1 antitripsina	0	8,5% (7)	6,9% (7)
Otras obstructivas	0	13,4% (11)	10,9% (11)
Enfermedades restrictivas	36,8% (7)	35,4% (29)	35,6% (36)
Fibrosis pulmonar idiopática	21,1% (4)	24,4% (20)	23,8% (24)
Sarcoidosis	5,3% (1)	3,7% (3)	4% (4)
Otras restrictivas	10,5% (2)	7,3% (6)	7,9% (8)
Enfermedades supurativas	21,1% (4)	22% (18)	21,8% (22)
Fibrosis quística	10,5% (2)	17,1% (14)	15,8% (16)
Bronquiectasias	10,5% (2)	4,9% (4)	5,9% (6)

(*) No diferencias estadísticamente significativas. $p > 0,1$

Tabla 4-1.- Enfermedad de base de los receptores.

Las *pruebas de función respiratoria*, analizadas por grupos diagnósticos, no mostraron diferencias significativas entre el grupo de DA y de DMC (*tabla 4-2*).

	OBSTRUCTIVOS		RESTRICTIVOS		SUPURATIVOS	
	DA*	DMC*	DA*	DMC*	DA*	DMC*
P/F	258,4 ± 28	244,9 ± 42	250,3 ± 44	237,2 ± 45	264,2 ± 42	267,7 ± 46
PaCO₂ (mmHg)	46,4 ± 9	41,7 ± 10	38,4 ± 5	42,3 ± 8	51 ± 4	49 ± 10
CVF (%)	50,9 ± 25	47,9 ± 11	48,4 ± 16	44,7 ± 17	32,5 ± 4	37,9 ± 7
FEV₁ (%)	22,3 ± 13	25,4 ± 10	52,4 ± 16	45,6 ± 16	20 ± 8	23 ± 4
CPT (%)	145,3 ± 38	127,3 ± 18	63,3 ± 10	53,5 ± 20	108,2 ± 12	102 ± 19
Marcha (m)	236,5 ± 67	246,4 ± 82	249,3 ± 112	300 ± 90	271,2 ± 183	319,5 ± 94

(*) No diferencias estadísticamente significativas. $p > 0,1$

Tabla 4-2.- Pruebas de función respiratoria separadas por patología de base.

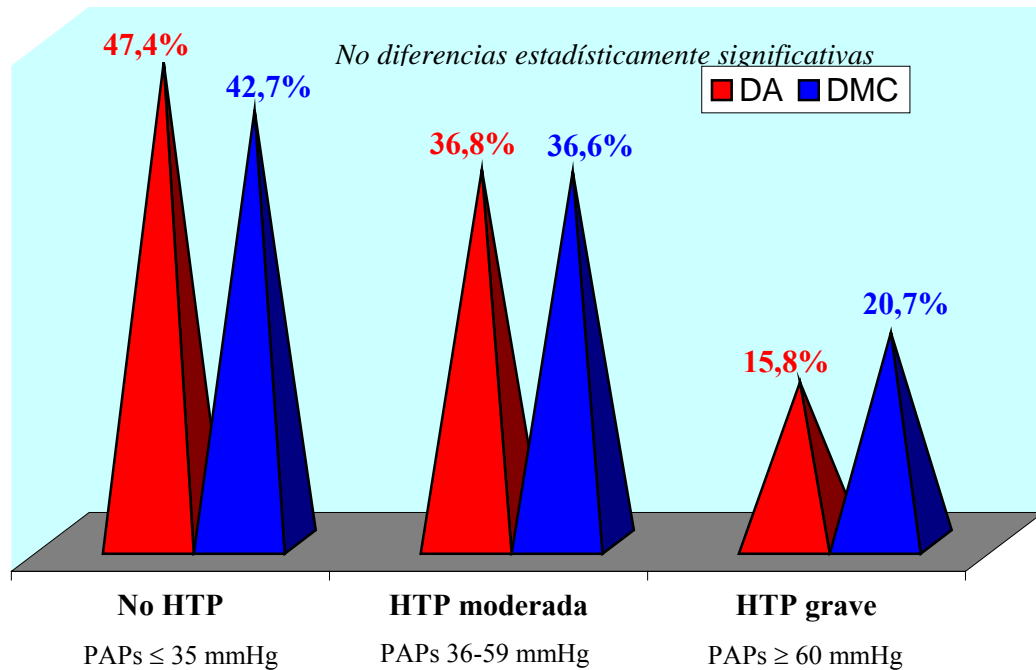
Los *datos antropométricos* tampoco presentaron diferencias, con una talla media de 168 ± 9 cm en los receptores de DA y de 166 ± 10 cm en los de DMC y un peso medio de $65,6 \pm 15$ Kg y $65,2 \pm 14$ Kg, respectivamente. La distribución por grupos, según el índice de masa corporal, no mostró diferencias significativas entre el grupo de DA y el de DMC, con un 26,3% y un 22% de pacientes con bajo peso ($\text{imc} \leq 20 \text{ Kg/m}^2$), un 63,2% y 72% de receptores con peso ideal (imc entre 21 – 29 Kg/m^2) y un 10,5% y 6,1% de pacientes obesos ($\text{imc} \geq 30 \text{ Kg/m}^2$), respectivamente.

En lo referente al *uso de oxigenoterapia o ventilación no invasiva domiciliarias*, el grupo de DMC presentó un mayor porcentaje de pacientes con oxígeno domiciliario (73,2%, frente al 47,4% en DA), mientras que en el grupo de DA el número de receptores con ventilación no invasiva fue superior (21,1%, frente al 7,3% en el grupo de DMC). Estas diferencias mostraron una tendencia a la significación estadística con una $p = 0,065$.

Por otro lado, aunque el grupo de DMC presentó un 12,2% de pacientes con *cirugía torácica previa* y en el grupo de DA ningún caso había sido sometido previamente a cirugía torácica, esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Los *datos hemodinámicos preoperatorios* no reflejaron diferencias en las presiones sistólicas de la arteria pulmonar (PAPs), con valores medios de $41,2 \pm 20$ mmHg (mediana de 40 mmHg e IC 95% entre 31 y 51 mmHg) en el grupo DA y de $43,8 \pm 19$ mmHg (mediana de 40 mmHg e IC 95% entre 39 y 48 mmHg) en el grupo de DMC. La distribución en grados de hipertensión pulmonar (HTP) tampoco presentó una diferencia estadísticamente significativa (*figura 4-3*).

Figura 4-3.- Hipertensión pulmonar preoperatoria del receptor.



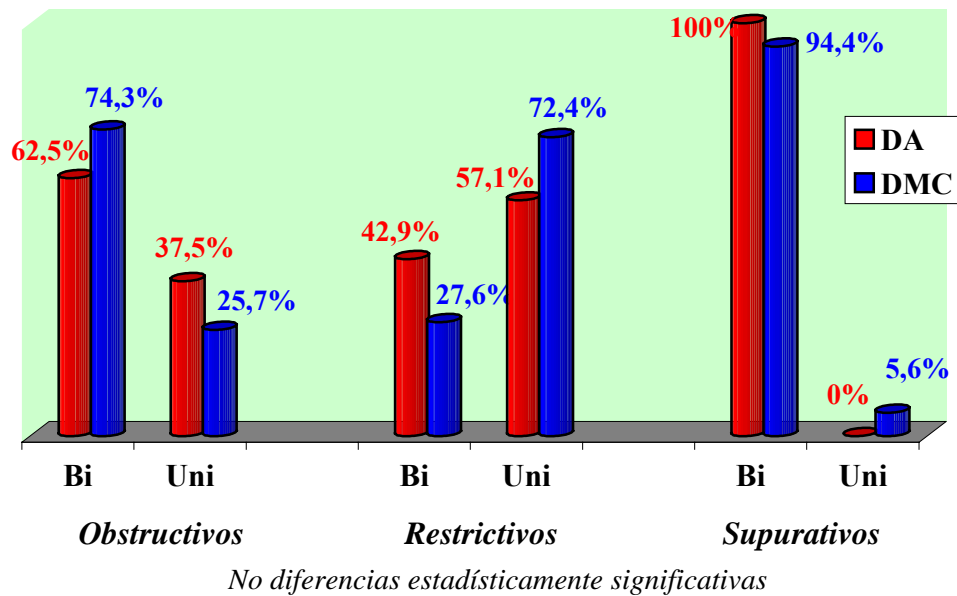
Por último, el porcentaje de pacientes con *fracción de eyección* de ventrículo derecho baja (menor del 50%) fue similar en ambos grupos (31,6% en DA y 34,1% en DMC), mientras que los pacientes con baja fracción de eyección de ventrículo izquierdo fueron un 10,5% en el grupo DA, frente al 4,9% en el de DMC, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa.

4-1-3.- VARIABLES INTRAOPERATORIAS.

El *tipo de trasplante realizado* fue similar en ambos grupos: 63,2% de trasplantes bipulmonares y 36,8% de unipulmonares (21,1% izquierdos y 15,8% derechos) en el grupo de DA, frente a un 62,2% y 37,8% (20,7% y 17,1%), respectivamente, en el grupo de DMC.

En los pacientes con patología obstructiva el tipo de trasplante predominante fue el bipulmonar (72,1%, frente al 27,9% de unilaterales) mientras que, en los pacientes con patología restrictiva, el trasplante más utilizado fue el unipulmonar (62,4%, frente al 30,6% de bilaterales). En los pacientes con patología supurativa, el 95,5% fueron sometidos a trasplante bipulmonar (sólo 1 caso recibió un sólo órgano). En ninguno de los casos se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (*figura 4-4*).

Fig 4-4.- Tipo de trasplante por patología de base.



En los *donantes en asistolia* el *tiempo medio de isquemia caliente* fue de $108,3 \pm 16$ minutos (rango entre 90 y 145 minutos) y el de *preservación "in situ"* fue de $182,75 \pm 40$ minutos (rango entre 108 y 240 minutos). El *tiempo medio de preservación estándar* del primer injerto, en los trasplantes bipulmonares, o del injerto único, en los trasplantes unipulmonares, fue de $244,2 \pm 51$ minutos (rango

entre 150 y 335 minutos) y el del segundo injerto, en los trasplantes bilaterales, fue de $402,3 \pm 80$ minutos (rango entre 285 y 540 minutos). Así pues, el *tiempo de isquemia total* del primer o único injerto fue de $530,25 \pm 82$ minutos (rango entre 370 y 630 minutos) y el del segundo injerto de $692,6 \pm 100$ minutos (rango entre 505 y 880 minutos). En los **donantes con muerte cerebral** los *tiempos de isquemia total*, correspondientes a la fase de preservación estándar, fueron de $271,9 \pm 57$ minutos (rango entre 145 y 390 minutos) y de $398,3 \pm 90$ minutos (rango de 250 – 685 minutos) en el primer y segundo injertos, respectivamente. La comparación del tiempo medio de preservación estándar en el grupo de DA y en el grupo de DMC no mostró una diferencia estadísticamente significativa.

El **uso de circulación extracorpórea (CEC)** fue necesario en un 24,8% de la muestra, siendo significativamente superior en los trasplantes bipulmonares (36,5%, frente al 5,3% de los trasplantes unipulmonares - $p = 0,000$). Mientras que, en el grupo de DA, sólo dos pacientes requirieron de CEC (10,5%), en el grupo de DMC, ésta fue utilizada en 23 ocasiones (28%), aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Los dos casos del grupo de DA en los que se utilizó la CEC fueron bilaterales (16,7%) y su uso fue programado previamente a la cirugía por hipertensión pulmonar preimplante. En el grupo de DMC, la incidencia de CEC en los trasplantes bipulmonares fue del 41,2%, frente al 6,5% de los unipulmonares ($p = 0,000$). Respecto a la indicación, en un 47,8% de los casos la decisión de su uso se realizó preoperatoriamente y en un 52,2% ésta se tomó tras el inicio del procedimiento, siendo la hipertensión pulmonar preimplante el principal motivo de su empleo (52,4% de los casos, frente al 21,7% por hipoxia preimplante, el 17,4% por disfunción precoz de injerto postimplante y un 8,7% por complicación de la

técnica quirúrgica). La duración media de la CEC fue de $182,4 \pm 60$ minutos (rango entre 80 y 298 minutos) en el grupo de DMC, mientras que, en los dos casos del grupo de DA, fue de 240 y 260 minutos, siendo imposible establecer una diferencia estadísticamente significativa por el escaso número de pacientes del grupo de DA.

Por último, respecto a la *transfusión*, el porcentaje de pacientes transfundidos intraoperatoriamente fue ligeramente superior en el grupo de DMC (54,9%, frente al 42,1% en el grupo de DA). La media de concentrados de hematíes (CH) utilizados en los pacientes transfundidos fue de $2,9 \pm 1,4$ CH (rango de 1-5 CH) en los receptores de DA y de $3,1 \pm 2,4$ CH (rango de 1-11 CH) en los de DMC. Finalmente el número de pacientes a los que se les transfundieron 3 ó más CH fue similar en ambos grupos (20,7% en DMC y 21,1% en DA). En ningún caso las diferencias encontradas fueron estadísticamente significativas.

Si ampliamos el período de análisis, observamos que, en las primeras 24 horas del período perioperatorio, incluyendo el intraoperatorio, un 63,4% de los pacientes recibieron alguna transfusión, sin diferencia entre el grupo de DA y el de DMC (63,2% y 63,4%, respectivamente). La media de transfusión en estos pacientes fue de $4,8 \pm 3,8$ concentrados de hematíes (IC 95% entre 3,8 y 5,7 concentrados). La diferencia encontrada entre los grupos de donación no fue estadísticamente significativa (en el grupo de DA la media fue de $3,6 \pm 3,1$ concentrados, con un IC 95% entre 1,6 y 5,6 concentrados y, en el de DMC, ésta fue de $5 \pm 3,9$ concentrados, con un IC 95% entre 3,9 y 6,1 concentrados). Tampoco se encontró una diferencia estadísticamente significativa en el porcentaje de pacientes que recibieron 3 ó más concentrados (26,3% en el grupo de DA y 36,6% en el grupo de DMC).

No hubo ningún caso de muerte intraoperatoria en la muestra analizada.

4-2.- ANÁLISIS DE LAS VARIABLES POSTOPERATORIAS.

4-2-1.- EVOLUCIÓN HEMODINÁMICA POSTOPERATORIA.

El análisis de los datos hemodinámicos postoperatorios no mostró diferencias entre ambos grupos en ninguna de las variables medidas a lo largo del período estudiado (*tabla 4-3*).

	T0 (ingreso)		T1 (12 h)		T2 (24 h)		T3 (48 h)		T4 (72 h)		T5 (96 h)		T6 (120 h)	
	DA	DMC	DA	DMC	DA	DMC	DA	DMC	DA	DMC	DA	DMC	DA	DMC
PAm (mmHg)	82,2 ± 12,0	83,6 ± 14,6	82,1 ± 11,2	84,1 ± 12,3	86,3 ± 12,6	86,3 ± 12,3	89,0 ± 15,2	89,5 ± 13,7	90,5 ± 16,0	92,2 ± 16,3	88,9 ± 12,4	90,5 ± 11,9	87,9 ± 15,0	88,8 ± 10,4
PVC (mmHg)	8,4 ± 3,4	9,0 ± 3,0	9,1 ± 2,9	8,4 ± 3,1	10,3 ± 3,3	8,8 ± 2,6	8,9 ± 2,9	9,3 ± 3,1	8,6 ± 3,0	9,0 ± 3,2	9,1 ± 3,5	9,3 ± 3,2	9,2 ± 4,0	9,4 ± 3,2
PAPm (mmHg)	24,2 ± 5,5	25,2 ± 6,3	23,1 ± 5,0	23,3 ± 5,5	22,9 ± 5,5	22,7 ± 5,3	21,4 ± 6,0	23,0 ± 5,8	22,0 ± 7,1	23,0 ± 5,7	24,2 ± 7,6	21,8 ± 5,8	23,4 ± 9,0	21,2 ± 5,8
PCP (mmHg)	10,1 ± 3,4	10,1 ± 3,3	10,0 ± 2,1	10,2 ± 3,2	10,5 ± 3,0	10,7 ± 3,2	10,9 ± 2,3	10,7 ± 3,2	11,3 ± 1,8	11,0 ± 3,1	11,4 ± 1,9	11,2 ± 2,9	11,2 ± 2,5	10,8 ± 3,0
IC (L/min/m ²)	3,2 ± 0,9	3,2 ± 0,9	3,1 ± 0,7	3,1 ± 0,7	3,1 ± 0,8	3,3 ± 0,7	3,4 ± 0,5	3,6 ± 0,8	3,6 ± 0,6	3,6 ± 0,9	3,6 ± 0,7	3,5 ± 0,8	3,5 ± 0,6	3,4 ± 0,7
ITBVI (ml/m ²)	776,8 ± 113,5	789,6 ± 140,1	806,9 ± 147,7	794,0 ± 123,0	860,6 ± 146,5	840,8 ± 144,9	914,4 ± 153,7	903,6 ± 148,2	934,6 ± 176,2	932,6 ± 154,9	932,1 ± 112,1	943,8 ± 152,5	928,2 ± 121,1	946,3 ± 151,2
CFI (l/min)	4,5 ± 1,0	4,7 ± 1,4	4,4 ± 0,9	4,6 ± 1,0	4,4 ± 0,7	4,6 ± 1,1	4,3 ± 0,5	4,7 ± 1,1	4,5 ± 0,7	4,7 ± 1,3	4,4 ± 1,0	4,5 ± 1,1	4,2 ± 0,5	4,4 ± 1,0
RVPI (din*seg/cm ⁵ /m ²)	446,6 ± 233,5	403,5 ± 209,5	406,5 ± 173,8	349,9 ± 156,5	356,9 ± 156,0	315,0 ± 147,8	315,0 ± 151,9	292,6 ± 138,0	288,0 ± 139,5	286,5 ± 141,9	309,7 ± 129,8	264,9 ± 135,8	284,3 ± 155,7	255,7 ± 141,4
RVSI (din*seg/cm ⁵ /m ²)	1962,9 ± 578,5	1997,5 ± 692,5	1951,7 ± 535,2	2009,5 ± 628,3	1911,8 ± 495,4	1965,8 ± 482,9	1900,0 ± 517,4	1923,5 ± 503,4	1883,6 ± 395,5	1950,7 ± 611,8	1877,4 ± 445,4	1935,3 ± 498,8	1871,6 ± 219,4	1914,9 ± 445,8

PAm (Presión arterial media); **PVC** (Presión venosa central); **PAPm** (Presión arterial pulmonar media); **PCP** (Presión capilar pulmonar); **IC** (Índice cardíaco); **ITBVI** (Índice de volumen sanguíneo intratorácico); **CFI** (Índice de función cardíaca); **IRVP** (Índice de resistencia vascular pulmonar); **IRVS** (Índice de resistencia vascular sistémica).

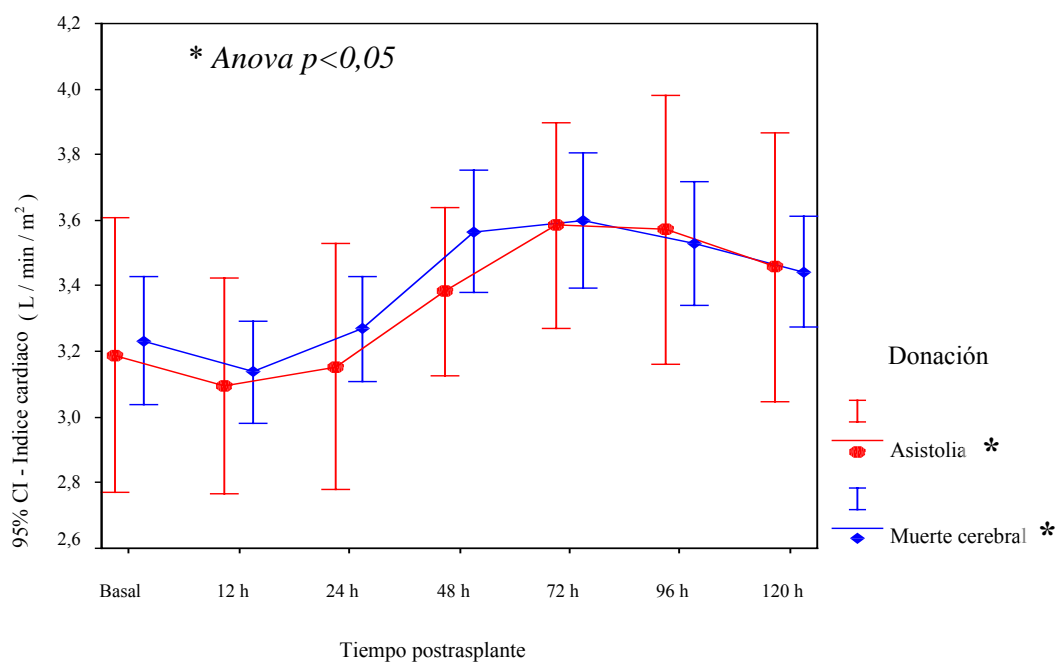
Tabla 4-3.- Variables hemodinámicas postoperatorias en los grupos de DA y DMC.

La evolución del *índice cardiaco* (figura 4-5) mostró, sin diferencia entre los grupos, un aumento progresivo, aunque clínicamente poco relevante, a partir de las 24 horas, con valores máximos a las 72 horas. Este patrón evolutivo resultó ser estadísticamente significativo (ANOVA con $p < 0,05$).

Por otro lado, ni los valores ni la evolución del *índice de función cardiaca* fueron estadísticamente diferentes entre ambos grupos, manteniéndose entre valores de 4,2 y 4,5, en el grupo de DA, y de 4,4 y 4,7, en el grupo de DMC, durante todo el periodo de medición.

Tampoco se observó diferencia respecto a la *necesidad de inotrópicos* (57,9% en el grupo de DA y 54,9% en el grupo de DMC), aunque la duración de su administración fue ligeramente superior en los primeros (en el grupo DA, la mediana fue de 75 horas, con un IC 95% entre 34,5 y 173,5 horas, frente al grupo DMC, donde la mediana fue de 48 horas y el IC 95% de 38,7 – 70,9 horas), con tendencia a la significación estadística ($p = 0,1$).

Figura 4-5.- Índice cardiaco en DA y DMC.



Ninguno de los *valores indicativos de la precarga* presentó diferencias significativas entre ambos grupos. Mientras que las evoluciones de la PVC y de la PCP no fueron significativas, la del *ITBVI (figura 4-6)* presentó un aumento progresivo respecto de los valores al ingreso, significativo a partir de las 24 horas (ANOVA con $p < 0,05$), estabilizándose a partir de las 72 horas, sin que existiese diferencia entre ambos grupos.

La evolución del balance hídrico calculado fue muy similar en ambos grupos. A partir de las primeras 24 horas los valores descendieron, aunque se mantuvieron positivos en las primeras 48 horas, y en los días posteriores los balances hídricos diarios tendieron a ser negativos (*figura 4-7*).

Figura 4-6.- Índice de volumen sanguíneo intratorácico en DA y DMC.

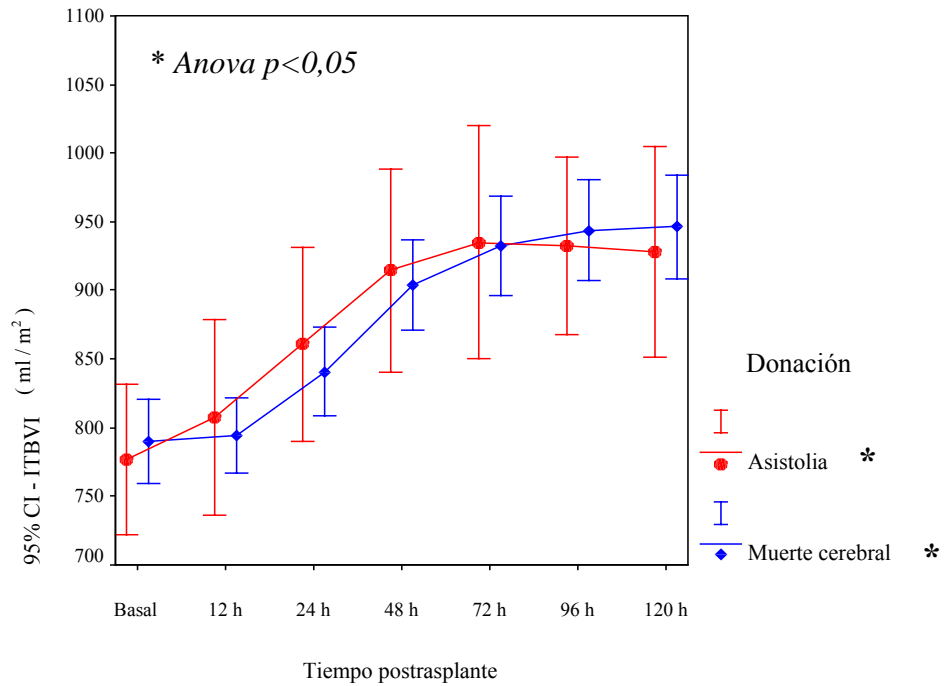
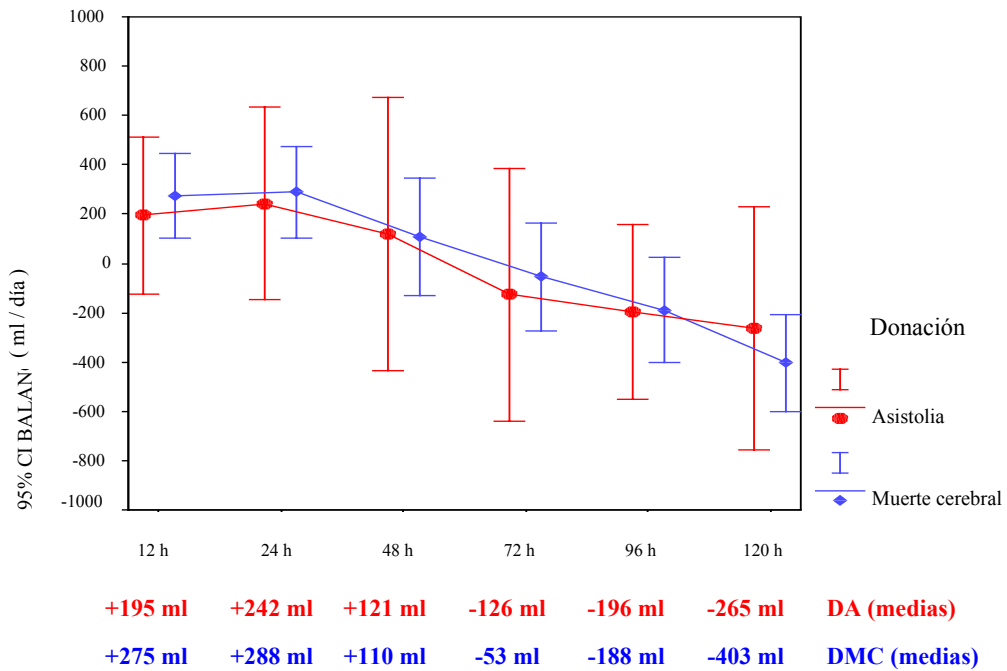


Figura 4-7.- Balance hídrico calculado en DA y DMC.

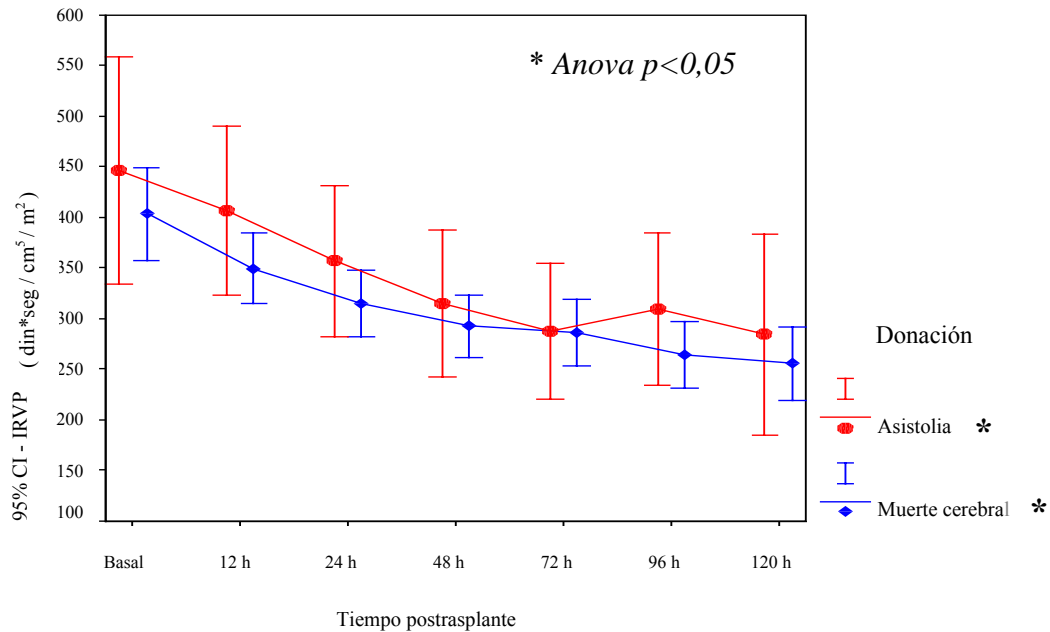


Tanto la *presión arterial media* como las *resistencias vasculares sistémicas* no mostraron ser diferentes entre los grupos y su patrón evolutivo no fue estadísticamente significativo, según el análisis de varianza de medidas repetidas (ANOVA).

Por otro lado, aunque el *uso de vasoconstrictores* (noradrenalina) fue similar en ambos grupos (84,2% en los receptores de DA y 81,7% en los de DMC), la duración de su administración fue menor en los de DA (mediana de 37 horas, con IC 95% entre 25 y 92,2 horas, frente a una mediana de 70 horas con IC 95% entre 75,8 y 121 horas, en los de DMC) ($p = 0,025$).

Respecto a la *hemodinámica pulmonar (figura 4-8)*, los *índices de resistencias vasculares pulmonares* presentaron valores máximos en el momento del ingreso ($446,6 \pm 233,5 \text{ din} \cdot \text{seg}/\text{cm}^5/\text{m}^2$ en los receptores de DA y $403,5 \pm 209,5 \text{ din} \cdot \text{seg}/\text{cm}^5/\text{m}^2$ en los de DMC). A partir de ese punto se observó un descenso significativo de los mismos, de forma que los valores mínimos se alcanzaron a las 72 horas en los receptores de DA y a las 120 horas en los de DMC. En ambos grupos, el patrón evolutivo mostró ser estadísticamente significativo (ANOVA con $p < 0,05$). Aunque los valores en el grupo de DA fueron levemente superiores a los del grupo de DMC, sobre todo en las primeras 24 horas, estas diferencias no presentaron significación estadística.

Figura 4-8.- Índice de resistencias vasculares pulmonares en DA y DMC.



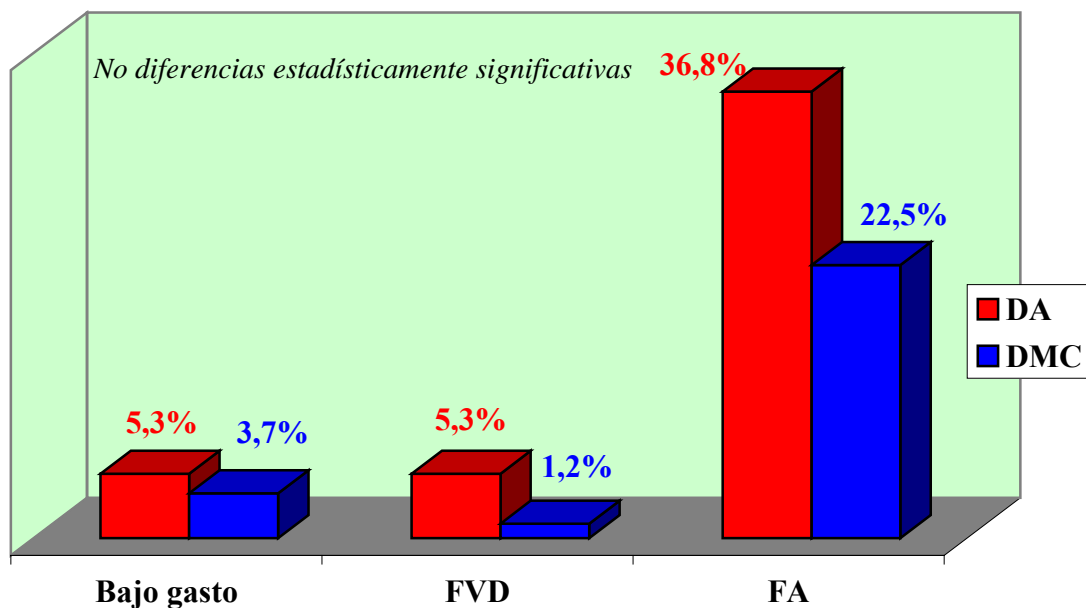
La *utilización de prostaglandina E1*, para el control de las resistencias vasculares pulmonares, fue similar en ambos grupos, tanto en el porcentaje de pacientes (26,3% en DA y 18,3% en DMC), como en la duración de su administración ($112 \pm 34,5$ horas en DA y 117 ± 66 horas en DMC).

La incidencia de *hipertensión pulmonar postoperatoria* no fue significativamente diferente en ambos grupos (47,4% en el grupo DA, frente al 37,8% en el de DMC). En lo que se refiere a la evolución del cuadro, mientras que, en el grupo de DA, todos los pacientes volvieron a valores normales (por debajo de $400 \text{ din}\cdot\text{seg}/\text{cm}^5/\text{m}^2$), en el grupo de DMC, tres de los 21 casos que presentaron hipertensión pulmonar postoperatoria (14,3%) no recuperaron dichos valores (fallecieron con dicha hipertensión pulmonar), aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. En

ambos grupos el tiempo de resolución del cuadro fue similar ($98,4 \pm 75$ horas en grupo de DA y $104,9 \pm 69$ horas en grupo de DMC).

Finalmente, analizamos la presencia de **complicaciones hemodinámicas** como el cuadro de bajo gasto cardiaco grave, el fracaso ventricular derecho (FVD) y la aparición de fibrilación o flutter auricular (**figura 4-9**). Aunque la incidencia de estas complicaciones fue ligeramente superior en el grupo de donación en asistolia, sobre todo en el caso de la fibrilación o flutter auricular, en ningún caso las diferencias encontradas fueron estadísticamente significativas.

Figura 4-9.- Complicaciones hemodinámicas.



En el caso de la **fibrilación o flutter auricular**, el inicio del cuadro se produjo a las $103,9 \text{ h} \pm 60 \text{ h}$, en el grupo de DA, y a las $161,2 \text{ h} \pm 133 \text{ h}$, en el grupo de DMC. En lo que se refiere a la evolución de la fibrilación auricular, mientras que en el grupo de DA el 100% de los casos se resolvieron en un tiempo medio de $103,8 \pm 60$ horas, en el

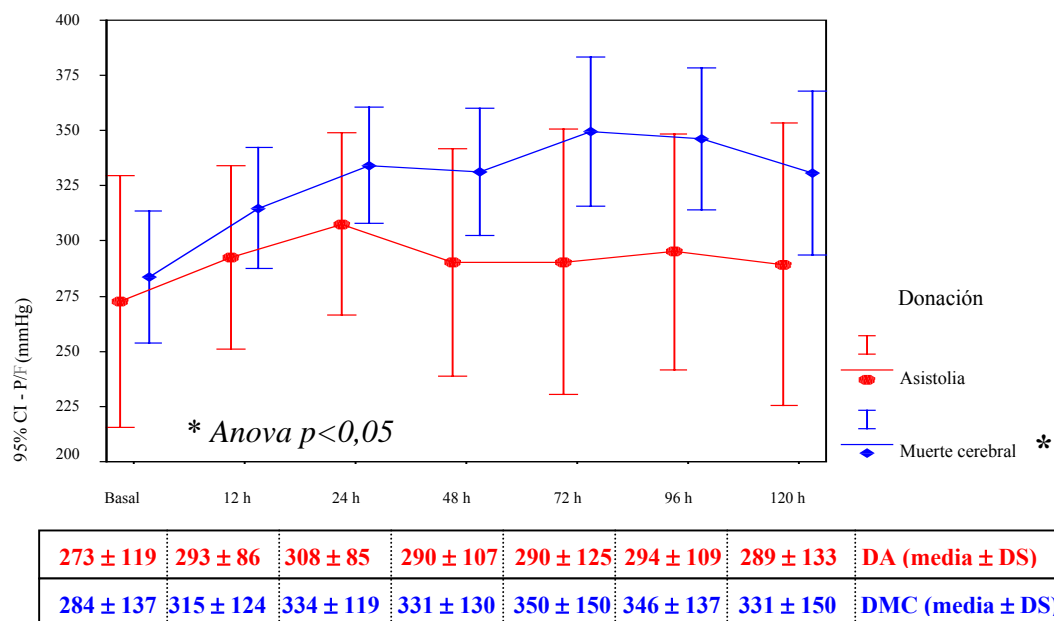
grupo de DMC el 84,2% de los casos volvieron al ritmo sinusal en un tiempo medio de $161,2 \pm 133$ horas y el 15,8% restante fueron dados de alta con fibrilación auricular. Ninguna de estas diferencias resultó estadísticamente significativa.

4-2-2.- EVOLUCIÓN RESPIRATORIA POSTOPERATORIA.

4-2-2-a.- Análisis de la función pulmonar postrasplante.

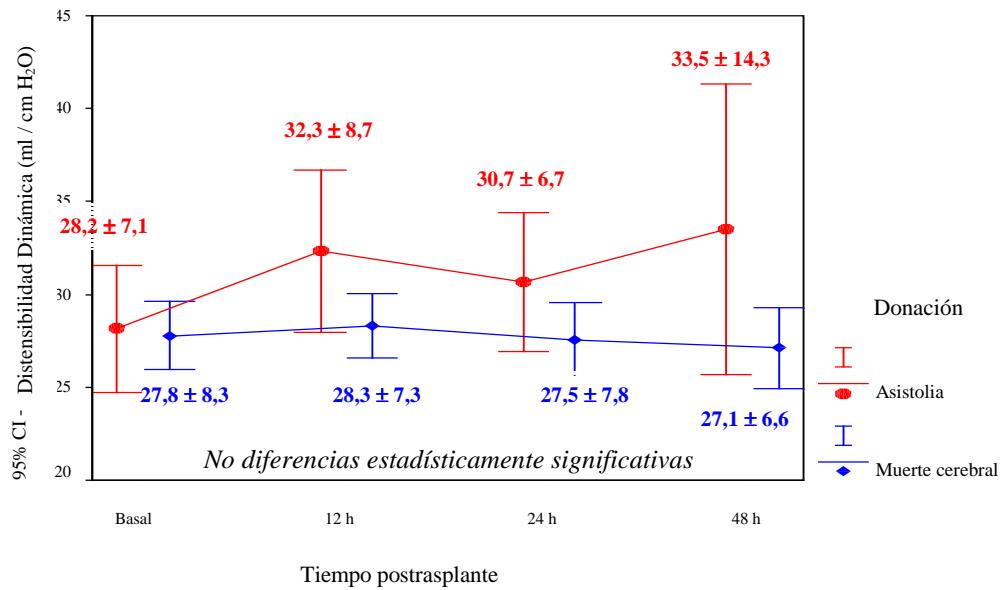
Al analizar la *relación PaO_2 / FiO_2* (relación P/F) a lo largo de los primeros cinco días del postoperatorio (*figura 4-10*), observamos que los valores en el momento del ingreso en la unidad de cuidados postoperatorios son similares en ambos grupos ($272,6 \pm 118,7$ mmHg - con un rango entre 118 y 524 mmHg - en el grupo DA, y $283,5 \pm 136,6$ mmHg - con un rango entre 60 y 616 mmHg - en el grupo DMC). Mientras que en los primeros esta relación aumenta ligeramente en las primeras 24 horas y, a partir de las 48 horas, disminuye y se mantiene en valores próximos a 290 mmHg (la evolución no fue estadísticamente significativa en el ANOVA), en el grupo de DMC se produce un aumento significativo en las primeras 72 horas (ANOVA con $p = 0,001$), que se mantiene hasta las 120 horas. En cualquiera de los casos, las diferencias entre ambos grupos no resultaron ser estadísticamente significativas.

Figura 4-10.- Evolución de la relación P/F en DA y DMC.



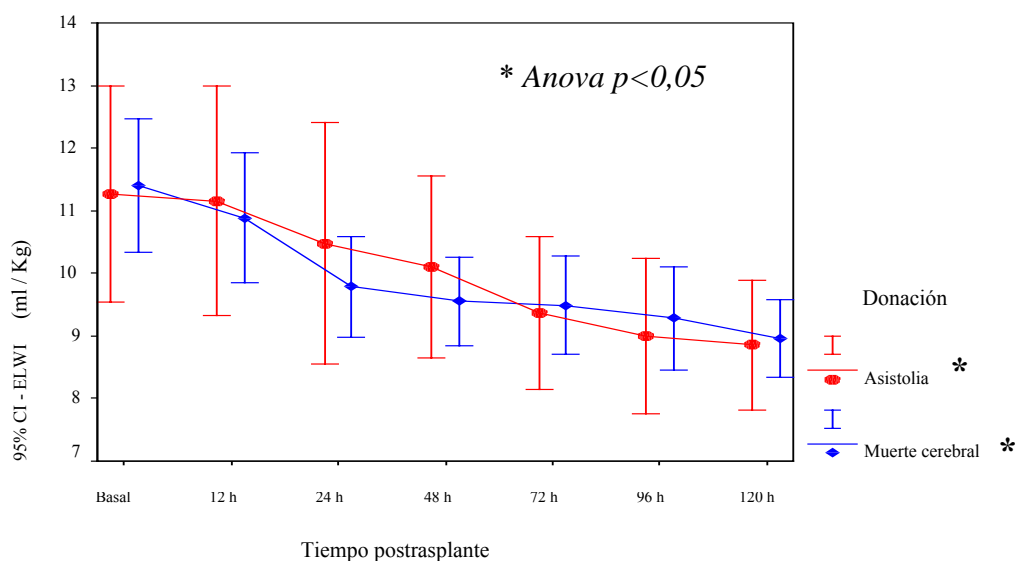
La evolución de la *distensibilidad dinámica* calculada en los pacientes sometidos a ventilación mecánica durante las primeras 48 horas (*figura 4-11*) es diferente en ambos grupos, con valores ligeramente superiores en el grupo de DA a partir de las 12 horas. Sin embargo esta diferencia no alcanzó significación estadística.

Figura 4-11.- Distensibilidad dinámica en las primeras 48 horas.



Por último, las medidas del *índice de agua extravascular pulmonar* obtenidas mediante el sistema PiCCO (*figura 4-12*) fueron máximas al ingreso en la unidad de cuidados postoperatorios ($11,3 \pm 3,6$ ml/Kg en DA y $11,5 \pm 4,7$ ml/Kg en DMC), con un descenso significativo en ambos grupos a lo largo del tiempo. No se observaron diferencias estadísticas entre ambos grupos.

Figura 4-12.- Índice de agua extravascular pulmonar en DA y DMC.



4-2-2-b.- Estudio radiológico postrasplante.

A.- VALIDEZ DEL MÉTODO DE PUNTUACIÓN RADIOLÓGICO: Para valorar la variabilidad del método de puntuación radiológico se compararon 50 radiografías de diferentes pacientes, 30 de trasplantes bilaterales y 20 de unilaterales. La puntuación media otorgada a los 80 injertos pulmonares por el primer observador fue de $3,1 \pm 1,8$ y por el segundo de $3,5 \pm 2,1$, y la otorgada a los pulmones nativos fue de $2,7 \pm 2,1$ y $3,3 \pm 2,5$, respectivamente. En ninguno de los casos las diferencias encontradas fueron estadísticamente significativas.

De los 80 injertos puntuados, un 51,25% ($n = 41$) fueron puntuados igual por ambos observadores, la diferencia de puntuación fue de ± 1 punto en un 40% de los casos ($n = 32$) y, en el 8,75% restante ($n = 7$), la diferencia de puntuación fue superior, con un rango entre 2 y 4 puntos (en dos casos la diferencia fue de ± 3 y 4 puntos).

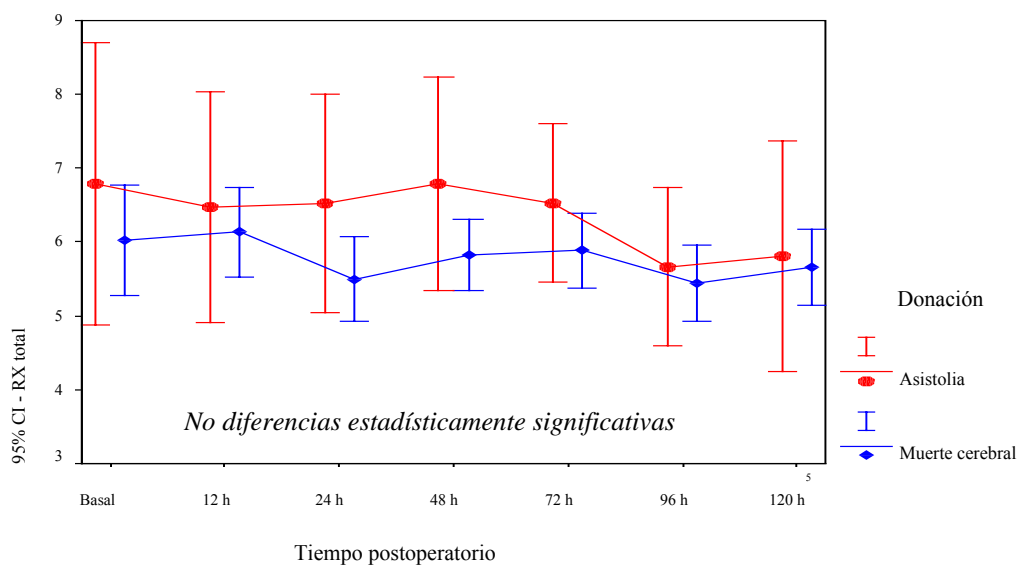
En el caso de los 20 pulmones nativos, un 35% ($n = 7$) obtuvo la misma puntuación, un 35% ($n = 7$) presentó una diferencia de ± 1 punto y la diferencia fue

superior en un 30% ($n = 6$), con un rango entre 2 y 5 puntos (en 4 casos la diferencia fue superior a 3 puntos).

Si analizamos la concordancia en el diagnóstico radiológico de Disfunción Primaria del Injerto, observamos que el primer observador consideró que un 36% ($n = 18$) de las 50 radiografías cumplían los criterios radiológicos de Disfunción Primaria del Injerto, frente a un 40% ($n = 20$) del segundo observador. De los dos casos en los que el diagnóstico fue diferente, uno correspondió a un paciente con Disfunción Primaria del Injerto grado 1 y el otro a un grado 2. El grado de concordancia obtenido fue del 94%, con un índice kappa de 0,91 ($p < 0,001$), considerado como bueno.

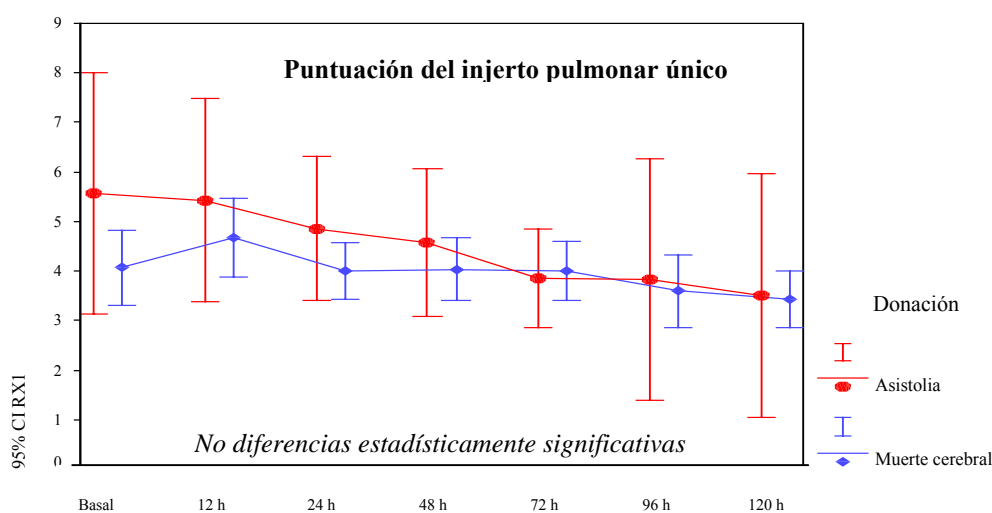
B.- EVOLUCIÓN RADIOLÓGICA POSTRASPLANTE: El análisis y la valoración de las radiografías tomadas en los primeros 5 días del postoperatorio (**figura 4-13**) nos permite observar que la puntuación total de las mismas fue ligeramente superior en el grupo de DA, aunque no de forma significativa.

Fig 4-13.- Puntuación radiológica total en DA y DMC.



Si analizamos las puntuaciones otorgadas a cada injerto y al pulmón nativo, según el tipo de trasplante realizado, observamos que, en los trasplantes unilaterales, ni la puntuación del pulmón nativo (que oscila entre 2 y 3 puntos en ambos grupos), ni la del injerto único (*figura 4-14*) fueron estadísticamente diferentes entre los dos grupos, aunque los valores presentes en el pulmón trasplantado fueran ligeramente superiores en el grupo de DA, diferencia que desapareció a las 72 horas.

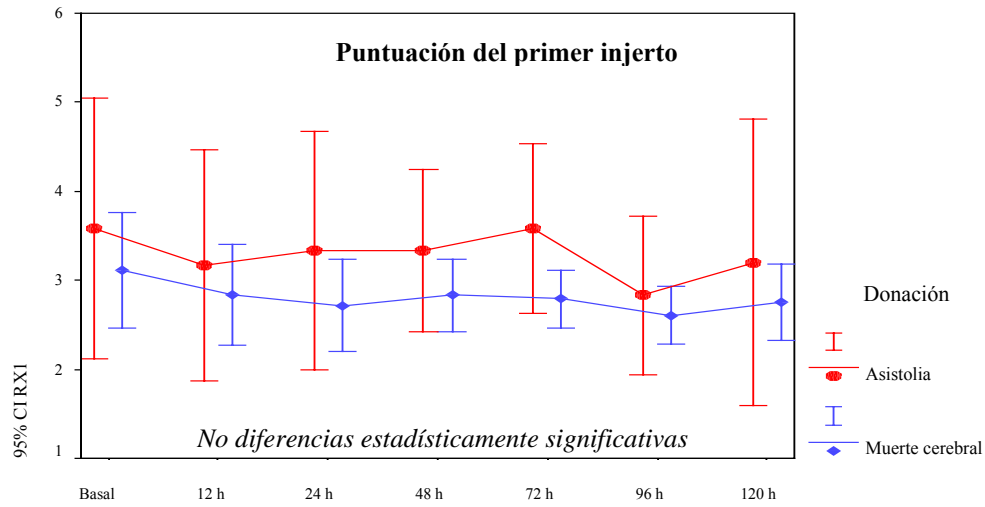
Fig 4-14.- Puntuación radiológica del trasplante unipulmonar en DA y DMC.



Injerto	5,6 ± 2,6	5,4 ± 2,2	4,9 ± 1,6	4,6 ± 1,6	3,9 ± 1,1	3,8 ± 2,3	3,5 ± 2,3	Asistolia
	4,0 ± 2,1	4,5 ± 2,2	4,0 ± 1,5	4,0 ± 1,7	3,9 ± 1,6	3,6 ± 1,8	3,4 ± 1,4	Muerte cerebral
Nativo	3,0 ± 1,9	2,7 ± 1,5	2,4 ± 1,6	2,7 ± 1,8	2,3 ± 1,4	2,5 ± 1,5	2,2 ± 0,7	Asistolia
	2,2 ± 1,7	2,4 ± 1,5	2,1 ± 1,5	2,5 ± 1,3	2,4 ± 1,6	2,3 ± 1,4	2,2 ± 1,4	Muerte cerebral

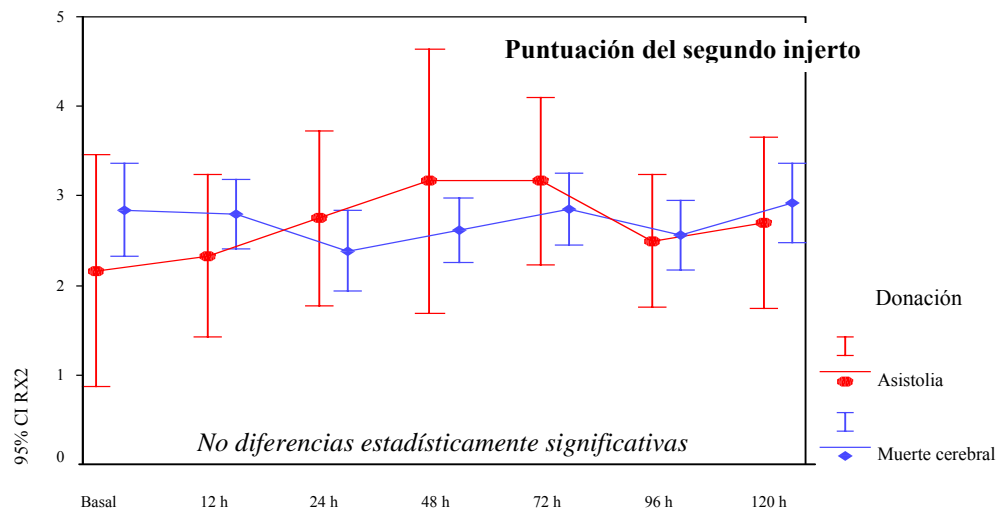
En lo que respecta a los trasplantes bipulmonares, ni las puntuaciones del primer y segundo injerto (*figuras 4-15 y 4-16*), ni sus respectivas evoluciones fueron significativamente diferentes entre ambos grupos desde un punto de vista clínico o estadístico.

**Fig 4-15.- Puntuación radiológica del trasplante bipulmonar en DA y DMC.
Puntuación del primer injerto.**



Primer injerto	3,6 ± 2,3	3,2 ± 2,0	3,3 ± 2,1	3,3 ± 1,4	3,6 ± 1,5	2,8 ± 1,4	3,2 ± 2,2	Asistolia
	3,1 ± 2,3	2,8 ± 2,2	2,7 ± 1,8	2,8 ± 1,4	2,8 ± 1,1	2,6 ± 1,1	2,8 ± 1,3	Muerte cerebral

**Fig 4-16.- Puntuación radiológica del trasplante bipulmonar en DA y DMC.
Puntuación del segundo injerto.**

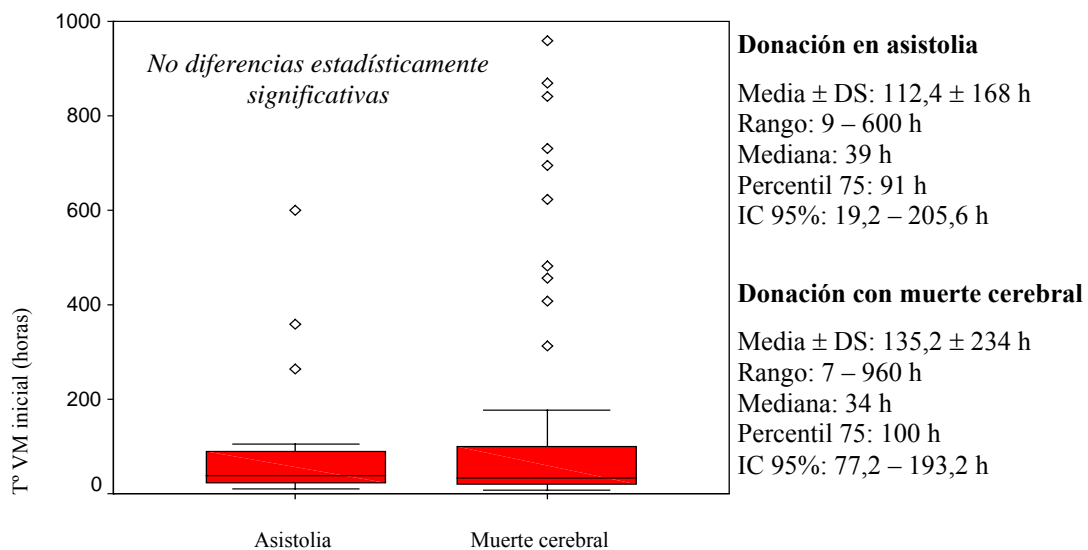


Segundo injerto	2,2 ± 2,0	2,3 ± 1,4	2,7 ± 1,5	3,2 ± 2,3	3,2 ± 1,5	2,5 ± 1,2	2,7 ± 1,3	Asistolia
	2,8 ± 1,9	2,8 ± 1,3	2,4 ± 1,6	2,6 ± 1,3	2,8 ± 1,4	2,6 ± 1,3	2,9 ± 1,4	Muerte cerebral

4-2-2-c.- Manejo de la ventilación mecánica.

El porcentaje de pacientes que llegaron a ser *desconectados con éxito* en algún momento del postoperatorio fue similar en ambos grupos, alrededor del 79% (15 de 19 casos en el grupo de DA y 65 de 82 casos en el grupo de DMC). El tiempo medio hasta el momento de la primera desconexión exitosa, denominado *tiempo de ventilación mecánica inicial*, no fue estadísticamente diferente entre ambos grupos (*figura 4-17*). El porcentaje de pacientes con *desconexión exitosa en menos de 72 horas* fue de 52,6%, en el grupo DA, y 59,8%, en el grupo de DMC, diferencia que no fue estadísticamente significativa.

Figura 4-17.- T° de ventilación mecánica inicial en DA y DMC.



En el grupo de DA, un 78,9% de los pacientes fueron *inicialmente extubados*, frente al 79,3% del grupo de DMC. El resto de los casos, o bien no fueron extubados por

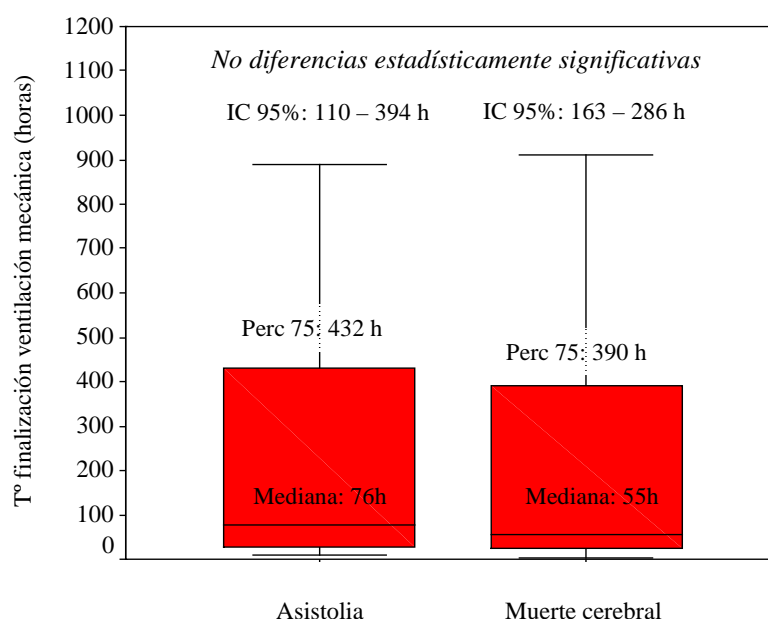
realizarse traqueostomía o bien murieron con tubo orotraqueal. En ningún caso la diferencia fue estadísticamente significativa.

De los pacientes extubados, un 26,7% (4/15) de los casos de DA y un 30,8% (20/65) de los del grupo DMC, tuvieron que ser *reintubados* (en más del 90% de los casos por causa pulmonar). En el grupo de DA, la reintubación del 75% (3/4) de los casos se realizó en las primeras 48 horas tras la extubación, frente al 70% (14/20) en el grupo de DMC, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

El porcentaje de pacientes que recibieron *traqueostomía percutánea* fue ligeramente superior en el grupo de DA (36,8%, frente al 29,3% en el grupo de DMC), aunque sin significación estadística. Estas fueron realizadas en un tiempo medio de $6 \pm 1,6$ días y $6,2 \pm 3$ días, respectivamente, tras la última intubación orotraqueal.

El *tiempo de finalización de la ventilación mecánica* no fue estadísticamente diferente entre ambos grupos (media de 252 ± 294 horas, en el grupo DA, frente a 224 ± 281 horas, en el grupo DMC) (*figura 4-18*).

Figura 4-18.- T° de finalización de la ventilación mecánica en DA y DMC.



El cálculo de los *días sin ventilación mecánica en los primeros 30 y 60 días (DSVM 30 y DSVM 60, respectivamente)* tampoco mostró diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. En el grupo de DA, los **DSVM 30** fueron $20 \pm 11,6$ días (mediana de 26,8 días e IC 95% para la media entre 14,4 y 25,6 días), frente a los $19,3 \pm 12,2$ días (mediana de 27,6 días e IC 95% para la media entre 16,6 y 22 días), en el grupo de DMC. Por otro lado los **DSVM 60** fueron $46,2 \pm 19,7$ días (mediana de 56,8 días e IC 95% para la media entre 36,7 y 55,7 días), para el grupo de DA, y 44 ± 22 días (mediana de 57,5 días e IC 95% para la media entre 39,1 y 48,8 días), para el grupo de DMC.

Por último, mientras que ninguno de los casos de DA fue dado de alta a planta con CPAP nocturna y un 10,5% murieron con ventilación mecánica, en el grupo de DMC un 8,5% recibieron CPAP en la planta y un 17,1% fallecieron con ventilación mecánica, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

4-3.- DISFUNCIÓN PRIMARIA DEL INJERTO.

4-3-1.- INCIDENCIA DE LA DISFUNCIÓN PRIMARIA DEL INJERTO.

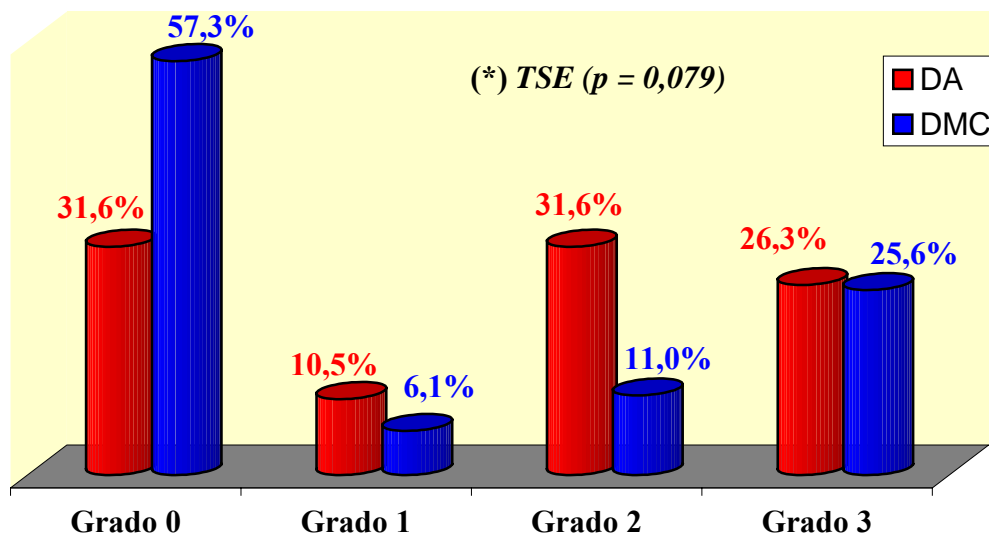
La prevalencia global de los diferentes grados de DPI en nuestra serie (101 casos totales), siguiendo los criterios modificados de la ISHLT (descritos en el *apartado 3-3-2-a*) y considerando la peor clasificación obtenida por cada caso en las primeras 72 horas del postoperatorio (T_{0-72}), fue del 52,5 % (53 casos) en el **grado 0 ó ausencia de DPI**, un 6,9 % (7 casos) en el **grado 1**, un 14,9 % (15 casos) en el **grado 2** y un 25,7 % (26 casos) en el **grado 3**.

Tal y como se especifica en el *apartado 3-3-2-a*, antes de establecer el diagnóstico de DPI se descartaron aquellos cuadros similares pero de origen diferente. En nuestra serie se presentaron 2 casos (2%) cuyo diagnóstico definitivo fue el de lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión y un caso (1%) de edema pulmonar cardiogénico, en las primeras 72 horas del postoperatorio, todos ellos en el grupo de DMC. Estos tres cuadros se resolvieron en menos de 48 horas. Por otro lado, no se presentaron casos de rechazo humoral hiperagudo o con obstrucción del drenaje venoso pulmonar.

Las diferencias existentes entre el grupo de donación en asistolia y el de muerte cerebral mostró una tendencia a la significación estadística ($p = 0,079$). Se puede destacar que, mientras que en el grupo de DA la incidencia de pacientes con grado 2 fue superior, el porcentaje de pacientes con grado 0 (sin DPI) fue mayor en el grupo de DMC y que la presencia de DPI grado 3 fue similar en ambos grupos (*figura 4-19*).

Si agrupamos a los pacientes en función de la repercusión clínica de la Disfunción Primaria del Injerto (**DPI clínicamente significativa – DPIcs** – que incluye los grados 2 y 3), observamos que el grupo de DA presentó una incidencia superior de pacientes con DPIcs (57,9 %, frente al 36,6 % en el grupo de DMC), diferencia que también mostró una tendencia a la significación estadística ($p = 0,088$), con un riesgo relativo, en el análisis univariante, de 2 (IC 95% entre 0,8 y 4,6).

Fig 4.19.- Incidencia de DPI en T0-72 *



En la *tabla 4-4* se muestra la incidencia, global y en cada grupo de donación, de los diferentes grados de DPI en cada uno de los momentos de medida.

		T 0	T 12	T 24	T 48	T 72
Grado 0	Global	52,5 %	52,5 %	53,5 %	56,4 %	58,4 %
	DA	31,6% (6)	31,6% (6)	31,6% (6)	42,1% (8)	42,1% (8)
	DMC	57,3% (47)	57,3% (47)	58,5% (48)	59,8% (49)	62,2% (51)
Grado 1	Global	13,9 %	14,9 %	17,8 %	14,9 %	14,9 %
	DA	21,1% (4)	26,3% (5)	31,6% (6)	15,8% (3)	21,1% (4)
	DMC	12,2% (10)	12,2% (10)	14,6% (12)	14,6% (12)	13,4% (11)
Grado 2	Global	10,9 %	11,9 %	14,9 %	16,8 %	15,8 %
	DA	21,4% (4)	26,3% (5)	21,1% (4)	26,3% (5)	21,1% (4)
	DMC	8,5% (7)	8,5% (7)	13,4% (11)	14,6% (12)	14,6% (12)
Grado 3	Global	22,8 %	18,8 %	11,9 %	9,9 %	7,9 %
	DA	26,3% (5)	15,8% (3)	15,8% (3)	15,8% (3)	15,8% (3)
	DMC	22% (18)	19,5% (16)	11% (9)	8,5% (7)	6,1% (5)
Éxitus	Global	0	2 %	2 %	2 %	3 %
	DA	0	0	0	0	0
	DMC	0	2,4% (2)	2,4% (2)	2,4% (2)	3,7% (3)

Tabla 4-4.- Incidencia temporal de la DPI.

4-3-2.- FACTORES DE RIESGO DE LA DISFUNCIÓN PRIMARIA DEL INJERTO.

Debido a la dificultad para establecer significancia estadística en el análisis de los posibles factores de riesgo de los diferentes grados de DPI, a causa del escaso número de pacientes incluidos en cada grupo, los diferentes casos de disfunción fueron clasificados en dos grandes categorías: **pacientes sin DPI clínicamente significativa**, que incluye los *grados 0 y 1*, y **pacientes con DPI clínicamente significativa**, que incluye a los *grados 2 y 3 (No DPIcs y DPIcs, respectivamente)*. Sin embargo, debido a

la importancia clínica de la DPI grado 3, todos los posibles factores de riesgo fueron analizados en este grupo, en comparación con el resto de pacientes (grado 0, 1 y 2).

4-3-2-a.- Factores preoperatorios del donante.

Algunas de las variables del donante no pudieron ser analizadas en el total de la muestra debido a las diferencias existentes entre el grupo de donantes en asistolia y el de donantes en muerte cerebral, inherentes a los propios procedimientos de donación, tal y como se mostró en el *apartado 4-1-1*. Estas variables (sexo del donante, causa de la muerte y tiempo de ventilación mecánica del donante – T° VM donante) sólo fueron analizadas en el grupo de donantes en muerte cerebral para evitar la posible influencia de la donación en asistolia en los resultados.

En el *análisis univariante de los factores del donante y la DPIcs (tabla 4-5)*, sólo la **donación en asistolia** mostró una mayor incidencia de DPIcs, con tendencia a la significación estadística ($p = 0,088$) y un riesgo relativo de 2 (IC 95% entre 0,8 y 4,6). Sin embargo, esta diferencia no apareció en el *análisis de los pacientes con grado 3*, donde sólo la **causa de la muerte en el grupo de DMC** presentó diferencias estadísticamente significativas. Los donantes con hemorragia cerebral – HC - asociaron una menor incidencia de DPI grado 3 (18%), frente a los donantes con traumatismo craneoencefálico – TCE -(37,9%), con una $p = 0,044$.

Variable	No DPIcs (n= 60)	DPIcs (n=41)	P	No DPI 3 (n=75)	DPI 3 (n=26)	P
Tipo de donación						
Asistolia (n=19)	42,1% (8)	57,9% (11)	TSE	73,7%(14)	26,3%(5)	NS
Muerte Cerebral (n=82)	63,4%(52)	36,6% (30)	0,088	74,4%(61)	25,6%(21)	
Edad donante (media)	40,5±12	40,7±13	NS	41,7±11,7	37,5±14	NS
Edad donante (grupos)						
≤ 49 años (n=73)	60,3%(44)	39,7%(29)	NS	72,6%(53)	27,4%(20)	NS
≥ 50 años (n=28)	57,1%(16)	42,9%(12)		78,6%(22)	21,4%(6)	
≤ 21 años (n=13)	61,5%(8)	38,5%(5)	NS	61,5%(8)	38,5%(5)	NS
22 – 44 años (n=41)	56,1%(23)	43,9%(18)		70,7%(29)	29,3%(12)	
≥ 45 años (n=47)	61,7%(29)	38,3%(18)		80,9%(38)	19,1%(9)	
Sexo donante *	(n= 52)*	(n=30)*		(n=61)*	(n=21)*	
Hombre (n=38)	63,2%(24)	36,8%(14)	NS	76,3%(29)	23,7%(9)	NS
Mujer (n=44)	63,6%(28)	36,4%(16)		72,7%(32)	27,3%(12)	
Causa muerte *	(n=52)*	(n=30)*		(n=61)*	(n=21)*	
TCE (n=29)	62,1%(18)	37,9%(11)	NS	62,1%(18)	37,9%(11)	ES
HC (n=50)	68%(34)	32%(16)		84%(42)	18%(8)	0,044
Otras (n=3)	0	100%(3)		33,3%(1)	66,7%(2)	
T° VM donante*	(n=52)*	(n=30)*		(n=61)*	(n=21)*	
≤ 48 h (n=67)	67,2%(45)	32,8%(22)	NS	76,1%(51)	23,9%(16)	NS
≥ 49 h (n=15)	46,7%(7)	53,3%(8)	0,136	66,7%(10)	33,3%(5)	
Relación P/F donante						
≤ 400 (n=23)	56,5%(13)	43,5%(10)	NS	73,9%(17)	26,1%(6)	NS
401 – 499 (n=38)	60,5%(23)	39,5%(15)		73,7%(28)	26,3%(10)	
≥ 500 (n=40)	60%(24)	40%(16)		75%(30)	25%(10)	

Tabla 4-5.- Factores de riesgo preoperatorios del donante.

(*) Sólo se incluyen los donantes en muerte cerebral

4-3-2-b.- Factores preoperatorios del receptor.

El *análisis univariante de los factores preoperatorios dependientes del receptor y la DPIcs (tabla 4-6)* mostró que el único factor asociado con una diferencia en la incidencia de DPIcs, de forma estadísticamente significativa, era la **patología de base**, mientras que el **índice de masa corporal** sólo mostró una asociación con tendencia a la significación estadística. Por otro lado, ninguno de los puntos de corte establecidos en la edad del receptor (40, 50 y 60 años) mostró presentar diferencias entre ambos grupos. El resto de los factores preoperatorios del receptor no presentaron diferencias estadísticamente significativas.

Por otro lado, en lo referente a la *presencia de DPI grado 3*, sólo el **grado de hipertensión pulmonar preoperatoria** mostró una asociación con significancia estadística (*tabla 4-6*).

Variable	No DPIcs (n= 60)	DPIcs (n=41)	p	No DPI 3 (n=75)	DPI 3 (n=26)	p
Edad receptor (media)	44,9±14	49,8±10	NS	46,5±13,8	48,1±10,3	NS
Sexo receptor						
Hombre (n=62)	59,7%(37)	40,3%(25)	NS	79%(49)	21%(13)	NS
Mujer (n=39)	59%(23)	41%(16)		66,7%(26)	33,3%(13)	0,166
Patología de base						
Obstructiva (n=43)	60,5%(26)	39,5%(17)	ES	69,8%(30)	30,2%(13)	NS
Restrictiva (n=36)	44,4%(16)	55,6%(20)	0,019	72,2%(26)	27,8%(10)	
Supurativa (n=22)	81,8%(18)	18,2%(4)		86,4%(19)	13,6%(3)	

Tabla 4-6.- Factores de riesgo preoperatorios del receptor (continúa).

Variable	No DPIcs (n= 60)	DPIcs (n=41)	p	No DPI 3 (n=75)	DPI 3 (n=26)	p
Índice masa corporal*						
Bajo (≤ 20) (n=23)	78,3%(18)	21,7%(5)	TSE 0,092	87%(20)	13%(3)	NS 0,199
Ideal (21-29) (n=71)	54,9%(38)	45,1%(32)		71,8%(51)	28,2%(20)	
Obeso (≥ 30) (n=7)	42,9%(3)	57,1%(4)		57,1%(4)	42,9%(3)	
Fracción eyección VD**						
Normal (n=67)	59,7%(40)	40,3%(27)	NS	77,6%(52)	22,4%(15)	NS
Disminuida (n=34)	58,8%(20)	41,2%(14)		67,6%(23)	32,4%(11)	
Fracción eyección VI**						
Normal (n=95)	57,9%(55)	42,1%(40)	NS	73,7%(70)	26,3%(25)	NS
Disminuida (n=6)	83,3%(5)	16,7%(1)		83,3%(5)	16,7%(1)	
VM preoperatoria						
NO (n=22)	54,5%(12)	45,5%(10)	NS	77,3%(17)	22,7%(5)	NS
O2 domicil. (n=69)	59,4%(41)	40,6%(28)		73,9%(51)	26,1%(18)	
VM pre. (n=10)	70%(7)	30%(3)		70%(7)	30%(3)	
Cirugía torácica pre.						
NO (n=91)	60,4%(55)	39,6%(36)	NS	74,7%(68)	25,3%(23)	NS
SI (n=10)	50%(5)	50%(5)		70%(7)	30%(3)	
HTP preoperatoria***						
NO (n=44)	63,6%(28)	36,4%(16)	NS	86,4%(38)	13,6%(6)	ES 0,041
Moderada (n=37)	56,8%(21)	43,2%(16)		67,6%(25)	32,4%(12)	
Grave (n=20)	55%(11)	45%(9)		60%(12)	40%(8)	

Tabla 4-6 (continuación).- Factores de riesgo preoperatorios del receptor.

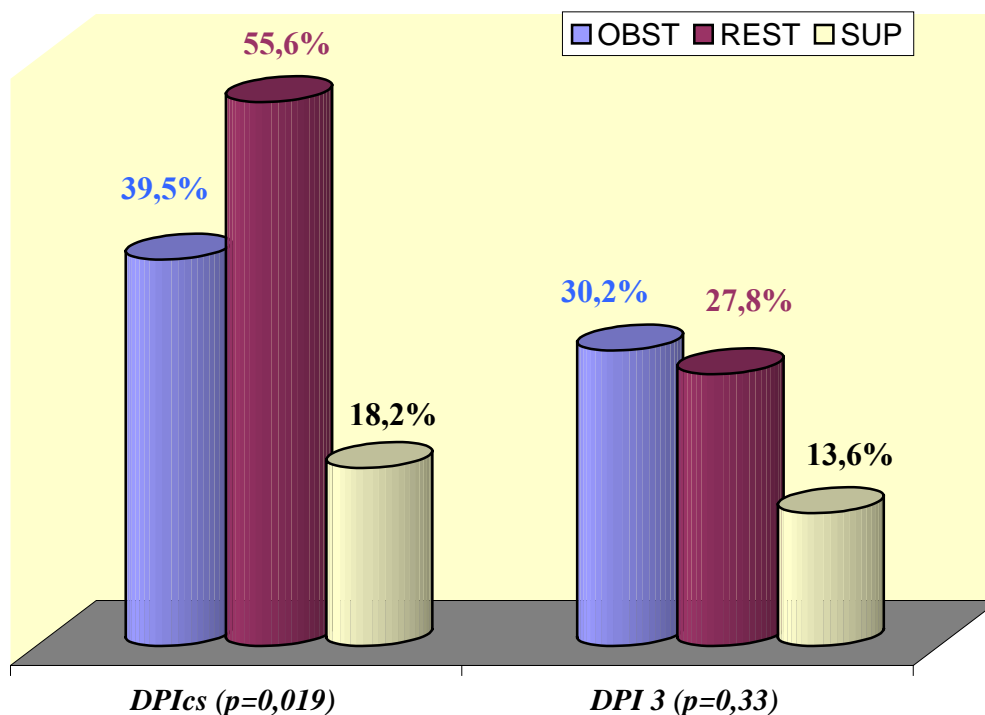
(*). Índice de masa corporal en Kg/m².

(**) Fracción de eyección de ventrículo derecho e izquierdo (normal: $\geq 50\%$; disminuida: $\leq 49\%$)

(***) Hipertensión pulmonar preoperatoria (No: PAPs ≤ 35 mmHg - Moderada: PAPs entre 36-59 mmHg - Grave: ≥ 60 mmHg).

Respecto a la influencia de la **patología de base**, la aparición de DPIcs es claramente inferior en el grupo de enfermedades supurativas y superior en el grupo de enfermedades restrictivas, ambas respecto al grupo de enfermedades obstructivas ($p = 0,019$). En el caso de la DPI grado 3, la incidencia en el grupo de enfermedades supurativas fue menor que en el grupo de enfermedades obstructivas y restrictivas, aunque estas diferencias no mostraron significación estadística ($p = 0,33$) (*figura 4-20*).

Figura 4-20.- DPIcs y DPI 3 según la patología de base.



Otro factor asociado con diferencias en la presencia de DPIcs, aunque sólo con una tendencia a la significación estadística, fue el **índice de masa corporal** (la incidencia fue menor en los pacientes con bajo peso – imc inferior a 20 Kg/m^2 -, con un 21,7%, que

en los pacientes con peso ideal – imc entre 21 y 29 Kg/m² – y los obesos – imc superior a 30 Kg/m² -, con un 45,1% y un 57,1% respectivamente).

Por otro lado, el análisis de los casos con DPI grado 3 mostró que la presencia de **hipertensión pulmonar (HTP) preoperatoria** mostró una asociación estadísticamente significativa. El grupo sin HTP preoperatoria presentó una menor incidencia (13,6%), frente a los grupos con HTP preoperatoria moderada (32,4%) y con HTP preoperatoria grave (40%), con una p=0,04.

Por último, las pruebas de función respiratoria, analizadas según la patología de base, no mostraron asociación significativa, ni con la DPIcs, ni con la DPI grado 3.

4-3-2-c.- Factores intraoperatorios.

Los principales factores intraoperatorios analizados fueron el tipo de trasplante realizado, el uso de circulación extracorpórea, el tiempo de isquemia del órgano (analizando por separado a los donantes en asistolia y a los donantes con muerte cerebral, debido a las diferencias entre ambos procedimientos) y la transfusión de concentrados de hematíes, intraoperatoria y durante las primeras 24 horas.

En los 63 trasplantes bipulmonares realizados, la incidencia de DPIcs fue del 27% (n = 17) y la de DPI grado 3 fue del 19% (n = 12), ambas significativamente inferiores a las presentadas en los trasplantes unipulmonares, con un 63,2% de DPIcs (n = 24) y un 36,8% de DPI grado 3 (n = 14) (p = 0,000 y p= 0,048, respectivamente), de tal forma que los **trasplantes unipulmonares** mostraron, en el análisis univariante, un riesgo relativo de presentar DPIcs de 2,3 (IC 95% entre 1,5 y 3,8) y, en el caso de la DPI grado 3, de 1,9 (IC 95% entre 1 y 3,7).

El uso de circulación extracorpórea (CEC) no mostró una influencia estadísticamente significativa en la aparición de DPIcs o DPI grado 3. Mientras que la incidencia de DPIcs fue del 36% en los 25 casos sometidos a CEC, frente al 42,1% en aquellos sin CEC (76 casos), la presencia de DPI grado 3 fue del 36% en ambos grupos (con o sin CEC). Según estos resultados, mientras que en el grupo con CEC todos los casos de DPIcs son del grado 3 (36%), en el grupo de pacientes no sometidos a CEC aparecen casos de DPI grado 2 y 3 (19,7% y 22,4%, respectivamente). Por otro lado, las diferencias en el tiempo medio de CEC no fue estadísticamente significativa entre los casos sin DPI grado 3 (177 ± 53 minutos, con un rango entre 86 y 265 minutos) y aquellos con DPI grado 3 ($207,4 \pm 73$ minutos, con un rango entre 80 y 298 minutos). Como ya hemos comentado, ninguno de los casos con DPI grado 2 fue sometido a CEC.

Por lo que se refiere al efecto del tiempo de isquemia del órgano en la aparición o no de la DPIcs o la DPI grado 3, hemos de señalar que, debido a las diferencias inherentes a los procesos de donación en asistolia y en muerte cerebral, el análisis debe realizarse de forma independiente en ambos grupos. En los donantes en asistolia, los resultados muestran que los tiempos de preservación estándar y, por ende, los tiempos de isquemia total, tanto en el primer injerto como en el segundo, son superiores en los pacientes con DPIcs y DPI grado 3 (con significancia estadística en el caso de DPIcs, la cual no aparece en el caso de la DPI grado 3). En los donantes en muerte cerebral, los tiempos de isquemia del primer y segundo injertos son similares en los casos con o sin DPIcs y DPI grado 3 (*tabla 4-7*).

		No DPIcs	DPIcs	DPI 3
Donantes en asistolia	T° isq. Caliente	111 ± 18 min	103 ± 14 min	114 ± 9 min
	T° preservación in situ	175,4 ± 45 min	197,5 ± 26 min	187 ± 51 min
	T° preservación estándar 1 ^{er} inj	233,8 ± 57 min	265 ± 33 min*	294 ± 65 min
	T° isq. total 1 ^{er} inj	512 ± 90 min	566 ± 58 min*	595 ± 56 min
	T° preservación estándar 2° inj	375,4 ± 72 min	456,2 ± 74 min*	412 ± 74 min
	T° isq. total 2° inj	656,4 ± 87 min	765 ± 92 min**	732 ± 98 min
Donantes en muerte cerebral	T° isquemia 1 ^{er} inj	270,4 ± 55 min	276,2 ± 64 min	280,4 ± 66 min
	T° isquemia 2° inj	401,4 ± 92 min	389,2 ± 85 min	391,8 ± 92 min

Tabla 4-7.- Tiempos de isquemia en DPIcs y DPI grado 3.

(*) $p < 0,05$ respecto No DPIcs. (**) $p = 0,074$ respecto No DPIcs

Por último, cuando analizamos el efecto de la transfusión intraoperatoria de concentrados de hematíes en la presencia de DPIcs o DPI grado 3 observamos que las diferencias existentes entre los pacientes sin transfusión y los transfundidos no son estadísticamente significativas. Por otro lado, los **pacientes que recibieron 3 ó más concentrados de hematíes** presentaron una mayor incidencia de DPIcs y DPI grado 3 que los pacientes que no fueron transfundidos o recibieron 2 ó menos concentrados de hematíes. El riesgo relativo de presentarse la DPIcs en el grupo con 3 ó más concentrados transfundidos fue de 1,6 (IC 95% entre 1 y 2,5, con tendencia a la significación estadística), mientras que el riesgo de presentarse la DPI grado 3 en dicho grupo fue de 2,4 (IC 95% entre 1,3 y 4,5, con significancia estadística) (*tabla 4-8*).

	DPIcs	p	DPI grado 3	p
No transfundidos	43,8 % (21 / 48)	NS	22,9% (11 / 48)	NS
Transfundidos	37,7 % (33 / 53)		28,3 % (15 / 53)	
≤ 2 Concentrados	36,3 % (29 / 80)	TSE	20 % (16 / 80)	ES
≥ 3 Concentrados	57,1 % (12 / 21)	p=0,083	47,6 % (10 / 21)	p=0,01

Tabla 4-8.- Transfusión intraoperatoria en DPIcs y DPI grado 3.

Si analizamos las transfusiones realizadas en las primeras 24 horas del período perioperatorio se mantiene la ausencia de asociación entre la transfusión y la presencia de disfunción (la incidencia de DPIcs, en los pacientes sin transfusión, es del 48,6% y del 35,9% en los transfundidos, mientras que la presencia de DPI grado 3 es del 24,3%, en los primeros, y del 26,6%, en los pacientes transfundidos). Si consideramos aquellos pacientes con transfusión de 3 ó más concentrados, se observa que la incidencia de DPIcs es similar en estos frente al resto (42,9% en los primeros y 39,4% en el resto). Sin embargo, la presencia de DPI grado 3 fue superior en el grupo con 3 ó más concentrados transfundidos (37,1%) que en el grupo sin transfusión o con 2 ó menos concentrados recibidos (19,7%), con tendencia a la significación estadística ($p = 0,056$).

4-3-2-d.- Factores de riesgo independientes.

Para establecer aquellos factores que, de forma independiente, presentaron un mayor riesgo de desarrollar Disfunción Primaria del Injerto clínicamente significativa y disfunción grado 3, se incluyeron en el análisis multivariante aquellas variables cuyas diferencias presentaron una $p \leq 0,2$.

De los factores incluidos en el **análisis de la DPIcs** sólo tres factores mostraron presentar un riesgo independiente, estadísticamente significativo, para el desarrollo del

cuadro: el *tipo de donación* presentó una odds ratio de 3,24 (con un intervalo de confianza del 95% entre 0,98 y 10,73 y una $p = 0,054$) en los pacientes con *donación en asistolia*; el *tipo de trasplante realizado*, donde los *trasplantes unipulmonares* presentaron una odds ratio de 5,04 (con IC 95% entre 1,56 y 16,26 y una $p = 0,007$); y la *transfusión intraoperatoria de 3 ó más concentrados de hemáties* que presentó una odds ratio de 3,86 (con IC 95% entre 1,15 y 12,96 y una $p = 0,028$).

En el desarrollo de la **Disfunción Primaria del Injerto grado 3**, tres factores presentaron un riesgo estadísticamente significativo: el *grado de hipertensión pulmonar preoperatoria*, donde los pacientes con *HTP preoperatoria moderada* (PAPs entre 36 y 59 mmHg) mostraron una odds ratio de 3,51 (IC 95% entre 1,06 y 11,66, y $p = 0,04$) y los casos con *HTP preoperatoria grave* (PAPs superior a 60 mmHg) un riesgo relativo de 5,05 (IC 95% entre 1,15 y 22,1, con $p = 0,032$), ambos respecto a los pacientes sin HTP preoperatoria (PAPs menor o igual a 35 mmHg); el *tipo de trasplante*, donde los *trasplantes unilaterales* mostraron una odds ratio de 4,69 (IC 95% entre 1,39 y 15,79, con $p = 0,013$); y, finalmente, *la transfusión intraoperatoria de 3 ó más concentrados de hemáties*, donde el riesgo asociado fue del 3,97, con un IC 95% entre 1,2 y 13,1 y una $p = 0,023$.

4-3-3.- EVOLUCIÓN DE LA DISFUNCIÓN PRIMARIA DEL INJERTO.

El *inicio del cuadro* de Disfunción Primaria del Injerto se produce fundamentalmente en el momento de la reperusión de los injertos. En el grupo de DA, el 81,8% de los casos de DPIcs (9/11) aparecen en el momento del ingreso en nuestra unidad de cuidados postoperatorios (T0) y, sólo en 2 casos (18,2 %), el inicio del cuadro se produjo entre las primeras 24 y 48 horas. En el grupo de DMC, el 83,3 % de los casos

de DPIs (25/29) se presentaron en el T0, 4 casos (13,3 %) en las primeras 24 horas y 1 caso (3,3%) entre las 24 y 48 horas, sin diferencias estadísticamente significativas con el primer grupo.

Por otro lado, el *máximo grado de disfunción* se produjo al inicio del cuadro en todos los casos del grupo de DA y en el 93,1 % de los pacientes del grupo de DMC (sólo 2 casos pasaron de DPI grado 2 a grado 3 en menos de 24 horas).

4-3-3-a.- Evolución hemodinámica.

El comportamiento hemodinámico, a lo largo del período postoperatorio analizado, presentó, en algunos de los valores recogidos, diferencias significativas entre los pacientes que presentaron Disfunción Primaria del Injerto clínicamente significativa y los que no la sufrieron (*tabla 4-9*).

	T0 (ingreso)		T1 (12 h)		T2 (24 h)		T3 (48 h)		T4 (72 h)		T5 (96 h)		T6 (120 h)	
	NO DPIcs	DPIcs	NO DPIcs	DPIcs	NO DPIcs	DPIcs	NO DPIcs	DPIcs	NO DPIcs	DPIcs	NO DPIcs	DPIcs	NO DPIcs	DPIcs
PAm (mmHg)	85,3 ± 14,4	80,5 ± 13,3	85,6 ± 13	80,8 ± 9,8	87,7 ± 12	84,1 ± 12,5	91,6 ± 14,2	86,2 ± 13	94,4 ± 15,6	88,1 ± 16,5	92,2 ± 10,7	87,6 ± 13,1	91,1 ± 9,1	85,5 ± 12,9
PVC (mmHg)	8,5 ± 2,9	9,3 ± 3,3	8,3 ± 2,7	8,8 ± 3,6	9,1 ± 2,9	9,1 ± 2,7	8,9 ± 3,1	9,7 ± 2,9	8,3 ± 3,1	9,3 ± 3,0	8,7 ± 2,6	9,9 ± 3,8	8,9 ± 2,2	10,1 ± 4,3
PAPm (mmHg)	23,9 ± 5,9 *	27,7 ± 6,2 *	22,1 ± 4,9 *	25,1 ± 5,8 *	21,8 ± 4,8 *	24,1 ± 5,9 *	21,9 ± 5,3	23,9 ± 6,5	21,6 ± 5,3 *	24,4 ± 6,6 *	20,8 ± 5,6 *	24,1 ± 6,5 *	20,0 ± 5,3 *	23,6 ± 7,3 *
PCP (mmHg)	10,0 ± 3,1	10,3 ± 2,7	10,4 ± 2,7	9,7 ± 3,5	11,4 ± 3,0 *	9,6 ± 3,2 *	11,2 ± 3,1	10,5 ± 3,4	11,4 ± 2,6	10,4 ± 3,2	11,4 ± 2,4	10,9 ± 3,2	11,1 ± 2,1	10,6 ± 3,7
IC (L/min/m ²)	3,2 ± 0,9	3,2 ± 0,8	3,2 ± 0,7	3,0 ± 0,6	3,3 ± 0,8	3,1 ± 0,7	3,6 ± 0,8	3,3 ± 0,7	3,7 ± 0,8 *	3,4 ± 0,8 *	3,7 ± 0,7 *	3,3 ± 0,8 *	3,6 ± 0,6	3,3 ± 0,6
ITBVI (ml/m ²)	795 ± 150,8	775,8 ± 108,7	809,4 ± 134,9	776,5 ± 113,8	861,8 ± 143,8	818,2 ± 143,8	928,4 ± 143,3 *	870,6 ± 141,5 *	955,6 ± 166,3 *	900,1 ± 142,1 *	972,6 ± 137,9 *	899,7 ± 147,9 *	974,8 ± 152,9 *	901,2 ± 127,1 *
CFI (1/min)	4,8 ± 1,3	4,6 ± 1,2	4,6 ± 1,0	4,5 ± 1,0	4,7 ± 1,0	4,5 ± 1,1	4,8 ± 1,1	4,5 ± 1,1	4,8 ± 1,2	4,5 ± 1,0	4,5 ± 1,0	4,3 ± 1,1	4,5 ± 0,9	4,2 ± 0,9
RVPI (din*seg/cm ⁵ /m ²)	397,9 ± 210,7	431,5 ± 219,0	345,6 ± 157,6	383,9 ± 164,4	301,3 ± 146,0	356,4 ± 150,5	274,3 ± 130,8 *	331,6 ± 148,6 *	250,5 ± 111,9 *	339,3 ± 161,7 *	239,7 ± 119,3 *	316,6 ± 144,0 *	229,4 ± 119,5 *	300,9 ± 162,3 *
RVSI (din*seg/cm ⁵ /m ²)	2071,2 ± 764,2	1873,6 ± 486,9	2074,8 ± 681,9	1880,9 ± 461,9	2008,1 ± 481,5	1874,5 ± 480,8	1973,0 ± 523,4	1835,9 ± 465,4	1970,6 ± 576,2	1890,7 ± 576,8	1946,0 ± 431,9	1897,7 ± 559,9	1947,9 ± 426,7	1856,4 ± 403,1

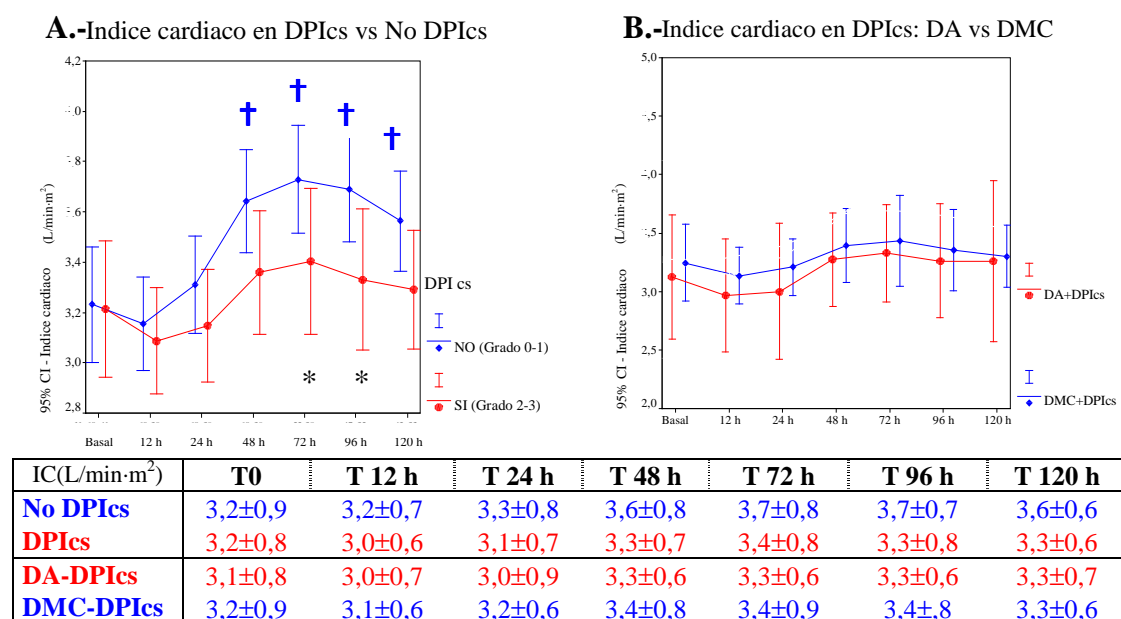
PAm (Presión arterial media); **PVC** (Presión venosa central); **PAPm** (Presión arterial pulmonar media); **PCP** (Presión capilar pulmonar); **IC** (Índice cardíaco); **ITBVI** (Índice de volumen sanguíneo intratorácico); **CFI** (Índice de función cardíaca); **IRVP** (Índice de resistencia vascular pulmonar); **IRVS** (Índice de resistencia vascular sistémica).

Tabla 4-9.- Variables hemodinámicas postoperatorias en grupos No DPIcs y DPIcs. (*) $p < 0,05$ entre No DPIcs y DPIcs

El *índice cardíaco* en los pacientes sin DPIcs aumentó de forma progresiva a lo largo del período analizado, siendo la diferencia con respecto al valor basal estadísticamente significativa a partir de las 48 horas (*figura 4-21-A*). En los pacientes con DPIcs, este aumento fue menor y no alcanzó significancia estadística. Las diferencias entre los valores de ambos grupos, si bien no se pueden considerar como clínicamente importantes, fueron estadísticamente significativas a las 72 y 96 horas (*figura 4-21-A*). Por otro lado, el análisis de los pacientes del grupo de DA con DPIcs y del grupo de DMC con DPIcs no mostró diferencias significativas (*figura 4-21-B*).

El uso de *inotrópicos* fue similar en ambos grupos. En los pacientes sin DPIcs se utilizaron inotrópicos en un 56,1% de los casos, frente al 55% en el grupo con DPIcs. La duración del uso de inotrópicos, aunque ligeramente superior en el grupo con DPIcs, no fue estadísticamente diferente entre ambos grupos (78 ± 74 horas en pacientes con DPIcs, frente a 53 ± 57 horas en pacientes sin DPIcs).

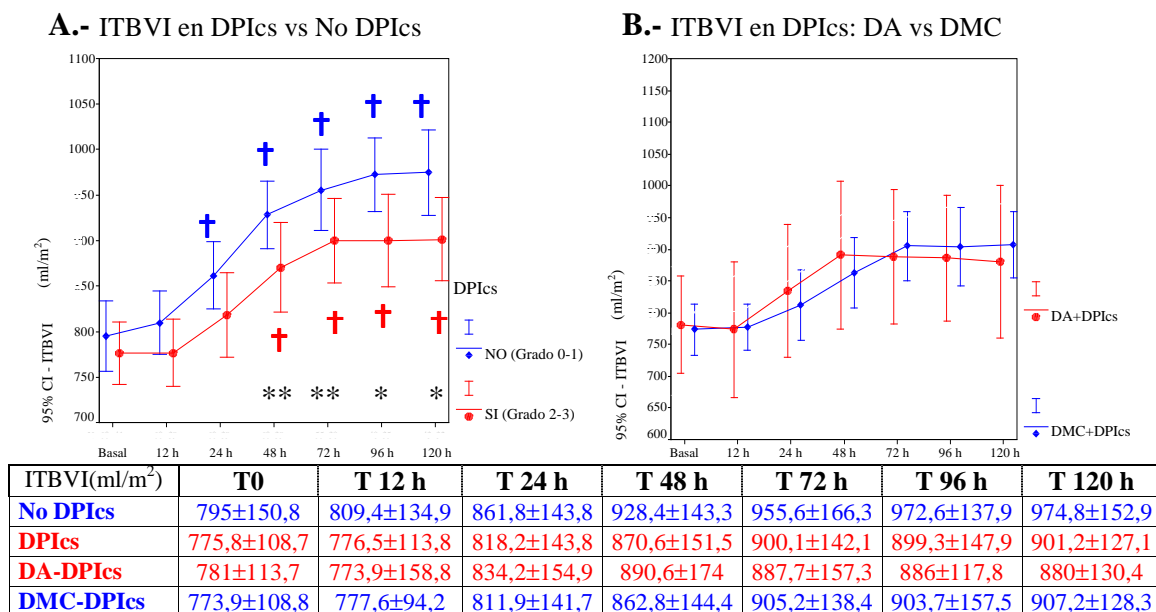
Figura 4-21.- Índice cardíaco en DPI clínicamente significativa.



(†) $p < 0,05$ respecto valor basal No DPIcs. (*) $p < 0,05$ entre No DPIcs y DPIcs

En lo referente a los *parámetros indicativos de la precarga*, los valores de *presión capilar pulmonar* en el grupo de DPIcs fueron ligeramente inferiores, aunque estas diferencias fueron clínicamente poco valorables y sólo fueron estadísticamente significativas a las 24 horas. La comparación entre los DA y DMC con DPIcs no mostró diferencias entre ambos. Por otro lado, el *índice de volumen sanguíneo intratorácico* sufrió, tanto en los pacientes sin DPIcs como en aquéllos que la presentaron, un aumento progresivo desde valores basales bajos, el cual fue significativo a partir de las 24 horas en el grupo sin DPIcs y de las 48 horas en el grupo con DPIcs. Además, los pacientes con DPIcs presentaron valores inferiores a los presentes en aquéllos sin DPIcs, con tendencia a la significación estadística en las 48 y 72 horas y estadísticamente significativos en las 96 y 120 horas (*figura 4-22-A*). Los valores obtenidos en los DA y DMC con DPIcs no presentaron diferencias entre ambos grupos (*figura 4-22-B*).

Figura 4-22.- Índice de volumen sanguíneo intratorácico en DPIcs.

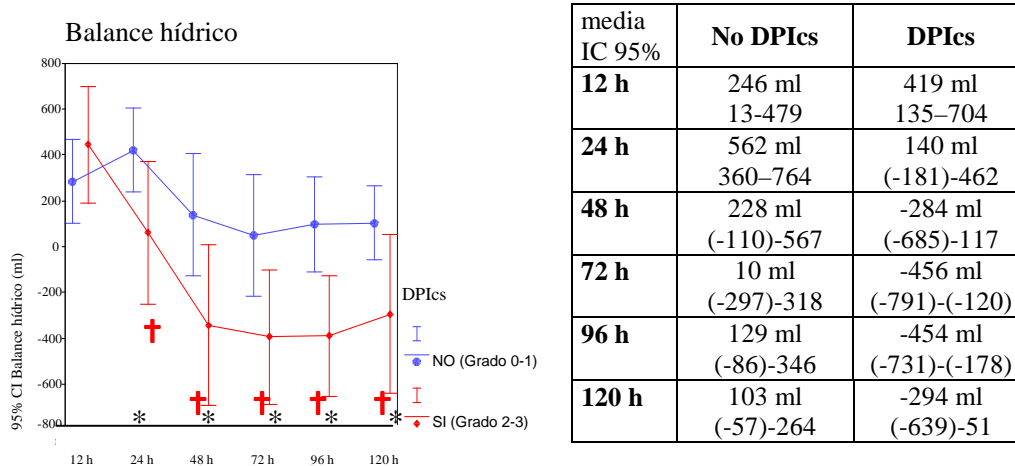


(†) $p < 0,05$ respecto valor basal.

(*) $p < 0,05$ entre No DPIcs y DPIcs. (**) $p < 0,1$ entre No DPIcs y DPIcs.

La comparación de los *balances hídricos calculados* entre los dos grupos mostró diferencias estadísticamente significativas, con balances más negativos en el grupo con DPIcs, desde las primeras 12 horas hasta el final del período de medición (*figura 4-23*). El análisis de los pacientes de los grupos de DA y DMC con DPIcs no mostró diferencias.

Figura 4-23.- Balance hídrico calculado en DPIcs.

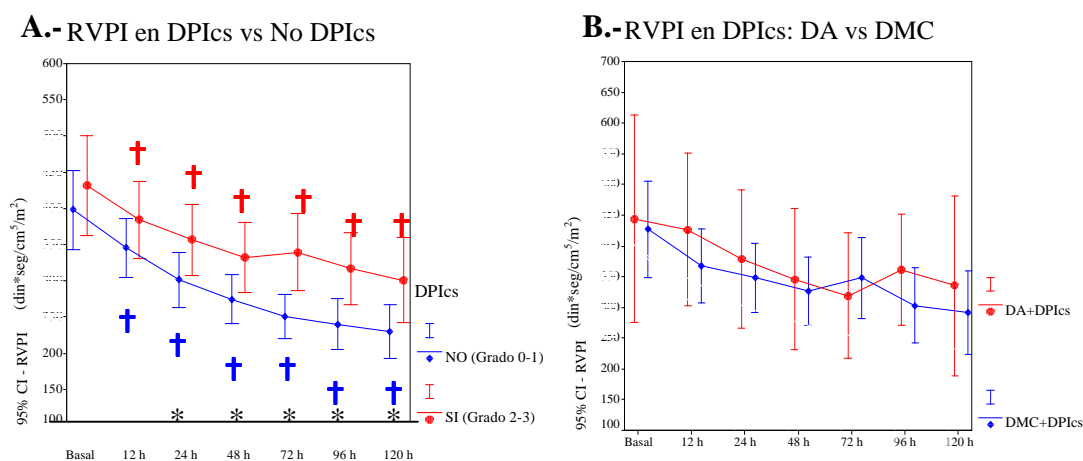


(†) $p < 0,05$ respecto valor basal en DPIcs. (*) $p < 0,05$ entre No DPIcs y DPIcs

Respecto a la *hemodinámica pulmonar*, los pacientes con DPIcs presentaron valores ligeramente superiores de *presión media en arteria pulmonar* (estadísticamente significativos en todos los momentos de medida, excepto a las 48 horas) (*tabla 4-9*). Por otro lado, los *índices de resistencias vasculares pulmonares* fueron mayores en el grupo con DPIcs que en el grupo sin ella, con significación estadística a partir de las 24 horas del postoperatorio. En ambos grupos se observa un descenso significativo de estos índices, que tienden a estabilizarse a partir de las 72 horas (*figura 4-24-A*). No se

apreciaron diferencias entre los pacientes con DA y con DMC que sufrieron la disfunción (figura 4-24-B).

Figura 4-24.- Índices de resistencias vasculares pulmonares en DPIcs.



RVPI (din*seg/cm ⁵ /m ²)	T0	T 12 h	T 24 h	T 48 h	T 72 h	T 96 h	T 120 h
No DPIcs	397,9±210,7	345,6±157,6	301,3±146	274,3±130,8	250,5±111,9	239,7±119,3	229,4±119,5
DPIcs	431,5±219	383,9±164,4	356,4±150,5	331,5±148,6	339,3±161,7	316,6±144	300,9±162,3
DA-DPIcs	444,2±251	426,5±185,1	378,1±167,6	345,8±170,9	318,5±152	361,4±107,4	335,1±158,7
DMC-DPIcs	426,9±210,6	367,2±155,9	347,9±145,7	325,9±145,9	347,8±167,5	303,3±152,4	291,3±165,2

(†) $p < 0,05$ respecto valor basal en No DPIcs y DPIcs.

(*) $p < 0,05$ entre No DPIcs y DPIcs.

La **presencia de hipertensión pulmonar** (definida por un IRVP superior a 400 $\text{din}\cdot\text{seg}/\text{cm}^5/\text{m}^2$) también fue diferente entre ambos grupos, con una mayor incidencia en los pacientes con DPIcs (51,2%, frente al 31,7% en el grupo sin DPIcs - $p < 0,05$). La resolución de este cuadro se produjo en un 87,5% de los casos con DPIcs, frente al 100% de los casos sin la misma, aunque sin significancia estadística, y el tiempo de resolución fue ligeramente superior, aunque no estadísticamente significativo, en el grupo con DPIcs (121 ± 65 horas, frente a $85,4 \pm 71$ horas en pacientes sin DPIcs). Ninguna de estas diferencias fue apreciada al comparar los pacientes de los grupos de DA y DMC

que presentaron el cuadro de DPIcs. Respecto a la administración de la *prostaglandina E1*, aunque la diferencia en el porcentaje de utilización no fue estadísticamente significativa (16,7%, en el grupo sin disfunción, frente al 24,4% en el grupo con DPIcs), la duración de su uso fue superior en el grupo con DPIcs ($147 \pm 54,8$ horas, con un rango entre 72 y 220 horas) que en el grupo sin DPIcs (86 ± 48 horas, con un rango entre 6 y 120 horas), con significancia estadística ($p = 0,017$).

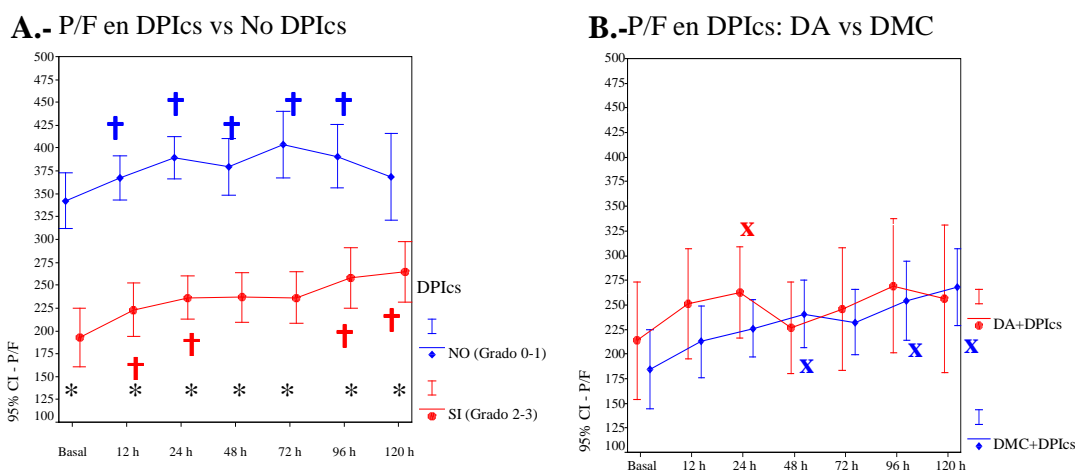
El análisis del *resto de variables hemodinámicas* (presión arterial media, presión venosa central, índice de función cardiaca e índice de resistencias vasculares sistémicas) no mostró diferencias entre los pacientes sin DPIcs y con ella y, dentro de estos últimos, entre los pacientes del grupo de DA y los del grupo de DMC (*tabla 4-9*).

Por último, la observación de *otras complicaciones hemodinámicas* mostró que, en el caso de la *fibrilación auricular*, su incidencia era superior en el grupo con DPIcs (35%, frente al 18,5% en el grupo sin DPIcs), con tendencia a la significación estadística ($p=0,066$). El momento de aparición de la arritmia no fue estadísticamente diferente en ambos grupos (en el grupo sin DPIcs se produjo a las 121 ± 87 horas y en el grupo con DPIcs a las $166,6 \pm 96$ horas) y el porcentaje de pacientes dados de alta con dicha arritmia tampoco fue estadísticamente diferente entre ambos grupos (14,3% en pacientes con DPIcs y 8,3% en pacientes sin DPIcs). En el resto de complicaciones hemodinámicas analizadas no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas con un 4,9% de síndromes de bajo gasto en el grupo con DPIcs, frente al 3,3% en el grupo sin DPIcs, y un 4,9% de fracaso ventricular derecho en los primeros, frente al 0% en los pacientes sin DPIcs.

4-3-3-b.- Análisis de la función pulmonar.

Como era de esperar, debido a la propia definición del cuadro, la *relación P/F* fue significativamente inferior en los pacientes con DPIcs a lo largo de todo el período de medición. En ambos grupos se observó un aumento progresivo de la misma. En el grupo con disfunción este aumento de la relación P/F fue más importante en las primeras 24 horas y entre las 72 y 120 horas del postoperatorio (*figura 4-25-A*). Por otro lado, los valores obtenidos durante las primeras 24 horas tras el trasplante en los pacientes con DPIcs del grupo de DA fueron ligeramente mayores que los presentes en el de DMC con DPIcs, aunque estas diferencias no fueron clínicamente muy significativas. Estas diferencias desaparecieron a partir de las 48 horas del postoperatorio (*figura 4-25-B*).

Figura 4-25.- Relación P_aO_2 / FiO_2 en DPIcs.



Relación P/F	T0	T 12 h	T 24 h	T 48 h	T 72 h	T 96 h	T 120 h
No DPIcs	342,3±116,7	367,4±96	389,6±118,3	379,6±118,3	403,9±140	391,1±125,8	368,6±161,2
DPIcs	192,5±101,9	223,2±90,9	236,3±74,5	236,9±83,2	236,1±85,9	257,82±99,4	264,4±101,3
DA-DPIcs	213,8±88,7	250,5±83,3	262,6±68,8	226,6±69,2	245,8±92,9	267,3±98,1	256,1±111,9
DMC-DPIcs	184,6±106,6	212,4±92,8	226±75,2	240,9±88,9	232,1±84,4	253,9±101,6	267,8±98,6

(†) $p < 0,05$ respecto valor basal en No DPIcs y DPIcs. (*) $p < 0,05$ entre No DPIcs y DPIcs.

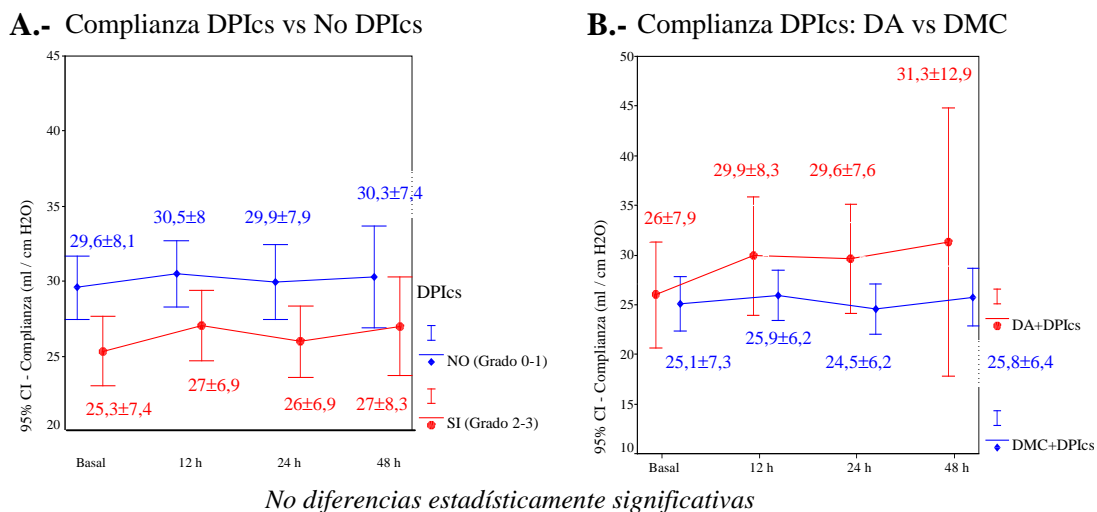
(x) $p < 0,05$ respecto valor basal en DA-DPIcs y DMC-DPIcs.

Otro aspecto valorado fue el *uso de óxido nítrico* en los casos más graves de DPI grado 3. Globalmente, el óxido nítrico fue utilizado en 10 casos (9,9% de la muestra total y 38,5% de los casos con DPI grado 3). El uso del mismo fue similar en los grupos de DA y de DMC. Dos de los 5 casos de DPI grado 3 del grupo de DA (40%) y ocho de los 21 casos en el grupo de DMC (38,1%) recibieron óxido nítrico.

En todos los casos la administración de óxido nítrico se inició en las primeras 12 horas tras la llegada a la unidad de cuidados postoperatorios (en el 85% de los casos fue en las primeras 6 horas). La duración media de su uso ($67,6 \pm 51,6$ horas, con un rango de 3-144 horas) no mostró una diferencia estadísticamente significativa entre en el grupo de DA (60 ± 16 horas, con un rango entre 48 y 72 horas) y el grupo de DMC (73 ± 59 horas, con un rango entre 3 y 144 horas).

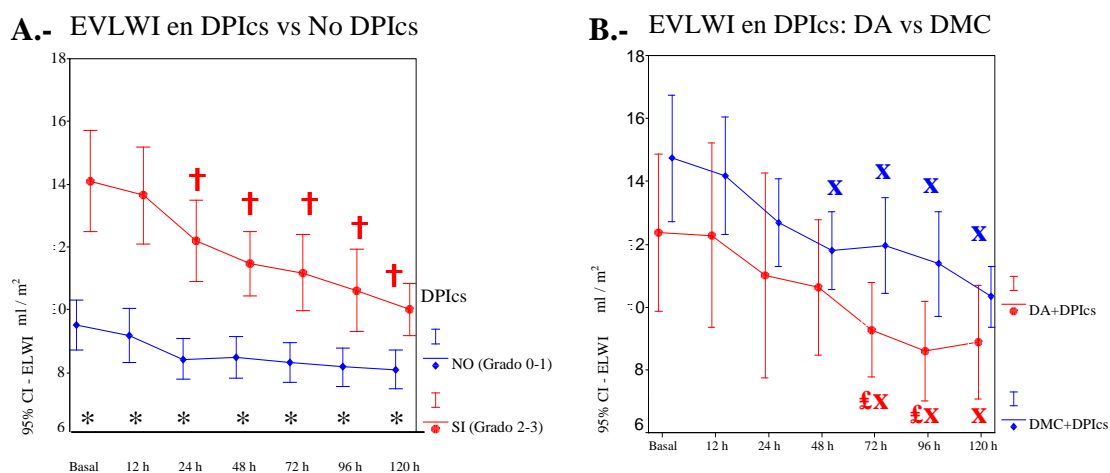
Los valores de *distensibilidad dinámica*, obtenidos en las primeras 48 horas de ventilación mecánica, no presentaron diferencias estadísticas, aunque fueron ligeramente inferiores en el grupo con disfunción (*figura 4-26-A*). Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con disfunción del grupo de DA y del grupo de DMC (*figura 4-26-B*).

Figura 4-26.- Distensibilidad dinámica en las primeras 48 horas en DPIcs.



Por último, los valores del *índice de agua extravascular pulmonar* fueron significativamente superiores en los pacientes con disfunción, con un descenso progresivo desde los valores máximos obtenidos al ingreso en la unidad de cuidados postquirúrgicos, que fue estadísticamente significativo a partir de las 24 horas (*figura 4-27-A*). La comparación, dentro de aquellos pacientes con DPIcs, entre los grupos de DA y de DMC mostró valores superiores en los casos con donación en muerte cerebral, estadísticamente significativos a las 72 y 96 horas. En ambos se observó el mismo patrón evolutivo de descenso (*figura 4-27-B*).

Figura 4-27.- Índices de agua extravascular pulmonar en DPIcs.



EVLWI (ml/m ²)	T0	T 12 h	T 24 h	T 48 h	T 72 h	T 96 h	T 120 h
No DPIcs	9,6 ± 2,9	9,3 ± 3,2	8,5 ± 2,4	8,6 ± 2,4	8,4 ± 2,2	8,2 ± 2,1	8,1 ± 2,0
DPIcs	14,1 ± 5,1	13,6 ± 4,7	12,2 ± 4,0	11,5 ± 3,2	11,2 ± 3,6	10,6 ± 3,9	10,0 ± 2,4
DA-DPIcs	12,4 ± 3,7	12,3 ± 4,4	11,0 ± 4,9	10,6 ± 3,2	9,3 ± 2,2	8,6 ± 2,2	8,9 ± 2,2
DMC-DPIcs	14,7 ± 5,4	14,2 ± 4,8	12,7 ± 3,6	11,8 ± 3,2	11,9 ± 3,8	11,4 ± 4,2	10,3 ± 2,4

(†) $p < 0,05$ respecto valor basal en DPIcs. (*) $p < 0,05$ entre No DPIcs y DPIcs

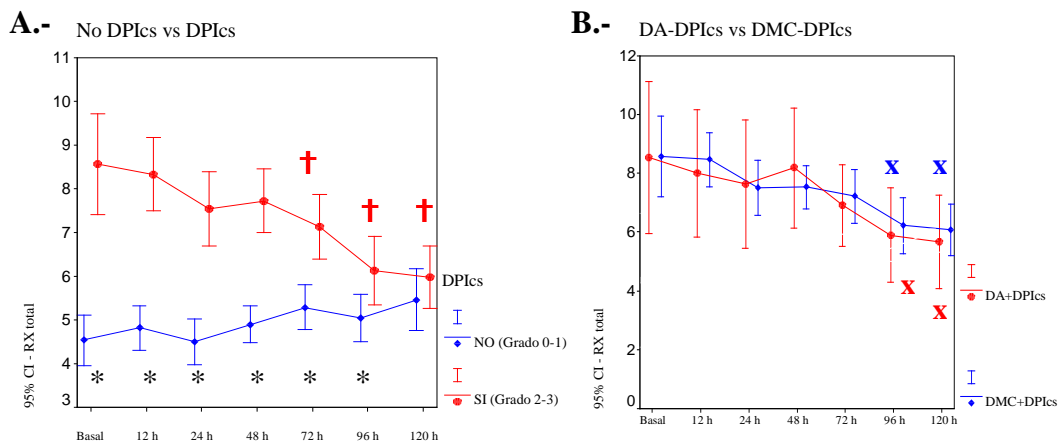
(x) $p < 0,05$ respecto valor basal en DA-DPIcs y DMC-DPIcs.

(£) $p < 0,05$ entre DA-DPIcs y DMC-DPIcs

4-3-3-c.- Evolución radiológica.

Desde un punto de vista global, la *puntuación radiológica total* en los pacientes con DPIcs fue significativamente mayor que en los pacientes sin DPIcs (dentro de los cuales se incluyen pacientes con disfunción del injerto grado 1). También se observó que, en el grupo con DPIcs, esta puntuación descendía a lo largo del tiempo, mientras que, en el grupo sin DPIcs, esta aumentaba, de forma que la diferencia con el grupo sin DPIcs dejó de ser significativa a las 120 horas del postoperatorio (*figura 4-28-A*). Las puntuaciones obtenidas en los pacientes con disfunción clínica del grupo de DA y del grupo de DMC no fueron diferentes (*figura 4-28-B*).

Figura 4-28.- Puntuación radiológica total en DPIcs.



Puntuación radiológica total	T0	T 12 h	T 24 h	T 48 h	T 72 h	T 96 h	T 120 h
No DPIcs	4,5 ± 2,2	4,8 ± 1,9	4,5 ± 2,0	4,9 ± 1,6	5,3 ± 1,9	5,0 ± 1,9	5,5 ± 2,3
DPIcs	8,6 ± 3,7	8,3 ± 2,6	7,5 ± 2,6	7,7 ± 2,2	7,1 ± 2,2	6,1 ± 2,3	6,0 ± 2,3
DA-DPIcs	8,6 ± 3,9	8,0 ± 3,2	7,6 ± 3,2	8,2 ± 3,0	6,9 ± 2,1	5,9 ± 2,2	5,7 ± 2,1
DMC-DPIcs	8,6 ± 3,7	8,5 ± 2,4	7,5 ± 2,4	7,5 ± 1,9	7,2 ± 2,3	6,2 ± 2,4	6,1 ± 2,2

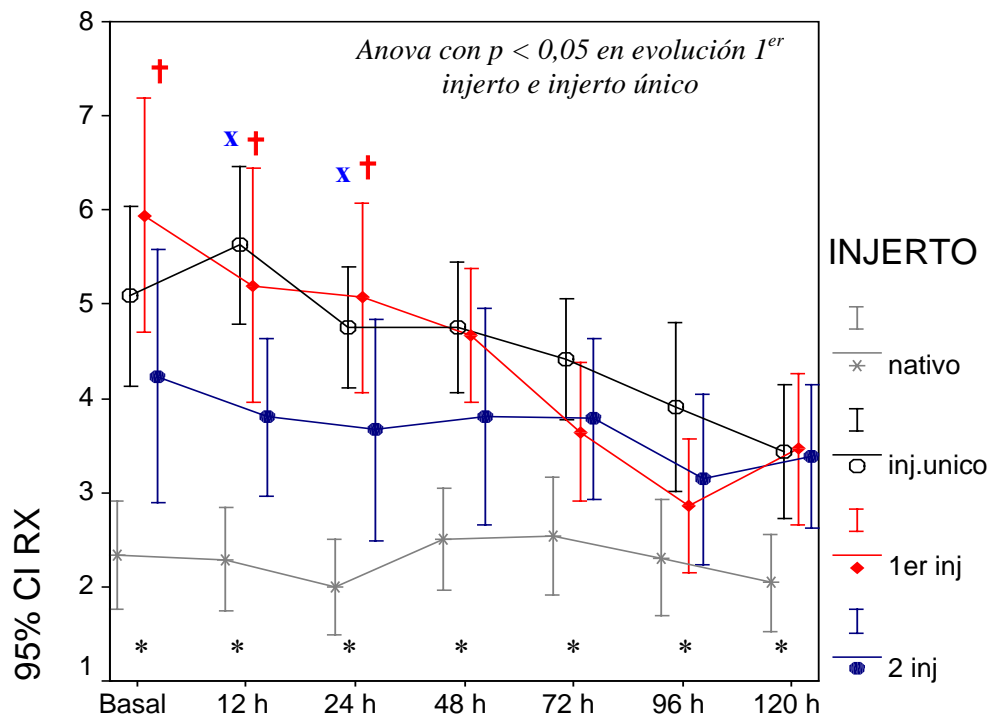
(†) $p < 0,05$ respecto valor basal en No DPIcs y DPIcs. (*) $p < 0,05$ entre No DPIcs y DPIcs.

(x) $p < 0,05$ respecto valor basal en DA-DPIcs y DMC-DPIcs.

Un análisis más exhaustivo de los **casos con disfunción clínicamente significativa**, comparando las puntuaciones otorgadas a cada uno de los pulmones (primer y segundo injertos de los trasplantes bipulmonares y pulmón nativo e injerto único de los unipulmonares) nos permitió observar varios hechos. La puntuación de los pulmones nativos era significativamente inferior, en todos los momentos de medida, a la de los diferentes injertos pulmonares. En los trasplantes bipulmonares, la puntuación obtenida por los primeros injertos fue superior a la obtenida por los segundos injertos en las primeras 48 horas (con tendencia a la significación estadística en las primeras 24 horas), igualándose a partir de las 72 horas. Por último, las puntuaciones de los injertos únicos en los trasplantes unilaterales fueron similares a las obtenidas por los primeros injertos de los bilaterales (aunque las puntuaciones de las 72 y 96 horas eran superiores en los injertos únicos, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas) (*figura 4-29*).

Por otro lado, mientras que las puntuaciones de los pulmones nativos permanecieron estables durante todo el período de evaluación, las puntuaciones otorgadas a los primeros injertos de los trasplantes bilaterales y a los injertos únicos de los unilaterales mostraron un progresivo descenso a lo largo de dicho período (ANOVA con $p < 0,05$). En la evolución de los segundos injertos, en los trasplantes bipulmonares, este descenso se produjo a las 96 horas, aunque no fue estadísticamente significativo (*figura 4-29*).

Figura 4-29.- Puntuación radiológica por injertos en DPIcs.



Punt. radiológica	T0	T 12 h	T 24 h	T 48 h	T 72 h	T 96 h	T 120 h
Nativo	2,3 ± 1,4	2,3 ± 1,3	2,0 ± 1,2	2,5 ± 1,3	2,5 ± 1,5	2,3 ± 1,4	2,0 ± 1,2
Injerto único	5,1 ± 2,2	5,6 ± 2,0	4,8 ± 1,5	4,8 ± 1,7	4,4 ± 1,5	3,9 ± 2,1	3,4 ± 1,6
1er injerto	5,9 ± 2,4	5,2 ± 2,2	5,1 ± 1,8	4,7 ± 1,3	3,6 ± 1,3	2,9 ± 1,2	3,5 ± 1,3
2º injerto	4,2 ± 2,6	3,8 ± 1,52	3,7 ± 2,1	3,8 ± 2,1	3,8 ± 1,5	3,1 ± 1,6	3,4 ± 1,3

(†) $p < 0,05$ entre 1^{er} y 2^o injertos trasplantes bipulmonares.

(x) $p < 0,05$ entre injerto único trasplante unipulmonar y 2^o injerto trasplante bipulmonar.

(*) $p < 0,05$ entre pulmón nativo y resto de injertos.

Por último, en los trasplantes bipulmonares que desarrollaron disfunción clínicamente significativa, la localización inicial del infiltrado radiológico patológico fue bilateral en el 47% de los casos, en el 41,2% de los pacientes se inició en el primer injerto y sólo en un 11,8% el infiltrado inicial apareció en el segundo injerto. Debido al escaso número de pacientes no se pudieron establecer diferencias entre el grupo de DA y el de DMC.

4-3-3-d.- Manejo de la ventilación mecánica.

Los aspectos relacionados con la ventilación mecánica fueron analizados comparando los grupos sin DPIs y con DPIs y, dentro de estos últimos, los grados 2 y 3. Dentro de cada grado de DPI no se pudieron establecer diferencias significativas en algunos parámetros entre los pacientes con donación en asistolia y en muerte cerebral, debido al escaso número de pacientes incluidos en cada uno de ellos.

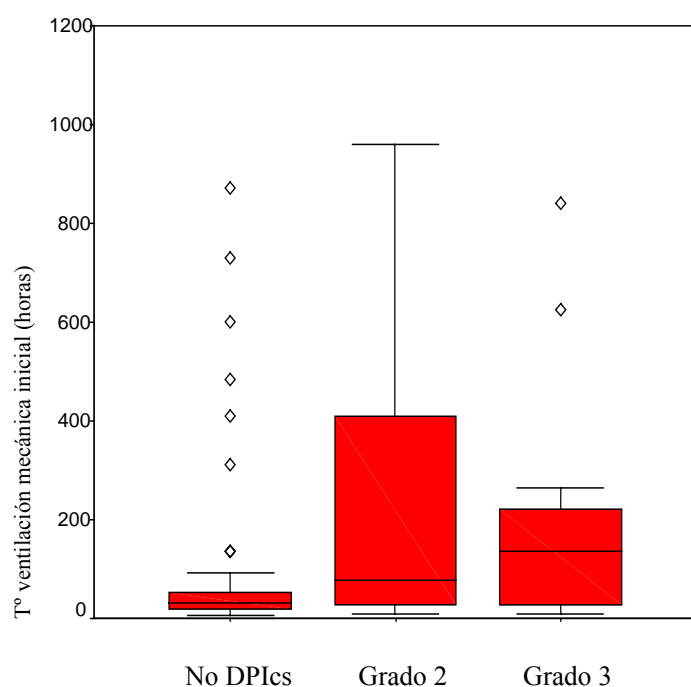
El manejo ventilatorio de los pacientes con DPIs (grado 2 y 3) presentó diferencias estadísticamente significativas con respecto al manejo de aquellos pacientes sin DPI o con DPI grado 1 (grupo sin DPIs).

Un 58,5% de los pacientes con DPIs pudieron ser *desconectados* de la ventilación mecánica en algún momento del postoperatorio, frente al 93,3% de los pacientes sin DPIs ($p < 0,001$). Además, los pacientes con DPIs presentaron un *tiempo medio de ventilación mecánica inicial* significativamente superior al presente en los pacientes del grupo sin DPIs ($p = 0,014$) (*figura 4-30*).

La comparación entre los casos con DPI grado 2 y grado 3 mostró que, mientras que en los primeros el porcentaje de pacientes desconectados era del 80%, en el grupo con DPI grado 3 sólo el 46,2% de los casos consiguieron ser desconectados con éxito de la ventilación mecánica ($p = 0,041$). El tiempo medio de ventilación mecánica inicial no mostró una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos.

Por otro lado, el análisis comparativo según el tipo de donación, dentro del grupo de DPIs, mostró un menor porcentaje de pacientes desconectados y un tiempo medio de ventilación mecánica inicial superior en el grupo de DMC, aunque estas diferencias no presentaron significancia estadística (*tabla 4-10*). Estas diferencias no fueron observadas en los pacientes sin DPIs.

Figura 4-30.- T° de ventilación mecánica inicial en DPIcs.

**Pacientes sin DPIcs ***

Media \pm DS: 92,5 \pm 179,4 h
 Rango: 7 - 870 h
 Mediana: 32 h / Percentil 75: 53 h
 IC 95%: 44,4 - 140,5 h

Pacientes con DPIcs *

Media \pm DS: 220,5 \pm 284,5 h
 Rango: 9 - 960 h
 Mediana: 103 h / Percentil 75: 312 h
 IC 95%: 100 - 340,7 h

DPI grado 2 **

Media \pm DS: 238,4 \pm 314,7 h
 Rango: 10 - 960 h
 Mediana: 77,5 h / Percentil 75: 408 h
 IC 95%: 38,5 - 438,4 h

DPI grado 3 **

Media \pm DS: 202,7 \pm 263,7 h
 Rango: 9 - 840 h
 Mediana: 135 h / Percentil 75: 220 h
 IC 95%: 35,2 - 370,2 h

(*) $p < 0,05$ entre No DPIcs y DPIcs

(**) No diferencia significativa entre grados 2 y 3

(% de pacientes con desconexión exitosa)	Media \pm DS	Rango	Mediana	IC 95%
DPIcs				
DA (73%)	108,2 \pm 131,7 h	9 - 360 h	35 h	0 - 218,4 h
DMC (53%)	276,7 \pm 325,5 h	9 - 960 h	135 h	103,2 - 450,1 h
DPI grado 2				
DA (83,3%)	112,8 \pm 141,9 h	28 - 360 h	40 h	0 - 289 h
DMC (78%)	328,4 \pm 381,6 h	10 - 960 h	100 h	0 - 681,1 h
DPI grado 3				
DA (60%)	100,7 \pm 142,6 h	9 - 265 h	28 h	0 - 455 h
DMC (43%)	236,7 \pm 292 h	9 - 840 h	140 h	12,2 - 461,2 h

Tabla 4-10.- T° de ventilación mecánica inicial en DPIcs según tipo de donación.

El porcentaje de *pacientes con desconexión exitosa en las primeras 72 horas* fue significativamente inferior en el grupo con DPIcs (45,8%, frente al 80,4% en el grupo sin DPIcs, con $p = 0,002$), sin que se apreciase una diferencia significativa entre los pacientes con DPI grado 2 y 3 (con un 50% y un 41,7% de pacientes desconectados con éxito en las primeras 72 horas, respectivamente). En el grupo de DA con DPIcs, el porcentaje de desconexión en menos de 72 horas fue del 45,5% y, en el grupo de DMC con DPIcs, fue del 30% ($p = 0,6$ - diferencia no significativa).

De los pacientes que sufrieron DPIcs, un 58,5% fueron *extubados* inicialmente, un valor significativamente inferior al presente en los pacientes sin DPIcs (93,3%). El resto de pacientes o recibieron la traqueostomía sin ser extubados o murieron con tubo oro-traqueal. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p = 0,000$). Respecto a la diferencia entre los pacientes con DPI grado 2 y 3, también fue estadísticamente significativa ($p = 0,000$), con un 80% de pacientes extubados en el grupo con DPI grado 2 y un 46,2% en el grupo de DPI grado 3. En el caso de los pacientes con DPIcs, los pacientes con donación en asistolia presentaron un mayor porcentaje de extubación que los pacientes con donación en muerte cerebral (72,7% y 53,3%, respectivamente), aunque esta diferencia no alcanzó significación estadística ($p = 0,5$).

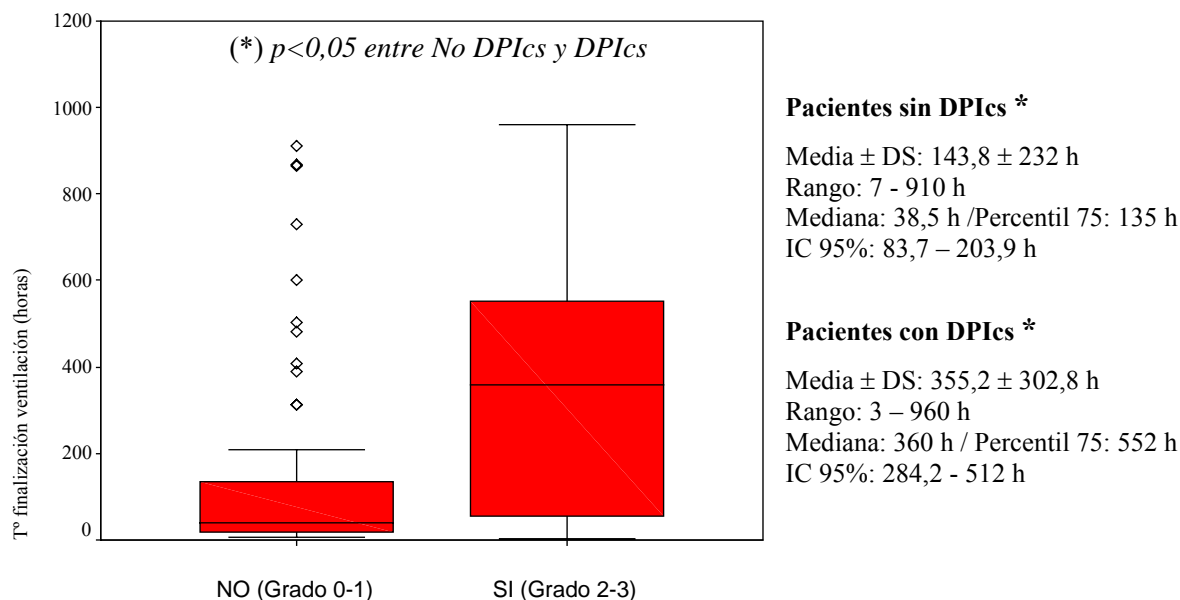
De los pacientes extubados, un 58,3% del grupo con DPIcs necesitaron *reintubación*, frente al 17,9% del grupo sin DPIcs ($p = 0,000$). También se apreció diferencia, aunque sin significancia estadística, entre los pacientes con DPI grado 2 (50% pacientes reintubados) y los de grado 3 (66,7% casos con reintubación). El análisis de la DPIcs por grupos de donación mostró que un 25% del grupo de DA precisó reintubación, frente al 75% del grupo de DMC ($p = 0,05$). Respecto al momento de la reintubación, el porcentaje de casos reintubados en menos de 48 horas fue similar en los grupos con y sin

disfunción. Finalmente, la causa principal de reintubación fue, en ambos grupos, la presencia de alguna complicación pulmonar (alrededor del 90% de los casos).

Respecto al número de pacientes que recibieron *traqueostomía*, fue claramente superior en el grupo con DPIcs (51,2%, frente al 16,7% en el grupo sin DPIcs - $p = 0,000$), sin diferencia entre el grado 2 y 3. Aunque el grupo con DA y DPIcs presentó un porcentaje inferior de pacientes traqueostomizados que el grupo con DMC y DPIcs, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. El momento de realización de la traqueostomía fue similar en los grupos sin y con DPIcs (alrededor del 6° día tras la última intubación, $6,3 \pm 2,6$ días en los primeros y $6,1 \pm 2,8$ días en el grupo con DPIcs).

El *tiempo de finalización de la ventilación mecánica* fue claramente superior en los pacientes con DPIcs ($p = 0,02$) (*figura 4-31*), sin diferencia significativa entre el grado 2 (con tiempo medio de 349 ± 325 horas, una mediana de 360 horas, un percentil 75 de 604 horas y un IC 95% entre 169 y 529 horas) y el grado 3 (con un tiempo medio de $358,7 \pm 295$ horas, una mediana de 343 horas, un percentil 75 de 552 horas y un IC 95% entre 239,2 y 478,2 horas). Dentro del grupo con DPIcs, aquellos con DA presentaron valores inferiores respecto al grupo con DMC, aunque esta diferencia no fue significativa ($p = 0,124$), con 238 ± 276 horas (mediana de 106 horas, percentil 75 de 360 horas e IC 95% entre 52,3 y 423,7 horas) en el grupo DA y $398,1 \pm 305$ horas (mediana de 393 horas, percentil 75 de 624 horas e IC 95% entre 284,2 y 512 horas) en el grupo DMC.

Figura 4-31.- T° de finalización de la ventilación mecánica en DPIcs.



El cálculo de los *días sin ventilación mecánica en los primeros 30 y 60 días (DSVM 30 y DSVM 60, respectivamente)* fueron significativamente inferiores en los pacientes con DPIcs ($p = 0,000$ en ambos casos), donde los **DSVM 30** fueron de $12,4 \pm 12$ días (mediana de 13,3 días, percentil 75 de 25,6 días e IC 95% para la media entre 8,6 y 16,1 días), frente a los $24,3 \pm 9,5$ días (mediana de 28,4 días, percentil 75 de 29,2 días e IC95% para la media entre 21,8 y 26,7 días) en el grupo sin disfunción, y los **DSVM 60** fueron de $33,7 \pm 23,2$ días (mediana de 43 días, percentil 75 de 55,6 días e IC 95% para la media entre 26,4 y 41 días), frente a los $51,7 \pm 17$ días (mediana de 58,4 días, percentil 75 de 59,2 días e IC 95% para la media entre 47,2 y 56 días), en el grupo sin DPIcs.

Dentro del grupo de DPIcs, los pacientes con DPI grado 2 presentaron un valor de DSVM 30 ligeramente superior a los casos con DPI grado 3 ($15,9 \pm 12,5$ días con mediana de 15 días, percentil 75 de 28 días e IC95% para la media entre 9 y 22,8 días, en

el grado 2, y $10,3 \pm 11,4$ días con mediana de 5,5 días, percentil 75 de 20,4 días e IC 95% para la media entre 5,7 y 14,9 días, en el grado 3, sin significancia estadística) y un valor de DSVM 60 claramente superior ($41,7 \pm 20,3$ días con mediana de 45 días, percentil 75 de 58 días e IC 95% para la media entre 30,4 y 52,9 días, en el grado 2, y $29,1 \pm 23,8$ días con mediana de 35,5 días, percentil 75 de 50,4 días e IC 95% para la media entre 19,5 y 38,8 días, en el grado 3, con tendencia a la significación estadística – $p=0,08$).

Por otro lado, mientras que, en los pacientes sin DPIcs, no se apreciaron diferencias teniendo en cuenta el tipo de donación, en los pacientes con DPIcs y DA los valores fueron significativamente superiores con respecto a los presentes en el grupo con DPIcs y DMC (*tabla 4-11*).

	DA - DPIcs	DMC - DPIcs	P
DSVM 30 (Media)	$19,9 \pm 11,3$ días	$9,6 \pm 11,1$ días	0,013
(Mediana)	25,6 días	3 días	
(Percentil 75)	28,8 días	20,5 días	
(IC95%)	12,3 – 27,4 días	5,4 – 13,7 días	
DSVM 60 (Media)	$46,5 \pm 18,9$ días	29 ± 23 días	0,03
(Mediana)	55,5 días	33 días	
(Percentil 75)	58,8 días	50,4 días	
(IC95%)	33,8 – 59,2 días	20,4 – 37,6 días	

Tabla 4-11.- DSVM 30 y DSVM 60 en pacientes con DPIcs según tipo de donación.

Por último, sólo un 65,9% de los pacientes con DPIcs fue dado de alta a planta sin ventilación mecánica (frente al 85% en el grupo sin DPIcs), mientras que un 7,3% salió de la unidad con CPAP y un 26,8% murieron con ventilación mecánica (frente al 6,7% y 8,3%, respectivamente, en el grupo sin DPIcs - $p = 0,000$). La comparación entre

los pacientes con DPI grado 2 y 3 sólo mostró diferencias en el porcentaje de pacientes con CPAP al alta (20% en el grado 2, frente a ningún caso en el grado 3) y en el número de pacientes fallecidos con ventilación (13,3% en el grado 2 y 34,6% en el grado 3) ($p = 0,02$). En el grupo de DA con DPIcs los porcentajes de pacientes al alta sin ventilación, con CPAP al alta y fallecidos con ventilación fueron del 90,9%, 0% y 9,1%, respectivamente, frente al 56,7%, 10% y 33,3%, respectivamente, en el grupo con DPIcs y DMC. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p = 0,117$).

4-3-3-e.- Resolución del cuadro de Disfunción Primaria del Injerto.

A la hora de valorar la resolución de los diferentes grados de disfunción hemos considerado dos aspectos: por un lado, el momento en el que la puntuación de los infiltrados radiológicos iniciales desciende por debajo de los valores considerados como patológicos (*tiempo de resolución radiológica*) y, por otro lado, el momento en el que la *relación PaO_2/FiO_2 supera el valor de 200*, en el grado 3, y el *momento de resolución gasométrica completa* (relación P/F superior a 300 o mantenimiento de una PaO_2 superior a 60 mmHg con cánula nasal).

En los pacientes con **DPI grado 1** se produjo la *resolución radiológica* en todos los pacientes (7 casos), en un tiempo medio de $58,3 \pm 48$ horas (rango 24-96 horas). Mientras que, en el grupo de DA (2 casos), el tiempo medio de resolución radiológica fue de 48 horas, en el grupo de DMC (5 casos), este fue de $62,4 \pm 27$ horas (rango entre 24 y 96 horas), aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

En los casos con **DPI grado 2**, la *resolución radiológica* también se produjo en todos los pacientes (15 casos), con un tiempo medio de $106,7 \pm 35,2$ horas (rango entre 48 y 160 horas). Los 6 casos en el grupo de DA y los 9 casos en el grupo de DMC

presentaron unos tiempos medios de resolución similares ($104 \pm 32,8$ horas, con un rango entre 48 y 144 horas, en los primeros, y $108,4 \pm 38,6$ horas, con un rango entre 48 y 160 horas, en los últimos). Respecto a la *resolución gasométrica completa*, esta se produjo en el 80% del total (12/15 casos), en un tiempo medio de $115,7 \pm 49,5$ horas (rango entre 24 y 192 horas). Mientras que, en el grupo de DA, la resolución completa apareció en el 100% de los casos (6 pacientes), con un tiempo medio de $111,3 \pm 55,7$ horas (rango entre 24 y 192 horas), sólo un 66,7% de los pacientes del grupo de DMC (6/9 casos) cumplieron los criterios de resolución completa, con un tiempo medio de $119,4 \pm 47,7$ horas (rango entre 24 – 168 horas). En los tres casos del grupo de DMC (33,3%) que no cumplieron los criterios, esta situación se mantuvo hasta el momento del alta de la unidad o de su muerte. En ningún caso, estas diferencias fueron estadísticamente significativas.

Finalmente, en los casos que desarrollaron una **disfunción grado 3**, la *resolución radiológica* se produjo en un 80,7% de los pacientes (21/26 casos), con un tiempo medio de $149 \pm 45,6$ horas (rango entre 72 – 288 horas), la *relación P/F alcanzó valores superiores a 200* en el 88,5% de los pacientes (23/26 casos) en un tiempo medio de $107,4 \pm 78,4$ horas (rango de 24 – 384 horas) y la *resolución gasométrica completa* se produjo en un 57,7% de los casos (15/26 casos) en un tiempo medio de $157,9 \pm 59,6$ horas (rango 72 – 288 horas). La comparación entre los pacientes con donación en asistolia y donación en muerte cerebral mostró ligeras diferencias, aunque éstas no alcanzaron significancia estadística. En lo referente a la *resolución radiológica*, mientras que, en el 100% de los pacientes con DA (5 casos), se produjo dicha resolución, en el grupo de DMC, ésta sólo apareció en el 76,2% de los pacientes (16/21 casos). Los tiempos de resolución no fueron significativamente diferentes entre ambos grupos ($144 \pm 44,9$ horas, con un rango entre 72 y 192 horas, en el grupo DA, y $150,5 \pm 47,2$ horas, con

un rango entre 96 y 288 horas, en el grupo DMC). Respecto a la resolución gasométrica, en todos los pacientes con DA (5 casos), el valor de la *relación P/F superó los 200*, en un tiempo medio de $100,8 \pm 85,5$ horas (rango entre 24 y 216 horas), mientras que un 85,7% (18/21) de los pacientes del grupo DMC presentaron valores por encima de 200 (3 casos no pasaron de dicho valor en ningún momento), en un tiempo medio de $109,2 \pm 78$ horas (rango entre 24 y 384 horas). De los pacientes que superaron dicho valor, un 80% en el grupo de DA (4/5 casos) y un 61% en el grupo de DMC (11/18 casos), consiguieron presentar los criterios de *resolución gasométrica completa*. Es decir, el 20% (1/5) de los casos con DPI grado 3, en el grupo de DA, y el 47,6% (10/21), en el grupo de DMC, no consiguieron una resolución gasométrica completa. El tiempo medio en alcanzar los criterios de resolución gasométrica completa fue de $144 \pm 67,9$ horas (rango entre 96 y 240 horas), en el grupo de DA, y $162,9 \pm 59,1$ horas (rango entre 72 y 288 horas), en el grupo de DMC.

4-3-4.- MORBILIDAD ASOCIADA A LA DISFUNCIÓN PRIMARIA DEL INJERTO.

Otro de los aspectos analizados en el grupo con Disfunción Primaria del Injerto es la asociación que pueda existir entre dicho cuadro y la presencia de otras complicaciones recogidas durante el período postoperatorio.

En lo referente a *otras complicaciones pulmonares*, se observó que el grupo con DPIcs presentó una mayor incidencia de **neumonía** (34,1%, frente al 23,3% en el grupo sin DPIcs), aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. Tampoco lo fue la diferencia encontrada en la aparición de **rechazo agudo**, donde el grupo sin disfunción presentó una mayor incidencia (51,7%) que el grupo con DPIcs (39%).

Sí se encontraron diferencias significativas en la incidencia de *sangrado grave* (24,4% en el grupo con DPIcs y 10 % en el grupo sin DPIcs, con una $p = 0,052$), en la aparición de *insuficiencia renal* (31,7% en el grupo con DPIcs y 15% en el grupo sin disfunción, con una $p = 0,046$), en la presencia de *trastornos neuromusculares* (19,5% en el grupo con DPIcs, frente al 5% en el grupo sin DPIcs, con $p = 0,022$) y, finalmente, en la presencia de *complicaciones gastrointestinales* (por un lado, la incidencia de disfunción hepática en el grupo con DPIcs fue del 14,6%, mientras que en el grupo sin disfunción no apareció dicha complicación, con una $p = 0,002$, y los dos casos de isquemia mesentérica pertenecían al grupo con DPIcs, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa).

En el resto de complicaciones analizadas (SIRS, sepsis, complicaciones neurológicas graves, etc) no se observaron diferencias entre el grupo con DPIcs y el grupo sin disfunción.

4-3-5.- MORTALIDAD ASOCIADA A LA DISFUNCIÓN PRIMARIA DEL INJERTO.

La presencia de *Disfunción Primaria del Injerto clínicamente significativa* se asoció, de forma significativa, con una mayor **mortalidad en la primera semana del postoperatorio** (9,8%, frente a ningún caso en el grupo sin DPIcs, con $p = 0,05$), en los **primeros 30 días** (26,8%, frente al 5% en el grupo sin disfunción clínicamente significativa, con $p = 0,002$) y en los **primeros 3 meses del postoperatorio** (34,1%, frente al 13,3% en el grupo sin DPIcs, con $p = 0,013$).

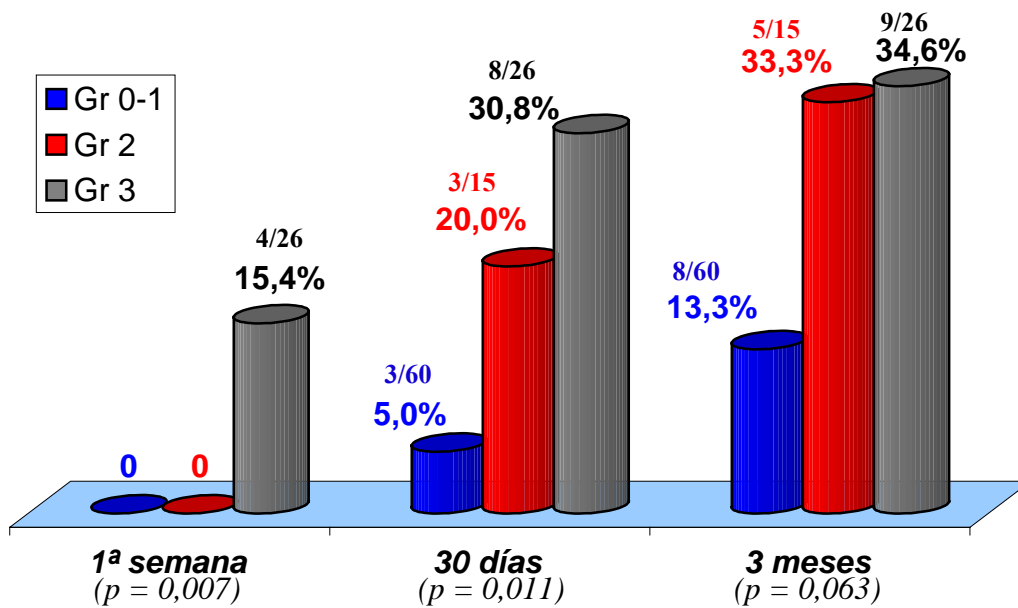
La estimación del riesgo de mortalidad en el *análisis univariante*, la cual no pudo realizarse en el caso de la mortalidad en la primera semana, mostró que la presencia

de DPIcs presentaba un aumento del riesgo de mortalidad de 5,4 (con un IC 95% entre 1,6 y 18,2 y $p=0,002$), en los primeros 30 días, y de 2,6 (con un IC 95% entre 1,2 y 5,6 y $p=0,013$), en los primeros 3 meses del postoperatorio, ambos con respecto a la ausencia de DPIcs. En el *análisis multivariante*, tal y como se verá en el **apartado 4-6**, la odds ratio de la DPIcs fue de 6,4 (IC 95% entre 1,4 y 29,7, con $p=0,017$), para la mortalidad a los 30 días, y de 2,9 (IC 95% entre 1 y 8,8, con $p=0,05$), para la mortalidad a los 3 meses.

Para realizar el *análisis de la DPI grado 2 y grado 3*, se compararon las tasas de mortalidad de cada uno de estos grupos con la mortalidad presente en el grupo que agrupaba a los pacientes sin disfunción (DPI grado 0) y a aquellos con DPI grado 1. Dicho análisis mostró que tanto la DPI grado 2 como la DPI grado 3 presentaban mayores tasas de mortalidad, excepto en la primera semana donde en el grupo con DPI grado 2 no falleció ningún paciente, al igual que en el grupo con DPI grados 0 y 1. La DPI grado 3 era la que asociaba una mayor mortalidad en los tres períodos analizados, seguida por la DPI grado 2, aunque las diferencias entre ambas prácticamente desaparecían en la mortalidad ocurrida en los tres primeros meses del postoperatorio (*figura 4-32*). La estimación del riesgo realizada en el *análisis univariante* mostró que, en el caso de la DPI grado 2, el riesgo de mortalidad a los 30 días era 4 veces superior al de los grados 0 y 1 (IC 95% entre 0,9 y 17,8, con $p=0,05$) y el de mortalidad a los 3 meses era 2,5 veces mayor (IC 95% entre 0,9 y 6,5, con $p=0,067$), este último con tendencia a la significación estadística. En el caso de la DPI grado 3, el aumento del riesgo de mortalidad a los 30 días fue del 6,1 (con IC 95% entre 1,8 y 21,3 y una $p=0,01$), mientras que el riesgo de mortalidad a los 3 meses fue del 2,6 (con IC 95% entre 1,1 y 6 y una $p=0,023$), ambos con respecto al grupo de pacientes con DPI grados 0 y 1.

El análisis multivariante (*apartado 4-6*) mostró que el riesgo de mortalidad a los 30 días de la DPI grado 2, en comparación con el grupo de DPI grados 0 y 1, era del 5,4 (IC 95% entre 1,2 y 27,8 y $p=0,04$), mientras que la DPI grado 3 presentaba un aumento de 10,1 veces (IC 95% entre 1,3 y 77,4, con $p=0,025$) en el riesgo de mortalidad a los 30 días, frente a los pacientes con DPI grados 0 y 1. Sin embargo, en el caso de la mortalidad en los primeros 3 meses del postoperatorio, el aumento del riesgo de la DPI grado 2 (odds ratio de 2,4) no resultó estadísticamente significativo ($p=0,18$), mientras que la DPI grado 3 presentó un riesgo relativo de mortalidad del 3,8 (IC 95% entre 0,9 y 16,4), con tendencia a la significación estadística ($p=0,07$), frente al grupo de DPI grado 0 y 1.

Figura 4-32.- Mortalidad total asociada a la Disfunción Primaria del Injerto.

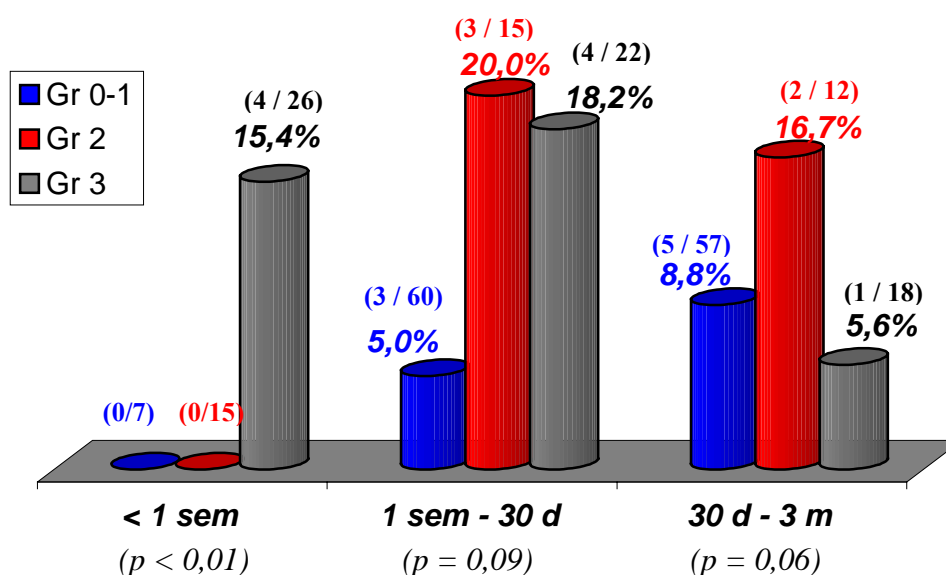


De los 20 pacientes fallecidos en la muestra, tres casos (15% de la mortalidad) fueron directamente causados por Disfunción Primaria del Injerto grado 3, lo cual supone un 2,97% (3/101 casos) de la muestra total, un 7,3% (3/41 casos) de los pacientes con

DPIcs y un 11,54% (3/26 casos) de las disfunciones grado 3. Estos tres casos murieron en la primera semana del postoperatorio.

El **análisis de la mortalidad no acumulada** mostró que, mientras que en el período postoperatorio inmediato (1ª semana) la mortalidad en el grupo de DPIcs es del 9,8% (4/41 casos), frente al 0% (0/60 casos) en el grupo sin DPIcs (con una $p = 0,05$), la diferencia de mortalidad no acumulada entre la 1ª semana y los primeros 30 días disminuye, con un 18,9% (7/37 casos) y un 5% (3/60 casos), respectivamente ($p = 0,065$), siendo prácticamente la misma en el período comprendido entre los 30 días y los 3 primeros meses del postoperatorio, con un 10% (3/30 casos) en los primeros y un 8,8% (5/57 casos) en el grupo sin DPIcs (no estadísticamente significativa). En la **figura 4-33** se reflejan las mortalidades no acumuladas de los diferentes grados de DPI.

Figura 4-33.- Mortalidad no acumulada asociada a la Disfunción Primaria del Injerto.



Por último, debido al escaso número de casos, no se pudieron establecer diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de donación, dentro de cada

uno de los tipos de disfunción, aunque los tres casos fallecidos como consecuencia directa de la DPI grado 3 pertenecieron al grupo de donación en muerte cerebral (*tabla 4-12*).

	Mortalidad 1ª sem.		Mortalidad 30 días		Mortalidad 3 meses	
	DA	DMC	DA	DMC	DA	DMC
No DPIcs (Grados 0-1)	0 % (0 / 8)	0 % (0 / 52)	12,5 % (1 / 8)	3,8 % (2 / 52)	12,5 % (1 / 8)	13,5 % (7 / 52)
DPI cs (Grados 2-3)	0 % * (0 / 11)	13,3 % * (4 / 30)	18,2 % ** (2 / 11)	30 % ** (9 / 30)	27,3 % *** (3 / 11)	36,7 % *** (11 / 30)
DPI grado 2	0 % (0 / 6)	0 % (0 / 9)	16,7 % (1 / 6)	22,2 % (2 / 9)	33 % (2 / 6)	33 % (3 / 9)
DPI grado 3	0 % (0 / 5)	19 % (4 / 21)	20 % (1 / 5)	33,3 % (7 / 21)	20 % (1 / 5)	38,1 % (8 / 21)

Tabla 4-12.- Mortalidad total asociada a la Disfunción Primaria del Injerto según el tipo de donación recibida.

(*) $p = 0,2$ para la mortalidad de la 1ª semana entre DA-DPIcs y DMC-DPIcs (NS).

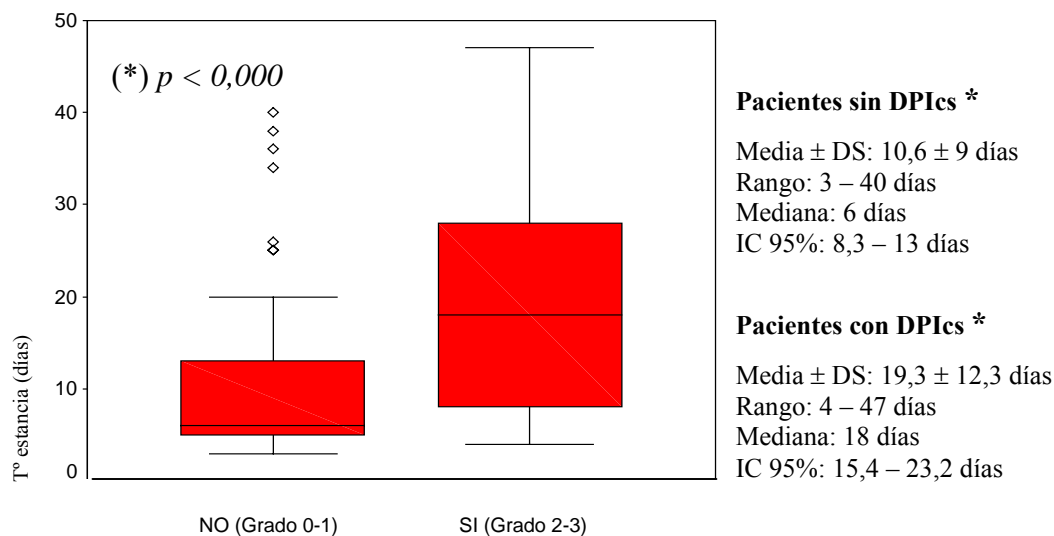
(**) $p = 0,32$ para la mortalidad a los 30 días entre DA-DPIcs y DMC-DPIcs (NS).

(***) $p = 0,7$ para la mortalidad a los 3 meses entre DA-DPIcs y DMC-DPIcs (NS).

4-3-6.- TIEMPOS DE ESTANCIA EN LA DISFUNCIÓN PRIMARIA DEL INJERTO.

El *tiempo de estancia en la unidad de cuidados postoperatorios* fue significativamente superior en los pacientes con DPIcs, aunque esta diferencia dejó de ser estadísticamente significativa al analizar los diferentes grados de disfunción (*figura 4-34*). Por otro lado, mientras que la diferencia entre los grupos de DA y DMC no fue estadísticamente significativa en los pacientes sin disfunción clínica, dentro de aquéllos que presentaron DPIcs, el tiempo de estancia en la unidad fue superior en el grupo de donación en muerte cerebral, con tendencia a la significación estadística ($p = 0,08$) (*tabla 4-13*).

Figura 4-34.- Tiempo de estancia en la unidad de cuidados postquirúrgicos en la disfunción primaria del injerto.



	Media \pm DS	Mediana	IC 95 %	Rango
Grado 0 **	9,9 \pm 8,5 días	6 días	7,6 – 12,3 días	3 – 40 días
Grado 1 **	16,1 \pm 12,2 días	12 días	4,8 – 27,4 días	6 – 38 días
Grado 2 **	18,7 \pm 12,5 días	17 días	11,8 – 25,7 días	5 – 41 días
Grado 3 **	19,6 \pm 12,3 días	18 días	14,7 – 24,6 días	4 – 47 días

(**) Diferencias no estadísticamente significativas

	Tipo donación	Media \pm DS	Mediana	IC 95%	Rango
No DPIcs (NS)	DA	15,4 \pm 13 d	8,5 d	4,4 – 26,3 d	5 – 40 d
	DMC	9,9 \pm 8,2 d	6 d	7,6 – 12,2 d	3 – 38 d
DPIcs (p = 0,08)	DA	14,6 \pm 12,2 d	10 d	6,4 – 22,8 d	5 – 45 d
	DMC	21 \pm 12 d	19 d	16,5 – 25,5 d	4 – 47 d

Tabla 4-13.- Tiempo de estancia en la unidad de cuidados postoperatorios de los pacientes con o sin DPIcs, según el tipo de donación.

En lo referente a los *tiempos de estancia hospitalaria*, no se observaron diferencias significativas entre los pacientes sin DPIcs (33,7 \pm 14,1 días) y los pacientes con DPIcs (40,2 \pm 29,7 días). Tampoco se observaron diferencias, dentro de cada uno de estos grupos, entre los casos con donación en asistolia y donación en muerte cerebral.

4-4.- OTRAS COMPLICACIONES PULMONARES.

4-4-1.- INFECCIONES PULMONARES PRECOCES.

La prevalencia global de la **colonización bacteriana** postrasplante es del 24,7% (25 /101 casos). Un 56% de los casos con colonización se resuelven, es decir, los cultivos se negativizan antes del alta de la unidad, un 28% mantienen los cultivos positivos y un 16% evolucionan a un proceso neumónico. La comparación entre los grupos de donación mostró un ligero aumento de la incidencia en el grupo de DA (31,6%, frente al 23,2% en el grupo de DMC), aunque éste no fue estadísticamente significativo. La diferencia en la evolución tampoco alcanzó significancia estadística, con un 33,3% de resolución en el grupo de DA (frente al 63,2%, en el de DMC), un 33,3% de mantenimiento de la colonización en los primeros (frente al 26,3%, en el grupo de DMC) y un 33,3% de evolución a neumonía en los DA (frente al 10,5%, en los DMC).

Mientras que ningún caso alcanzó los criterios de traqueobronquitis purulenta, la incidencia global de **neumonía precoz** fue del 27,7%, sin diferencia entre ambos grupos (26,3% en el grupo DA y 28% en el grupo DMC). El análisis univariante de los factores pre e intraoperatorios no señaló a ninguno de ellos como factor de riesgo en el desarrollo de la neumonía.

En lo referente al inicio del cuadro, la mayoría de los casos (67,9%) aparecieron en la primera semana postrasplante, sin diferencias estadísticas entre ambos grupos (un 80% de las neumonías en el grupo de DA y un 65,2% en el grupo de DMC, se iniciaron en este período).

La presencia de este cuadro provocó un aumento significativo ($p < 0,000$) del tiempo de ventilación mecánica inicial, con 248 ± 290 horas (IC 95% entre 136 y 361 horas), en los pacientes con neumonía, y 89 ± 169 horas (IC 95% entre 49 y 128 horas), en los pacientes sin neumonía, y del tiempo de finalización de la ventilación, con 472 ± 298 horas (IC 95% entre 356 y 588 horas) y 134 ± 21 horas (IC 95% entre 85 y 183 horas), respectivamente. En ninguno de estos parámetros se encontraron diferencias entre los grupos de donación.

El cálculo de los días sin ventilación mecánica en los primeros 30 y 60 días (DSVM 30 y 60) fue significativamente inferior en los pacientes con neumonía, con 11 ± 11 DSVM 30 y $35,5 \pm 19$ DSVM 60 (frente a los $23,3 \pm 10$ días y 51 ± 16 días, respectivamente, en los pacientes sin neumonía) ($p < 0,000$). Aunque, dentro del grupo de pacientes con neumonía, los casos con donación en asistolia mostraron valores ligeramente superiores de días sin ventilación mecánica ($13,6 \pm 11,6$ DSVM 30 y $42,4 \pm 13,5$ DSVM 60, frente a los $10,4 \pm 11$ días y 34 ± 20 días, respectivamente, en el grupo de DMC), estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Por otro lado, de los 28 casos de neumonía, un 78,6% (22 casos) evolucionó favorablemente con la resolución del cuadro, un caso (3,6%) presentó recidiva tras la resolución inicial y un 17,8% (5 casos) fallecieron con el proceso activo. Mientras que el 100% de los casos de neumonía en el grupo de DA (5 casos) se resolvieron favorablemente, sólo el 73,9% de los casos en el grupo de DMC (17 / 23 casos) evolucionaron de la misma forma, con un 4,3 % (1 / 23 casos) y un 21,7% (5 / 23 casos) presentando recidiva o muriendo con el proceso activo, respectivamente. Sin embargo, estas diferencias no alcanzaron significancia estadística.

El análisis de la mortalidad total asociada a la neumonía mostró que, mientras que el porcentaje de fallecidos en el grupo de pacientes con neumonía precoz durante la primera semana fue similar al de pacientes sin neumonía (3,6 % y 4,1 %, respectivamente), la mortalidad en los primeros 30 días fue superior, aunque no estadísticamente significativa ($p = 0,29$), en los pacientes con neumonía (21,4 %, frente al 11 % en los casos sin neumonía), al igual que en los tres primeros meses (39,3%, frente al 15,1 %), esta última con tendencia a la significación estadística ($p = 0,08$), lo que supone un aumento del riesgo de 2,6 (IC 95% entre 1,3 y 5,3) en el análisis univariante. Este aumento del riesgo se mantuvo en el análisis multivariante, donde la neumonía presentó una odds ratio de 2,6 (IC 95% entre 0,9 y 7,8), con tendencia a la significación estadística ($p = 0,088$), para la mortalidad en los tres primeros meses.

Dentro del grupo con neumonía, las tasas de mortalidad de los pacientes con donación en asistolia fueron ligeramente inferiores que en los pacientes con donación en muerte cerebral, aunque sin significancia estadística (0% en la primera semana, 20% en los primeros 30 días y 20% en los primeros 3 meses, dentro del grupo de DA, frente al 4,3%, 21,7% y 43,5%, respectivamente, en el grupo de DMC).

En cinco de los ocho casos fallecidos dentro del grupo con neumonía, el proceso infeccioso seguía activo en el momento de la muerte y, en cuatro de ellos, la causa directa de dicha muerte fue el propio proceso neumónico, es decir un 14,3% de los pacientes con neumonía (4 / 28 casos) fallecieron a consecuencia directa de la neumonía (3,9% de la muestra total). La comparación entre los grupos de donación no mostró diferencias estadísticamente significativas, aunque los cinco casos fallecidos con el proceso activo pertenecían al grupo de DMC.

Finalmente, el tiempo de estancia en la unidad de cuidados postoperatorios fue significativamente superior en el grupo con neumonía ($23,5 \pm 12$ días, con un IC 95% entre 18 y 28 días, frente a $10,6 \pm 8$ días, con un IC 95% entre 8 y 12,6 días, en el grupo sin neumonía con una $p < 0,000$). Sin embargo, la presencia de esta complicación no supuso un aumento del tiempo de estancia hospitalaria (42 ± 26 días en el grupo con neumonía y $40 \pm 19,8$ días en el grupo sin ella). El análisis comparativo entre los dos grupos de donación no mostró diferencias significativas, ni en los pacientes con neumonía, ni en los casos sin la misma.

4-4-2.- RECHAZO AGUDO PRECOZ.

La incidencia global de rechazo agudo precoz fue del 46,5% (47 / 101 casos), sin que existiese diferencia entre los grupos de donación (47,4%, en el grupo de DA, y 46,3%, en el grupo de DMC).

El análisis de los factores pre e intraoperatorios mostró una relación entre los siguientes factores y la presencia de rechazo agudo: la *edad del donante*, donde los casos con donantes ≤ 21 años presentaron tasas inferiores de rechazo (15,4%) que los casos con donantes entre 22 y 44 años (48,8%) y mayores de 45 años (51,1%), con tendencia a la significación estadística ($p = 0,063$); *el uso de CEC*, que asoció un menor porcentaje de rechazo agudo (28%, frente al 51,3% en los casos donde no fue utilizada la CEC, con una $p = 0,046$); y *la transfusión intraoperatoria*, ya que los pacientes no transfundidos presentaron una incidencia del 54,2%, frente al 37,7% de los pacientes transfundidos ($p = 0,098$), diferencia que aumenta si comparamos a lo pacientes no transfundidos o con una transfusión ≤ 2 concentrados con los casos con 3 ó más concentrados transfundidos (51,3% en los primeros y 23,8% en los últimos, con $p = 0,025$). Sin embargo, en el

análisis multivariante, ninguno de estos factores resultó ser un factor de riesgo independiente.

El diagnóstico de rechazo se realizó mediante biopsia transbronquial en el 98,1% de los casos, mientras que, en el 10,9% restante, el rechazo fue considerado de forma empírica (ante un empeoramiento radiológico y/o gasométrico no justificado por otra causa, se consideró rechazo agudo si el cuadro mejoraba tras el tratamiento inmunosupresor añadido). En la mayoría de los casos (89,4%), el inicio del rechazo se produjo en los primeros 30 días del postoperatorio, sin diferencia entre los grupos de donación.

Aunque la presencia de rechazo no se asoció con diferentes tiempos de ventilación mecánica inicial o final, los días sin ventilación mecánica en los primeros 30 y 60 días fueron significativamente mayores en el grupo con rechazo ($22,6 \pm 10$ DSVM 30 y 52 ± 11 DSVM 60, frente a $17,6 \pm 12$ días y $42,1 \pm 21$ días, respectivamente) ($p = 0,029$ y $p = 0,003$, respectivamente). No se apreciaron diferencias significativas entre el grupo de DA y el grupo de DMC.

La mortalidad global en el grupo con rechazo, cuya diferencia con la del grupo sin rechazo no fue estadísticamente significativa en la primera semana (0% en los primeros y 7,4% en los pacientes con rechazo), fue significativamente inferior a los 30 días (4,3% y 22,2%, respectivamente, con una $p = 0,009$) y en los primeros 3 meses de postoperatorio (10,6% y 31,5%, respectivamente, con una $p = 0,011$), con unos valores de riesgo, en el análisis univariante, de 0,19 (IC 95% entre 0,005 y 0,83) para la mortalidad en los primeros 30 días y de 0,34 (IC 95% entre 0,14 y 0,84) para la de los tres primeros meses.

La presencia del rechazo agudo no fue incluida en el análisis multivariante de la mortalidad (*apartado 4-6*), debido a que, según los datos obtenidos en el análisis univariante, previamente expuestos, esta complicación podría ser considerada como un factor protector frente a la mortalidad, lo cual no es cierto. Estos resultados se pueden explicar por el hecho de que los pacientes que sobreviven tienen mayor probabilidad de sufrir rechazo agudo que aquellos que fallecen, los cuales, en muchas ocasiones, mueren antes de que pueda desarrollarse un cuadro de rechazo agudo precoz.

En ninguno de los grupos de donación se apreciaron diferencias significativas en la mortalidad asociada a la presencia de rechazo en los diferentes períodos analizados.

Por último, la presencia de rechazo no se asoció con mayores tiempos de estancia en la unidad de cuidados postquirúrgicos y, aunque el grupo con rechazo presentó tiempos de estancia hospitalaria superiores ($40,3 \pm 23,8$ días, con IC 95% entre 33,3 y 47,3 días, frente a $33 \pm 19,7$ días, con IC 95% entre 27,6 y 38,4 días, en el grupo sin rechazo), esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

4-5.- COMPLICACIONES NO PULMONARES.

4-5-1.- SANGRADO GRAVE.

La incidencia global de sangrado grave fue del 15,8% (16 / 101 casos), sin diferencia significativa entre los grupos de donación (10,5% en los DA y 17,1% en los DMC). La principal causa de sangrado fue quirúrgica (68,8%), mientras que en el 31,2% restante se determinó que la causa del sangrado era la presencia de una alteración de la coagulación.

La mortalidad total asociada fue significativamente superior en el grupo de pacientes con sangrado grave con un 18,8% de mortalidad en la primera semana, frente al 1,2% en los pacientes sin sangrado (riesgo relativo de 15,9, con un IC 95% entre 1,8 y 142,8 y una $p= 0,001$), un 37,5% de mortalidad en los primeros 30 días, frente al 9,4%, en el grupo sin sangrado grave (riesgo relativo de 4, con un IC 95% entre 1,6 y 9,9 y una $p= 0,01$) y 43,8% de mortalidad en los primeros 3 meses, frente al 16,5%, en el grupo sin esta complicación (riesgo de 2,5, con IC 95% entre 1,2 y 5,1 y una $p= 0,04$). En el análisis multivariante, el riesgo de mortalidad asociado a esta complicación no resultó ser estadísticamente significativo, ni en los primeros 30 días, ni a los tres meses del postoperatorio.

La presencia de sangrado grave asoció un mayor tiempo de estancia en la unidad de cuidados postquirúrgicos (media de $20,7 \pm 12$ días con IC 95% entre 14 y 27 días, frente a 13 ± 10 días con IC 95% entre 10,6 y 15 días, en el grupo sin sangrado grave, con una $p = 0,01$), que no se reflejó en un mayor tiempo de estancia hospitalaria.

4-5-2.- REOPERACIÓN.

La tasa global de reoperación fue del 13,9% (14 / 101 casos), ligeramente superior en el grupo de DA (21,1% - 4/19 casos) que en el grupo de DMC (12,2% - 10/82 casos), aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

La principal causa de reoperación fue el sangrado (64,3%), sólo 1 caso (7,1%) fue reoperado por dehiscencia de la sutura y el restante 28,6% (4 casos) fue reoperado por otras causas (traqueostomía quirúrgica, isquemia intestinal, dehiscencia esternal y retirada de prótesis mamarias infectadas).

La mortalidad asociada en la primera semana del postoperatorio fue mayor en los pacientes no reoperados (4%) que en los casos reoperados (0%), aunque sin significancia estadística. Sin embargo, en el resto de períodos analizados, fue mayor en el grupo de pacientes reoperados con una mortalidad en los primeros 30 días del 28,6%, frente al 11,5% en los casos no reoperados, y una mortalidad en los primeros 3 meses del 35,7%, frente al 18,4% en el grupo sin reoperación, aunque estas diferencias tampoco fueron estadísticamente significativas.

Por último, en los pacientes reoperados, el tiempo de estancia en la unidad de cuidados postquirúrgicos fue significativamente mayor que en los casos sin reoperación (20,8 días \pm 11 días con IC 95% entre 14,6 y 27 días, en los primeros, y 13 \pm 11 días con IC 95% entre 10,7 y 15,5 días, en los últimos, con una $p = 0,01$). No se apreció diferencia en el tiempo de estancia hospitalaria.

4-5-3.- INSUFICIENCIA RENAL.

La incidencia global de insuficiencia renal fue del 21,8% (22 / 101 casos), sin diferencia significativa entre los grupos de donación (26,3% en los DA y 20,7% en los DMC). Cuatro pacientes (un 3,96% del total y un 18,2% de los casos de insuficiencia renal) necesitaron la utilización de terapia de sustitución renal (ultradiálisis), uno del grupo de DA y los tres restantes del grupo de DMC.

La mortalidad asociada en los pacientes con insuficiencia renal, que en la primera semana fue del 9,1%, frente al 2,5% en el grupo sin insuficiencia renal (diferencia no estadísticamente significativa), fue significativamente superior a los 30 días y a los tres meses (36,4% y 45,5%, respectivamente, frente al 7,6% y 13,9%, respectivamente, en los pacientes sin insuficiencia renal). En el análisis univariante estos datos supusieron un aumento del riesgo de 4,8 veces (IC 95% entre 1,9 y 12,3 y $p=0,002$) a los 30 días y de 3 veces (IC 95% entre 1,5 y 6 y $p=0,045$) en la mortalidad de los tres primeros meses. En el análisis multivariante se mantuvo el aumento del riesgo de mortalidad, con una odds ratio de 3,9 (IC 95% entre 1 y 16,2 y $p=0,045$), para la mortalidad en los primeros 30 días, y de 2,8 (IC 95% entre 0,8 y 9,6 y $p=0,097$), para la mortalidad a los tres meses.

Los pacientes con insuficiencia renal presentaron tiempos de estancia en la unidad de cuidados postoperatorios mayores que los pacientes sin el cuadro ($23,3 \pm 11$ días con IC 95% entre 18,4 y 28,2 días y $11,6 \pm 10$ días con IC 95% entre 9,4 y 13,9 días, respectivamente, con $p=0,000$), mientras que el tiempo de estancia hospitalaria no presentó una diferencia estadísticamente significativa.

4-5-4.- COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS.

La incidencia de **complicaciones neurológicas leves** (13,9% global) fue superior en el grupo de DA (26,3%, frente al 11% en el grupo de DMC), aunque sin significación estadística. En el caso de las **complicaciones neurológicas graves** (6,9% global), apenas se apreció una diferencia entre ambos grupos (5,3% en los DA y 7,3% en los DMC). Por último, la presencia de **complicaciones neuromusculares** (10,9% global) fue ligeramente superior en el grupo de DA, aunque sin significancia estadística (15,8%, frente al 9,8% en el grupo de DMC).

En ninguna de las formas de complicación neurológica se observaron diferencias en la mortalidad asociada en los diferentes períodos analizados, entre los pacientes con dichas complicaciones y los que no las presentaron.

En lo referente a los tiempos de estancia en la unidad de cuidados postquirúrgicos, sólo la presencia de complicaciones neurológicas graves y de complicaciones neuromusculares, provocaron una prolongación del tiempo de estancia en la unidad. En los primeros este tiempo de estancia se situó en $26,2 \pm 9,6$ días, con IC 95% entre 17 y 35 días, frente a los 13,3 días, con IC 95% entre 11 y 15,5%, en los pacientes sin complicaciones neurológicas graves ($p = 0,003$). En las complicaciones neuromusculares el tiempo medio fue de $27,6 \pm 12$ días, con IC 95% entre 19,3 y 36 días, frente a los 12,5 días, con IC 95% entre 10,4 y 14,6%, en el grupo sin trastorno neuromuscular ($p = 0,000$).

Finalmente, la presencia de complicaciones neurológicas leves no asoció un mayor tiempo de estancia hospitalaria. Los pacientes con complicaciones graves presentaron tiempos de estancia hospitalaria superiores, aunque la diferencia no fue

estadísticamente significativa ($50 \pm 33,3$ días, frente a $35,4 \pm 20,7$ días en el grupo sin alteraciones neurológicas graves), mientras que los casos con complicaciones neuromusculares sí presentaron tiempos significativamente superiores ($61 \pm 33,4$ días, con IC 95% entre 19,2 y 83,6 días, frente a los $33,4 \pm 18,1$ días, con IC 95% entre 29,5 y 37,1 días, en los pacientes sin alteraciones neuromusculares, con una $p = 0,002$).

4-5-5.- COMPLICACIONES DIGESTIVAS.

Dentro de este grupo de complicaciones hemos analizado fundamentalmente aquéllas con mayor repercusión en el postoperatorio, tales como la presencia de disfunción hepática (colestasis o insuficiencia hepática), íleo paralítico e isquemia intestinal.

La **disfunción hepática** apareció en un 5,9% de la muestra total (6 / 101 casos), sin diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos: 3 casos en el grupo de DA (15,8%) y 3 casos en el grupo de DMC (3,7%). El cuadro de **íleo paralítico** se presentó en 10 ocasiones (9,9% de la muestra total), tres de los cuales fueron DA (15,8%) y los siete restantes del grupo de DMC (8,5%), sin que esta diferencia fuese estadísticamente significativa. Por último, la **isquemia intestinal** apareció en dos casos (2%), uno del grupo de DA (5,3%) y otro del grupo de DMC (1,2%), sin significancia estadística.

La presencia de alteración hepática o íleo paralítico no modificaron de forma significativa la mortalidad asociada, mientras que los dos casos de isquemia intestinal fallecieron (mortalidad del 100%).

Por otro lado, tanto en el grupo con alteración hepática, como en el grupo con íleo paralítico, los tiempos de estancia en la unidad de cuidados postquirúrgicos fueron

significativamente mayores ($p < 0,002$). En los primeros, el tiempo medio fue de $31,5 \pm 8,5$ días, con un IC 95% entre 22,6 y 40,4 días, frente a los $13 \pm 10,5$ días, con un IC 95% entre 10,9 y 15,2 días, en el grupo sin alteración hepática. En los segundos, el tiempo medio fue de $24,1 \pm 12,6$ días (IC 95% entre 16,9 y 31,4 días), frente a $12,6 \pm 10$ días (IC 95% entre 10,3 y 15 días) en el grupo sin íleo paralítico. Los dos casos de isquemia intestinal fallecieron a los 17 y 21 días del postoperatorio. En ninguno de los casos, la presencia de estas complicaciones se asoció con mayores tiempos de estancia hospitalaria.

4-5-6.- SIRS Y SEPSIS GRAVE.

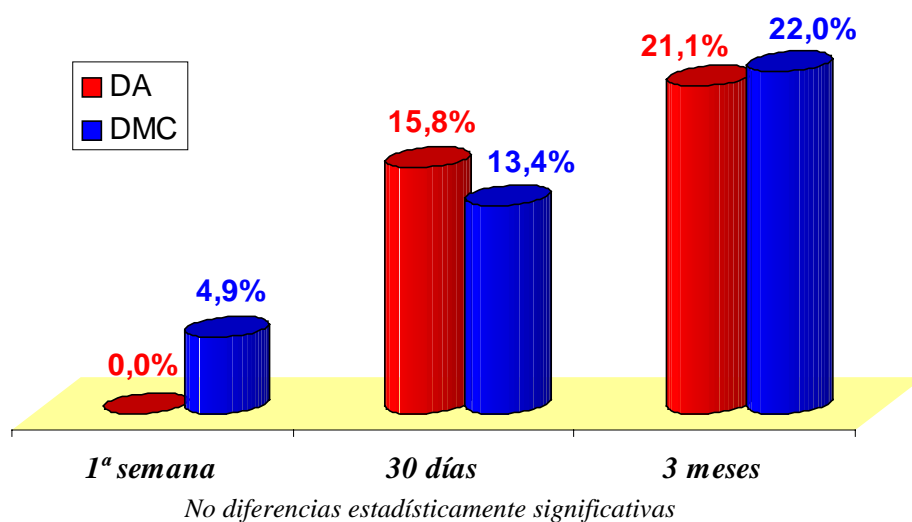
La aparición del **síndrome de respuesta inflamatoria sistémica** fue del 3%, todos ellos pertenecientes al grupo de DMC (diferencia no estadísticamente significativa). Dos de ellos aparecieron al ingreso en la unidad de cuidados postquirúrgicos y el caso restante apareció en las primeras 24 horas del postoperatorio. Todos ellos se resolvieron favorablemente en un período entre 48 y 72 horas, sin que se alterase ni la mortalidad ni el tiempo de estancia.

La presencia de **sepsis grave** se produjo en cuatro casos (4%), todos pertenecientes al grupo de DMC (esta diferencia tampoco fue estadísticamente significativa). Mientras que uno de ellos apareció al tercer día del postoperatorio, los otros tres se produjeron entre los días 20 y 30 del postoperatorio. En los cuatro casos el cuadro evolucionó a shock séptico y, mientras que uno de ellos se resolvió favorablemente, tras 13 días de evolución, el resto fallecieron en un período entre 2 y 6 días desde el inicio del cuadro. Debido al escaso número de pacientes, no se pudieron establecer diferencias estadísticamente significativas.

4-6.- MORTALIDAD TOTAL.

La **mortalidad total** de la muestra global fue del 4% en la primera semana del postoperatorio, del 13,9% a los 30 días y del 21,8% a los tres meses. Las diferencias entre los grupos de DA y DMC no fueron estadísticamente significativas (*figura 4-35*).

Figura 4-35.- Mortalidad total en DA y DMC.



El *análisis univariante de los factores pre e intraoperatorios*, que no pudo realizarse con la mortalidad en la primera semana del postoperatorio debido al escaso número de fallecidos, reflejó que, en la *mortalidad de los 30 primeros días*, sólo el *uso de CEC* mostró una relación estadísticamente significativa, mientras que la presencia de una *baja fracción de eyección de ventrículo derecho y/o de hipertensión pulmonar preoperatoria* mostraron una relación con tendencia a la significación. (*tabla 4-14*).

El resto de los factores preoperatorios, tanto del donante como del receptor, e intraoperatorios no mostraron influir significativamente en la mortalidad analizada. Por

su importancia clínica haremos una mención especial a los resultados obtenidos en el análisis del tipo de trasplante y del tiempo de isquemia.

En el caso del tipo de trasplante utilizado, nuestra serie mostró una mortalidad en los primeros 30 días del 17,5% en los trasplantes bipulmonares y del 7,9% en los unipulmonares, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0,18$), y una mortalidad en los primeros 3 meses del 23,8% y del 15,8%, en los trasplantes bilaterales y unilaterales respectivamente, también sin significancia estadística ($p = 0,34$).

El análisis de los tiempos de isquemia presentó varias dificultades. En primer lugar, debido a las diferencias inherentes a los procesos de donación (aquellos injertos con donación en asistolia presentaban tiempos de isquemia claramente superiores a los obtenidos de donantes en muerte cerebral), no pudieron analizarse de forma conjunta los tiempos de isquemia de todos los pacientes, ya que, de hacerlo, se hubiese podido producir un acoplamiento matemático entre la influencia en la mortalidad del tiempo de isquemia y el tipo de donación. Por ello, el análisis de la influencia del tiempo de isquemia en la mortalidad se realizó de forma independiente en el grupo de donación en asistolia y el grupo de donación en muerte cerebral. La segunda dificultad para el análisis es la imposibilidad de equiparar los tiempos de isquemia de los injertos únicos, en los trasplantes unipulmonares, o los primeros injertos, en los trasplantes bipulmonares, con los segundos injertos implantados en los trasplantes bilaterales. Por lo cual, el análisis se ha realizado separando, por un lado, los injertos únicos y los primeros injertos de los trasplantes bipulmonares y, por otro lado, los segundos injertos de los trasplantes bilaterales. No se presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes fallecidos y los supervivientes, ni en el grupo de DA, ni en el de DMC.

Las únicas complicaciones postoperatorias que mostraron, en el análisis univariante, una asociación estadísticamente significativa con la mortalidad en los primeros 30 días fueron la *Disfunción Primaria del Injerto*, el *sangrado grave* y la *insuficiencia renal* (tabla 4-14).

VARIABLE	Análisis Univariante			Análisis Multivariante	
	% exitus	Riesgo (IC 95%)	p	Odds Ratio (IC 95%)	p
Fracción de eyección VD					
Normal (> 50%)	9 %				
Disminuida (< 50%)	23,5%	2,6 (1 – 6,9)	0,09	NS	
HTP Preoperatoria					
No (PAPs ≤ 35 mmHg)	6,8 %				
Moderada (PAPs 36-59 mmHg)*	10,8 %		NS		
Grave (PAPs ≥ 60 mmHg)*	35 %	5,1 (1,5 – 17,8)	0,01	5,8 (1 – 32,9)	0,045
Uso CEC					
NO	9,2 %				
SI	28 %	3 (1,2 – 7,8)	0,043	NS	
DPI clínicamente significativa[£]					
NO	5 %				
SI	26,8 %	5,4 (1,6 – 18,2)	0,002	6,4 (1,4 – 29,7)	0,017
Disfunción Primaria del Injerto[£]					
Grados 0 – 1	5 %				
Grado 2^Ψ	20 %	4 (0,9 – 17,8)	0,05	5,4 (1 – 27,8)	0,043
Grado 3^Ψ	30,8 %	6,1 (1,8 – 21,3)	0,01	10,1 (1,3 – 77,4)	0,025
Sangrado grave					
NO	9,4 %				
SI	37,5 %	4 (1,6 – 9,9)	0,01	NS	
Insuficiencia Renal					
NO	7,6 %				
SI	36,4 %	4,8 (1,9 – 12,3)	0,002	3,9 (1 – 16,2)	0,045

Tabla 4-14.- Análisis uni y multivariante de la mortalidad en los primeros 30 días.

(*) Respecto a la ausencia de HTP preoperatoria. (£) Analizados de forma independiente.

(Ψ) Respecto a los Grados 0 y 1.

En el *análisis multivariante de la mortalidad en los primeros 30 días* del postoperatorio (*tabla 4-14*) se incluyeron tanto los factores pre e intraoperatorios como las complicaciones postoperatorias que mostraron una asociación con dicha mortalidad con una $p \leq 0,2$. La DPI fue analizada de dos formas. En la primera se consideró la presencia o no de Disfunción Primaria del Injerto clínicamente significativa y, en la segunda, se analizaron los grupos de DPI grado 2 y grado 3, junto con un grupo en el que se incluyeron aquellos pacientes sin disfunción (DPI grado 0) y aquellos con DPI grado 1. Por otro lado, la presencia de rechazo agudo precoz no fue incluida en el análisis multivariante por las causas expuestas en el *apartado 4-4-2*.

El resultado de dicho análisis multivariante mostró que, de los factores pre e intraoperatorios, sólo la presencia de **hipertensión pulmonar preoperatoria grave** resultó ser un factor de riesgo independiente para la mortalidad en los primeros 30 días del postoperatorio, con una odds ratio de 5,8, mientras que, de las complicaciones postoperatorias, sólo la **Disfunción Primaria del Injerto** (la DPIcs presentó un aumento del riesgo de mortalidad de 6,4 veces y, en el análisis de los grados 2 y 3, los valores de la odds ratio fueron de 5,4 y 10,1, respectivamente) y la **insuficiencia renal** (con un riesgo relativo de 3,9) mostraron aumentar de forma significativa el riesgo de mortalidad en esos primeros 30 días del postoperatorio.

En el *análisis de la mortalidad total en los tres primeros meses del postoperatorio*, sólo la presencia de *hipertensión pulmonar preoperatoria* mostró tener relación con la misma (la mortalidad a los 3 meses fue del 18,2% en el grupo sin HTP preoperatoria, del 13,5% en los casos con HTP preoperatoria moderada y del 40% en el grupo con HTP preoperatoria grave), aunque con tendencia a la significación estadística ($p = 0,054$), mientras que ninguna de las restantes variables presentó diferencias

significativas (*tabla 4-15*). Por otra parte, las complicaciones postoperatorias que mostraron una asociación estadísticamente significativa con la mortalidad en dicho período fueron: *la Disfunción Primaria del Injerto, la neumonía, el sangrado grave y la insuficiencia renal (tabla 4-15)*.

El análisis multivariante de la mortalidad en los tres primeros meses, el cual incluyó a los factores y complicaciones nombrados anteriormente, se realizó de la misma forma que en el caso de la mortalidad en los primeros 30 días (*tabla 4-15*).

VARIABLE	Análisis Univariante			Análisis Multivariante	
	% exitus	Riesgo (IC 95%)	p	Odds Ratio (IC 95%)	p
HTP Preoperatoria					
No (PAPs ≤ 35 mmHg)	20,5 %				
Moderada (PAPs 36-59 mmHg)*	13,5 %		NS		
Grave (PAPs ≥ 60 mmHg)*	40 %	1,9 (0,8 – 4,3)	0,054	NS	
DPI clínicamente significativa £					
NO	13,3 %				
SI	34,1 %	2,6 (1,2 – 5,6)	0,013	2,9 (1 – 8,8)	0,05
Disfunción Primaria del Injerto £					
Grados 0 – 1	13,3 %				
Grado 2 Ψ	33,3 %	2,5 (0,9 – 6,5)	0,067	NS	
Grado 3 Ψ	34,6 %	2,6 (1,1 – 6)	0,023	3,8 (0,9 – 16,4)	0,068
Neumonía					
NO	15,1 %				
SI	39,3 %	2,6 (1,3 – 5,3)	0,08	2,6 (0,9 – 7,8)	0,088
Sangrado grave					
NO	16,5 %				
SI	43,8 %	2,5 (1,2 – 5,1)	0,04	NS	
Insuficiencia Renal					
NO	13,9%				
SI	45,5 %	3 (1,5 – 6)	0,045	2,8 (0,8 – 9,6)	0,097

Tabla 4-15.- Análisis uni y multivariante de la mortalidad en los primeros 3 meses.

(*) Respecto a la ausencia de HTP preoperatoria. (£) Analizados de forma independiente.

(Ψ) Respecto a los Grados 0 y 1.

Los resultados de la *tabla 4-15* muestran que ningún factor pre o intraoperatorio ha mostrado ser un factor de riesgo independiente para la mortalidad en los primeros 3 meses del postoperatorio y que, de las complicaciones postoperatorias, sólo la **Disfunción Primaria del Injerto**, la **neumonía** (con una odds ratio de 2,6) y la **insuficiencia renal** (con un riesgo relativo de 2,8) presentaron un aumento significativo del riesgo de mortalidad en este período, aunque sólo la DPIcs mostró un resultado estadísticamente significativo, mientras que el resto fue con tendencia a la significación estadística.

En el caso de la **Disfunción Primaria del Injerto** los resultados son variables según el modo de analizarla. Por un lado, cuando se analiza la influencia de la *Disfunción Primaria del Injerto clínicamente significativa*, el riesgo de mortalidad aumenta 2,9 veces, de forma estadísticamente significativa. Sin embargo, cuando se analiza la DPI grado 2 y 3, en comparación con el grupo de DPI grados 0 y 1, el aumento del riesgo de mortalidad de la *DPI grado 2* no resultó ser estadísticamente significativo (el valor de la odds ratio fue de 2,4, aunque con una $p = 0,18$) y la *DPI grado 3* presentó un aumento del riesgo de 3,8 veces, con tendencia a la significación estadística.

La observación de las **causas de las muertes** (*tabla 4-16*) reflejó que, en la primera semana del postoperatorio, tres de los cuatro fallecimientos (un 75%) fueron debidos a una causa pulmonar (en todos los casos la responsable fue una Disfunción Primaria del Injerto de grado 3), mientras que un caso (25%) falleció por una causa no pulmonar.

En el período comprendido entre la primera semana y los 30 primeros días del postoperatorio, el 30% de las muertes (3 / 10 casos) se debieron a causa pulmonar, siendo la neumonía la responsable de dos de esas muertes (66,7%) y el SDRA responsable de la

otra (33,3%). El 70% restante (7/10 casos) murió a causa de complicaciones no pulmonares.

Por último, entre los 30 días y los 3 meses del postoperatorio, las complicaciones pulmonares fueron directamente responsables del 87,5% de las muertes (7 / 8 casos). El 12,5% restante falleció a consecuencia de complicaciones no pulmonares. Las dos causas más frecuentes de muerte en este período fueron el SDRA (50% - 4 / 8 casos) y la neumonía (37,5% - 3 / 8 casos).

Debido al tamaño de la muestra no se pudieron encontrar diferencias estadísticamente significativas, ni en la mortalidad no acumulada de los diferentes períodos, ni en las causas de la muerte, entre el grupo con donación en asistolia y el grupo con donación en muerte cerebral.

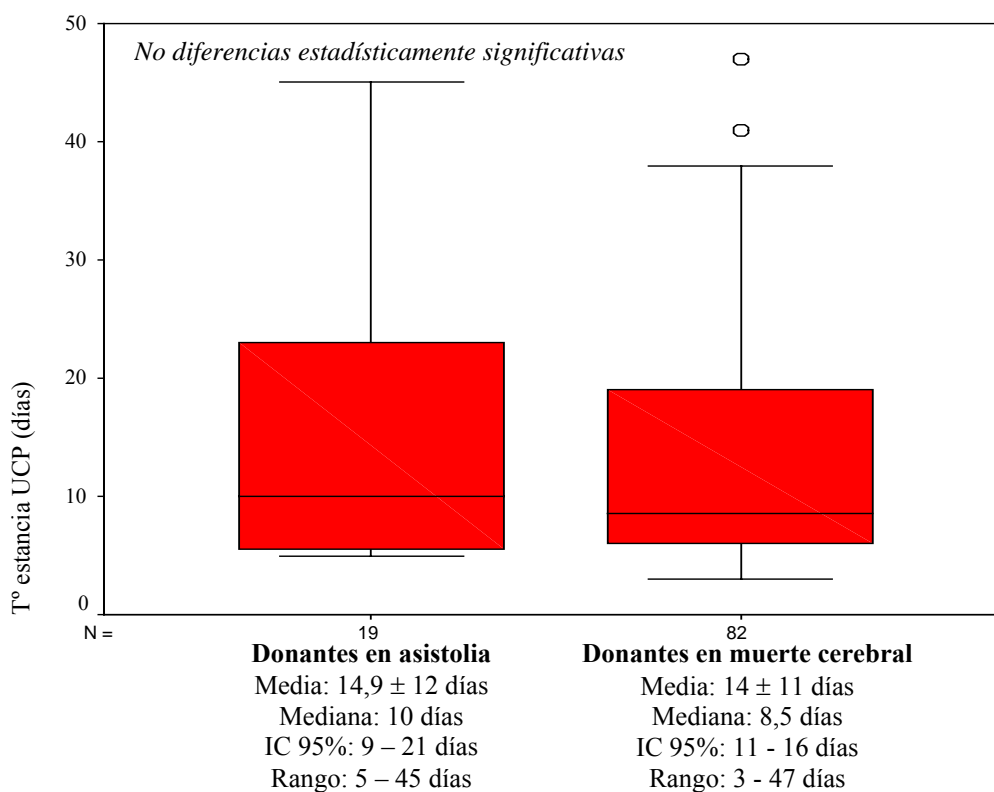
Período	Nº fallecido	Grupo DA	Grupo DMC
1ª semana	Caso 1		PULMONAR (DPI grado 3)
	Caso 2		PULMONAR (DPI grado 3)
	Caso 3		PULMONAR (DPI grado 3)
	Caso 4		Sepsis
1ª Semana 30 días	Caso 5	Sangrado grave	
	Caso 6	Isquemia intestinal	
	Caso 7	Embolia gaseosa	
	Caso 8		PULMONAR (SDRA)
	Caso 9		PULMONAR (Neumonía)
	Caso 10		Parada cardíaca
	Caso 11		Embolia gaseosa
	Caso 12		Sepsis
	Caso 13		PULMONAR (Neumonía)
	Caso 14		Isquemia intestinal
30 días 3 meses	Caso 15	PULMONAR (SDRA)	
	Caso 16		Sepsis
	Caso 17		PULMONAR (SDRA)
	Caso 18		PULMONAR (Neumonía)
	Caso 19		PULMONAR (SDRA)
	Caso 20		PULMONAR (SDRA)
	Caso 21		PULMONAR (Neumonía)
	Caso 22		PULMONAR (Neumonía)

Tabla 4-16.- Causas fundamentales de fallecimiento.

4-7.- TIEMPOS DE ESTANCIA.

El *tiempo medio de estancia de la muestra total en la unidad de cuidados postoperatorios (UCP)* fue de $14,2 \pm 11$ días, con un IC 95% entre 12 y 17 días (mediana de 9 días). No se apreció ninguna diferencia entre los grupos de donación (*figura 4-36*).

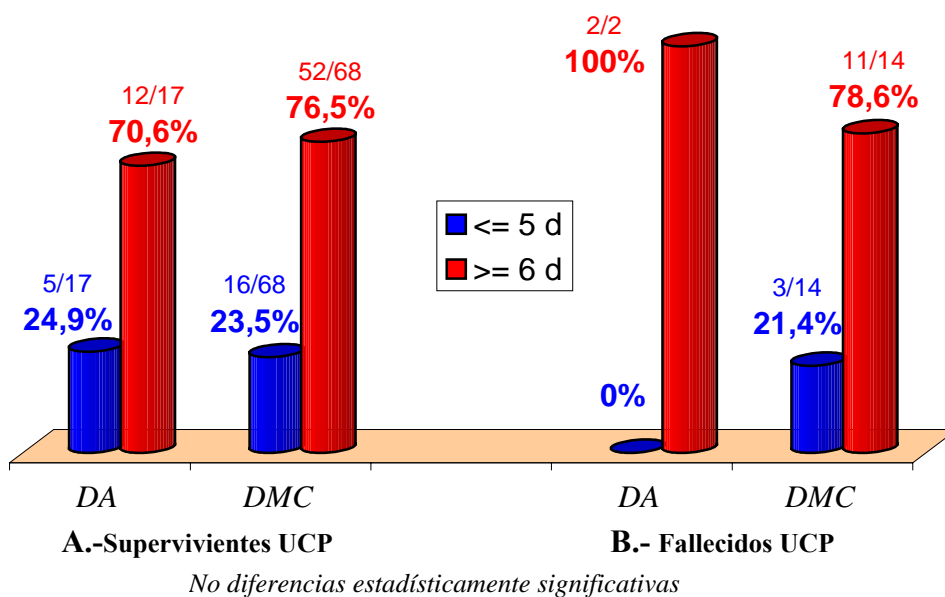
Figura 4-36.- Tiempos de estancia en UCP.



Si analizamos por separado a los pacientes dados de alta con vida y a los fallecidos en la UCP, observamos que un 24,7% de los supervivientes (21 / 85 casos) fueron dados de alta en 5 ó menos días, mientras que el restante 75,3% (64 / 85 casos) salió de la unidad a partir del 6º día, sin diferencia significativa entre los grupos de

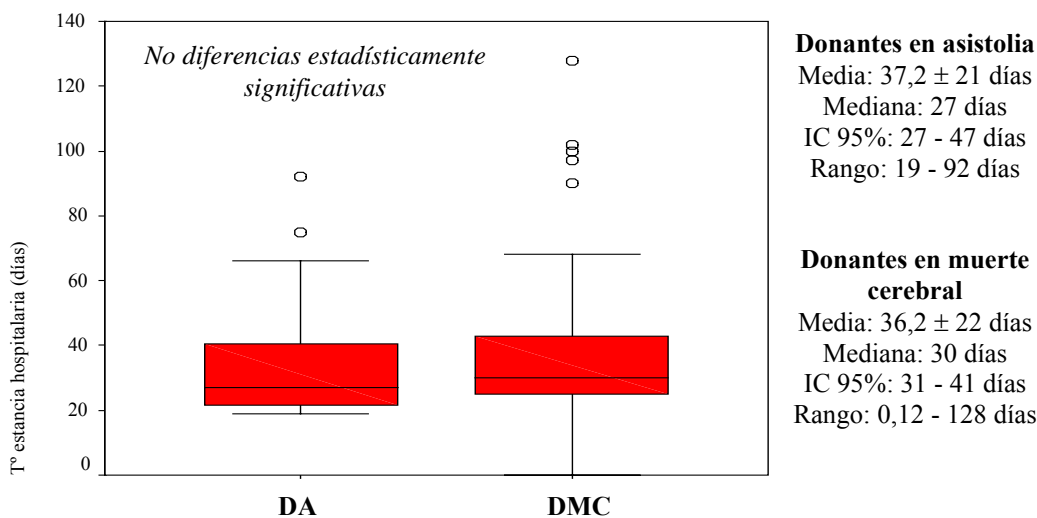
donación (*figura 4-37-A*). Por otro lado, de los pacientes fallecidos en la UCP, un 18,8% (3/16 casos) murieron en los primeros 5 días, mientras que un 81,3% (13/16 casos) fallecieron a partir del 6º día. Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (*figura 4-37-B*).

Figura 4-37.- Tiempos de estancia de los supervivientes y fallecidos en la UCP.



En lo referente a los *tiempos de estancia hospitalaria*, la muestra total presentó un valor medio de $36,4 \pm 22$ días, con un IC 95% entre 32 y 41 días (mediana de 30 días), sin diferencia significativa entre los grupos de donación (*figura 4-38*).

Figura 4-38.- Tiempos de estancia hospitalaria.



5. - Discusión

5-1.- LA DISFUNCIÓN PRIMARIA DEL INJERTO EN EL POSTOPERATORIO DEL TRASPLANTE PULMONAR.

5-1-1.- Incidencia.

5-1-2.- Factores de riesgo.

5-1-3.- Evolución.

5-1-4.- Morbilidad asociada.

5-1-5.- Mortalidad.

5-1-6.- Tiempos de estancia.

5-2.- LA DISFUNCIÓN PRIMARIA DEL INJERTO EN LOS TRASPLANTES CON DONACIÓN EN ASISTOLIA.

5-2-1.- Incidencia.

5-2-2.- Evolución

5-3.- VIABILIDAD DE LOS TRASPLANTES CON INJERTOS OBTENIDOS DE DONANTES EN ASISTOLIA.

5-3-1.- Análisis de las variables pre e intraoperatorias.

5-3-2.- Comportamiento en el postoperatorio inmediato.

5-3-3.- Morbilidad.

5-3-4.- Mortalidad y tiempos de estancia.

5-4.- MORTALIDAD EN EL TRASPLANTE PULMONAR.

Como ya hemos comentado anteriormente, los dos objetivos principales de este trabajo consisten, por un lado, en analizar la incidencia de la Disfunción Primaria del Injerto, así como su comportamiento en el transcurso del período postoperatorio inmediato del trasplante pulmonar, y, por otro lado, en valorar la viabilidad de la donación en asistolia como método alternativo de obtención de injertos pulmonares.

Respecto al primero de estos objetivos, hemos analizado la prevalencia del cuadro, así como los posibles factores de riesgo asociados a su aparición. Además hemos examinado el comportamiento hemodinámico y respiratorio de estos pacientes, en comparación con aquellos que no sufrieron dicha complicación, así como la posible influencia del cuadro tanto en la mortalidad como en los tiempos de estancia.

Respecto a la viabilidad de la donación en asistolia, se ha comparado la evolución del grupo de donación en asistolia frente a la del grupo de donación en muerte cerebral en todos los aspectos relacionados con el postoperatorio inmediato (hemodinámicos, respiratorios, complicaciones pulmonares – en especial la Disfunción Precoz del Injerto - y extrapulmonares, mortalidad y tiempos de estancia), considerando que estos injertos serían viables si la mortalidad asociada a los mismos no fuera significativamente superior a la asociada a la donación con muerte cerebral.

Sin embargo, este trabajo tiene una limitación fundamental, que es el tamaño de la muestra. En algunas ocasiones, el número de pacientes es insuficiente para encontrar diferencias estadísticamente significativas o para determinar los posibles factores de riesgo asociados a la DPI o a la mortalidad. Este hecho ha obligado a agrupar los casos de DPI grado 2 y 3 en un solo grupo: Disfunción Primaria del Injerto clínicamente significativa o DPIcs (*apartado 3-3-2-a*), aunque debido a la trascendencia clínica del

cuadro, se ha realizado un análisis independiente de aquellos casos más graves (DPI grado 3). Aún así, consideramos que este trabajo resultará útil para valorar tanto el comportamiento clínico de la DPI como la viabilidad de la donación en asistolia.

A lo largo de esta discusión intentaremos responder a las preguntas u objetivos planteados en el *apartado 2 (justificación y objetivos)*, exponiendo nuestros observaciones, los resultados obtenidos en otros trabajos y las posibles causas que justifiquen dichos hallazgos.

5-1.- LA DISFUNCIÓN PRIMARIA DEL INJERTO EN EL POSTOPERATORIO DEL TRASPLANTE DE PULMÓN.

Hasta el año 2005, la ausencia de homogeneidad en la definición del cuadro de DPI provocó que las incidencias fuesen muy variables y que el análisis de los factores de riesgo, así como del impacto del cuadro, fuesen muy diferentes, dependiendo de los criterios utilizados para definir dicha complicación. En ese año, la ISHLT publicó las conclusiones de una conferencia de consenso^(152, 158, 244, 256), cuyo objetivo fundamental era el establecimiento de unos criterios uniformes para definir el cuadro, que permitiera una mayor homogeneización de los diferentes trabajos realizados⁽²⁶⁵⁻²⁷¹⁾.

Uno de los objetivos prioritarios de este trabajo ha sido establecer, de acuerdo a estos nuevos criterios, la incidencia y comportamiento de la DPI en el transcurso del postoperatorio inmediato del trasplante pulmonar, así como los posibles factores de riesgo asociados al cuadro.

5-1-1.- INCIDENCIA DE LA DISFUNCIÓN PRIMARIA DEL INJERTO.

La incidencia de los trabajos previos a la conferencia de consenso mostraron unos valores muy variables, dependiendo de los criterios utilizados para definir el cuadro. De esta forma, aquellos trabajos que utilizaban criterios más amplios presentaban incidencias elevadas (entre el 30% y 60%)^(143, 144, 146, 155), mientras que aquéllos con criterios más estrictos mostraban incidencias menores (entre el 10% y 37%)^(11, 12, 142, 145, 147, 148, 157).

El consenso alcanzado por la ISHLT para definir el cuadro parecía que iba a permitir homogeneizar los estudios y permitir la comparación entre las diferentes series. Sin embargo, esto no ha sido del todo cierto, ya que en los trabajos posteriores, aunque la definición del cuadro es similar, se han considerado diferentes momentos de medida para clasificar el grado de DPI (*tabla 5-1*). Así, Van De Wauwer habla de la incidencia conjunta de DPI grados 1, 2 y 3 en los diferentes momentos de medida (T0, T24, T48 y T72), así como de la incidencia de la DPI grado 3 en T0 y T24 ⁽²⁶⁶⁾. Hachem y colaboradores hacen referencia a la incidencia de los diferentes grados de DPI en T0 y T24 ⁽²⁶⁷⁾. Hadjiliadis mostró la incidencia de los diferentes grados de DPI en el momento de medida T72 ⁽²⁶⁸⁾. Por último, Prekker, el cual agrupa a los grados 0 y 1, mostró las incidencias considerando el peor grado alcanzado por cada paciente en las primeras 48 horas (T0-48), así como la incidencia del grado 3 en los momentos T0, T24 y T48 ⁽²⁶⁹⁾.

En nuestra serie observamos una *incidencia global* (considerando la peor clasificación obtenida por cada caso en las primeras 72 horas) para la **ausencia de DPI o grado 0** del 52,5%, para la **DPI grado 1** del 6,9%, para la **DPI grado 2** del 14,9% y para la **DPI grado 3** del 25,7%. Por otro lado, en la *tabla 4-4* se refleja la prevalencia de cada uno de los grados en los diferentes momento de medición.

En la *tabla 5-1* reflejamos las diferencias encontradas entre nuestra serie y el resto, teniendo en cuenta los diferentes momentos de medida considerados en cada uno de los trabajos.

Autor - Ref	Nº pac	Incidencias
Van De Wauwer (266)	128	DPI gr 1-3: T0: 36% - T24: 31% - T48: 27% - T72: 27% DPI gr 3: T0: 29% - T24: 11%
Nuestra serie	101	DPI gr 1-3: T0: 47,5% - T24: 46,5% - T48: 43,6% - T72: 41,6% DPI gr 3: T0: 22,8% - T24: 20,8% *
Hachem (267)	320	DPI T0: Gr 0: 20% - Gr 1: 39% - Gr 2: 21% - Gr 3: 21% DPI T24: Gr 0: 19% - Gr 1: 47% - Gr 2: 16% - Gr 3: 17%
Nuestra serie	101	DPI T0: Gr 0: 52,5% - Gr 1: 13,9% - Gr 2: 10,9% - Gr 3: 22,8% DPI T24: Gr 0: 53,5% - Gr 1: 17,8% - Gr 2: 14,9% - Gr 3: 13,9% *
Hadjiliadis (268)	250	DPI T72: Gr 0: 49,6% - Gr 1: 27,6% - Gr 2: 10% - Gr 3: 12,8%
Nuestra serie	101	DPI T72: Gr 0: 58,4% - Gr 1: 14,9% - Gr 2: 15,8% - Gr 3: 10,9% *
Prekker (269)	402	DPI T0-48: Gr 0-1: 38% - Gr 2: 28% - Gr 3: 34% DPI Gr 3: T0: 25% - T24: 15,4% - T48: 14%
Nuestra serie	101	DPI T0-48: Gr 0-1: 59,4% - Gr 2: 14,9% - Gr 3: 25,7% DPI Gr 3: T0: 22,8% - T24: 13,9% * - T48: 11,9% *

Tabla 5-1.- Análisis comparativo de incidencias de la DPI.

(*) En la DPI grado 3 se incluyen los fallecidos debido a dicha disfunción

Si analizamos los resultados obtenidos en otros trabajos podemos observar como, por lo general, las incidencias obtenidas en nuestra serie son muy similares a las obtenidas en dichos estudios. En comparación con el trabajo de Van De Wauwer, nuestra serie muestra una mayor incidencia de DPI grado 1-3, sobre todo en T48 y T72, y un porcentaje mayor de DPI grado 3 en T24 ⁽²⁶⁶⁾. En el estudio de Hachem, la incidencia de DPI grado 1 es muy elevada, posiblemente debido a la poca claridad en los criterios radiológicos utilizados para definir el cuadro, mientras que el resto de valores son similares o ligeramente superiores a los obtenidos en nuestra serie ⁽²⁶⁷⁾. El trabajo de Hadjiliadis no mostró diferencias significativas con respecto a nuestra serie ⁽²⁶⁸⁾.

Finalmente, el estudio realizado por Prekker, el cual cuenta con el mayor número de casos analizados, mostró una menor incidencia de DPI grados 0-1 y un mayor porcentaje de pacientes con DPI grado 2 y 3, ambos en el momento T0-48, mientras que las incidencias de DPI grado 3, en los momentos T0, T24 y T48, son levemente superiores, aunque estas diferencias son poco significativas⁽²⁶⁹⁾.

5-1-2.- FACTORES DE RIESGO DE LA DISFUNCIÓN PRIMARIA DEL INJERTO.

En nuestro trabajo se han analizado los posibles factores de riesgo asociados a la DPIcs y a la DPI grado 3. Debido a la ausencia de trabajos que analicen los factores de riesgo asociados a la DPI, definida por los nuevos criterios establecidos, es difícil extrapolar o comparar nuestros resultados con los obtenidos en otros estudios.

5-1-2-a.- Factores asociados a la donación.

El análisis de nuestra serie ha revelado que *sólo la donación en asistolia se ha mostrado como un factor de riesgo independiente para la aparición de DPIcs* (tanto en el análisis univariante como en el multivariante, con un riesgo relativo de 3,24 en este último), mientras que su influencia en la aparición de DPI grado 3 no mostró ser significativa. Este hecho se discutirá más adelante, en el *apartado 5-2*.

Por otro lado, el análisis de los pacientes con muerte cerebral mostró que aquellos cuya causa de muerte establecida fue el traumatismo craneoencefálico presentaban una mayor incidencia de DPI grado 3 (37,9%, frente al 18% en los donantes con muerte cerebral), aunque este hecho no fue confirmado en el análisis multivariante. A la hora de considerar las posibles causas de esta asociación se podría pensar que los donantes con

TCE presentan factores que aumentarían el riesgo de DPI grado 3, tales como mayores tiempos de ventilación mecánica pre-donación o peor relación P/F en la valoración de los injertos. Sin embargo, un análisis específico de estos donantes en nuestra serie mostró que, aunque los tiempos de ventilación del donante con TCE fueron ligeramente superiores (un 34,5% de ellos presentaron un tiempo de ventilación mecánica inferior a 24 horas, frente al 50% de los donantes con hemorragia cerebral), estas diferencias no fueron significativas, al igual que en el caso de la P/F preoperatoria, la cual se mostró similar en ambos grupos (un 23,3% de los donantes con TCE presentaron una P/F inferior a 400, frente al 28% de los pacientes con hemorragia cerebral). También se puede argumentar que los pacientes con TCE presentan un mayor riesgo de embolia de tejido cerebral en la circulación pulmonar, tal y como se describe en la publicación de Rosendale ⁽³⁰²⁾, debido a la entrada de tejido cerebral a través de los senos venosos. En cualquiera de los casos, muy pocos trabajos han observado que los injertos obtenidos de donantes con TCE presenten una peor oxigenación que los obtenidos de otro tipo de pacientes ⁽²⁴³⁾, mientras que otros estudios no han mostrado dicha asociación ^(157, 245, 250, 251).

Otros factores del donante que han mostrado asociar un mayor riesgo de disfunción en diferentes trabajos, tales como la edad del donante (edades inferiores a 21 años y superiores a 45 – 50 años) ^(243, 245-248) y el sexo femenino del donante ^(151, 245), no han presentado una asociación significativa en nuestra serie.

5-1-2-b.- Factores asociados al receptor.

Su análisis mostró que, en el caso de la DPIcs, sólo la *patología de base* y el *índice de masa corporal* presentaron una asociación significativa en el análisis univariante, no así en el multivariante, mientras que **sólo la hipertensión pulmonar preoperatoria mostró aumentar el riesgo de DPI grado 3**, tanto en el análisis univariante como en el multivariante.

En lo referente a la *patología de base* hemos observado que aquellos receptores con patología restrictiva presentaron una mayor incidencia de DPIcs y que los pacientes con patología supurativa asociaron una menor prevalencia de DPIcs, ambos en comparación a los pacientes con patología obstructiva. Sin embargo, esta significancia estadística no se mantuvo en el análisis multivariante, lo cual sugiere que dichas diferencias estuvieron influidas por otros factores, sobre todo por el tipo de trasplante utilizado en cada patología.

Aunque existen estudios que muestran que la incidencia de disfunción es mayor en los restrictivos^(157, 246, 256) y menor en los pacientes obstructivos y supurativos⁽²⁵⁶⁾, la única patología que se ha mostrado claramente como un factor de riesgo de DPI ha sido la hipertensión pulmonar primaria⁽²⁵⁶⁾, la cual no ha sido incluida en nuestra muestra.

Por otro lado, aunque el *índice de masa corporal* mostró una asociación en el análisis univariante (aquellos pacientes con un imc considerado como bajo presentaron una menor incidencia de DPIcs - 21,7% - frente a más del 45% en el resto de pacientes), ésta apareció únicamente en el análisis univariante y sólo con tendencia a la significación estadística.

No existen estudios que relacionen el imc y la DPI. Sin embargo, la obesidad ha mostrado aumentar la mortalidad de los pacientes trasplantados sin que ésta se relacione

con una mayor incidencia de disfunción ^(259, 260). En nuestra serie, la incidencia de DPIcs en obesos (57,1%) fue superior a la de los pacientes con bajo peso, pero no fue estadísticamente diferente a la de los pacientes con peso normal (45,1%). Además, aunque estas diferencias se mantuvieron en el análisis de la DPI grado 3, no alcanzaron significación estadística.

Finalmente, el análisis de las presiones en arteria pulmonar de los receptores fue el único que mostró una asociación significativa con la DPI grado 3, aunque no con la DPIcs. En el análisis multivariante se observó que aquellos pacientes con **hipertensión pulmonar preoperatoria** clasificada como **moderada** presentaban un riesgo relativo de 3,51 de presentar DPI grado 3, mientras que aquellos con **hipertensión pulmonar preoperatoria grave** mostraron una odds ratio de 5,05, ambas en comparación con la ausencia de hipertensión pulmonar preoperatoria.

A diferencia de lo que ocurre en el caso de la hipertensión pulmonar primaria, los estudios que analizan la hipertensión pulmonar secundaria no han mostrado, de forma consistente, que aumente el riesgo de disfunción, aunque muchos de ellos muestran un aumento de la mortalidad perioperatoria ^(12, 143, 257, 258). Entre las posibles causas de estos resultados poco consistentes podemos destacar que la mayoría de estos trabajos agrupan todas las causas de hipertensión pulmonar secundaria, no diferenciando entre los posibles orígenes de la misma, y que, por lo general, los datos de presiones en arteria pulmonar son obtenidos en el momento de la valoración para entrar en lista de espera, de forma que es muy difícil saber cual es la situación real en el mismo momento del trasplante ⁽²⁵⁶⁾.

El estudio de Whitson, que analiza los posibles factores de riesgo asociados a la DPI grado 3, mostró que las presiones en arteria pulmonar (PAP) preoperatorias influían en la aparición del cuadro, de forma que a partir de una PAP media de 30 mmHg se

producía un aumento significativo de la incidencia del cuadro ⁽²⁴⁶⁾. El principal mecanismo por el cual se podría explicar esta asociación es la presencia de una mayor hiperperfusión de los injertos en aquellos pacientes con valores elevados de PAP preoperatorios. En primer lugar, la presencia de un aumento de las resistencias vasculares pulmonares de forma crónica provocará un aumento de la postcarga del ventrículo derecho, lo cual puede generar cambios morfológicos y funcionales de dicho ventrículo, de forma que, al disminuir la postcarga bruscamente tras la reperfusión, el ventrículo derecho hipertrofiado provocaría una hiperperfusión del endotelio vascular del injerto, aumentando, por un lado, la presión hidrostática y, por otro, las fuerzas de cizallamiento y la permeabilidad del endotelio, lo cual desembocaría en un aumento del edema pulmonar asociado a la lesión de isquemia-reperfusión y, en consecuencia, de la gravedad del cuadro de DPI ^(165, 303, 304). En segundo lugar y en relación con este mecanismo, en aquellos pacientes con hipertensión pulmonar secundaria, el flujo que llegaría al primer injerto, en el caso del trasplante bipulmonar, o al injerto único, en el unipulmonar, puede ser mayor que el que recibiría en otros casos, debido a la desviación del flujo sanguíneo desde una vasculatura pulmonar con aumento de las resistencias, presente en el pulmón nativo, hacia la vasculatura del injerto, con menor resistencia al flujo, favoreciendo la hiperperfusión de dichos injertos.

5-1-2-c.- Factores asociados al procedimiento.

En nuestra serie, tanto el *tipo de trasplante utilizado*, como la *transfusión intraoperatoria de tres o más concentrados de hematíes* mostraron ser *factores de riesgo independientes en la aparición de DPIs y DPI grado 3*.

En lo referente al *tipo de trasplante*, los análisis mostraron que los **trasplantes unipulmonares** presentaban un riesgo relativo de 5,04 para la DPIc y de 4,69 para la DPI grado 3. Muchos de los estudios que han analizado este factor no han conseguido demostrar una asociación significativa con la disfunción ^(11, 143, 144, 245, 246) y, en aquellos trabajos en los que se apreciaba una relación entre ambos, los resultados eran dispares, de forma que en algunos de ellos la incidencia de DPI era mayor en los trasplantes unipulmonares ^(142, 145, 243), mientras que en otros la incidencia era mayor en los trasplantes bipulmonares ^(146, 248). Una posible causa de estos resultados es que la mayoría de estos trabajos sólo realizan un análisis univariante, de forma que la aparente asociación entre ambos puede confundirse con otros factores como la patología de base, el uso de circulación extracorpórea, etc ⁽²⁵⁶⁾. En nuestro caso, esta asociación se mantuvo en el análisis multivariante. Entre las posibles causas que explicarían esta asociación podemos considerar el hecho de que, en los trasplantes unipulmonares, la presencia del pulmón nativo podría aumentar la perfusión del injerto, tal y como hemos comentado en el apartado anterior. También se podría argumentar que la presencia de un pulmón patológico podría disminuir de forma significativa la relación P/F, en comparación con el trasplante bipulmonar, aumentando la repercusión clínica de la disfunción del injerto, en caso de que esta apareciera. En la tesis realizada por el Dr. Planas en nuestro servicio, los trasplantes unipulmonares presentaron una peor relación P/F, una mayor puntuación de los infiltrados radiológicos y unos valores superiores de PAP ⁽¹⁵⁷⁾.

En el caso de la *transfusión*, en nuestra serie, la **transfusión intraoperatoria de tres o más concentrados de hemáties** ha mostrado aumentar el riesgo, tanto de DPIc (OR = 3,86) como de DPI grado 3 (OR = 3,97), ambos resultados obtenidos tras el análisis multivariante. Debido a la dificultad para diferenciar entre la DPI y la lesión

pulmonar aguda asociada a la transfusión (TRALI), descrita en el *apartado 3-3-2-a*, no se puede asegurar que la transfusión de más de dos concentrados aumente el riesgo de DPI, aunque en nuestro trabajo esta posibilidad ha sido descartada, tal y como se describe en el apartado antes referido. Sin embargo, existen factores que podrían explicar estos resultados. En primer lugar, la transfusión de hemoderivados puede provocar una activación del endotelio pulmonar y el secuestro y activación de los neutrófilos, agravando el daño provocado por el fenómeno de la isquemia-reperfusión, lo cual aumentaría la repercusión clínica de dicha lesión y, por tanto, la incidencia de DPIs o de DPI grado 3. Por otro lado, aquellos casos con sangrado abundante, los cuales requieren mayor número de transfusiones, por lo general, suelen necesitar una mayor manipulación de los injertos para una correcta hemostasia quirúrgica, sobre todo un aumento de las maniobras de llenado y vaciado del injerto, lo cual puede agravar la lesión y el grado de disfunción, por un aumento de las fuerzas de cizallamiento y la eliminación de la presión alveolar positiva, la cual podría atenuar el grado de edema pulmonar.

Existen varios estudios que no han conseguido demostrar una asociación entre sangrado y DPI⁽³⁰⁵⁻³⁰⁸⁾ y sólo Cottini⁽²⁴⁸⁾ mostró un aumento de la incidencia de DPI en aquellos pacientes con dificultad para la hemostasia quirúrgica (esta fue definida como la presencia de sangrado difuso sin una pérdida excesiva de sangre que requirió una hemostasia quirúrgica meticulosa), sin embargo no observó que la transfusión intraoperatoria de más de 2 concentrados de hematíes asociase un riesgo significativo de DPI.

Por último, el uso de CEC, que en muchos casos se ha asociado con un empeoramiento de la función pulmonar y del pronóstico a corto plazo tras el trasplante, asociados o no a la presencia de DPI^(143, 146, 243, 309, 310), no mostró ningún tipo de

asociación con la DPIc o la DPI grado 3 en nuestra serie, al igual que en otros estudios (142, 157, 243, 248, 260). Por ello podemos afirmar que existen muchos datos acerca de la seguridad del uso de la circulación extracorpórea en el trasplante pulmonar y, aunque se conocen los posibles efectos deletéreos de la misma en la función del injerto, su uso no parece asociar un peor pronóstico a corto – medio plazo, ni un mayor riesgo de DPI⁽²⁴⁶⁾. Por lo tanto, se puede concluir que, aunque no existen evidencias que apoyen el uso electivo de la CEC en ausencia de factores de riesgo preoperatorio, como la hipertensión pulmonar, o intraoperatorios, como la presencia de hipoxia, dificultades de ventilación o aumento de las presiones en arteria pulmonar durante el proceso quirúrgico, su uso no debe retrasarse en estos casos por miedo a la aparición de la Disfunción Primaria del Injerto⁽²⁴⁶⁾.

5-1-3.- EVOLUCIÓN DE LA DISFUNCIÓN PRIMARIA DEL INJERTO.

5-1-3-a.- Evolución hemodinámica.

Algunos de los trabajos que analizan el postoperatorio inmediato de los trasplantes pulmonares y la Disfunción Primaria del Injerto refieren la existencia de un cuadro hemodinámico asociado, caracterizado fundamentalmente por la presencia de hipotensión y disminución del índice cardíaco. Mal y sus colaboradores han publicado varios trabajos acerca de dicho comportamiento hemodinámico, definido por hipotensión y bajo gasto⁽³¹¹⁻³¹³⁾. En uno de ellos, sobre 26 trasplantes pulmonares, observaron que un 25% de los mismos presentaban, en las primeras 24 horas del postoperatorio, un cuadro de disfunción pulmonar, con una relación P/F inferior a 100, al que se asociaba un cuadro hemodinámico con disminución de las presiones arteriales sistémicas y del índice

cardíaco, y aumento de las resistencias vasculares pulmonares⁽³¹³⁾. Según los autores del trabajo, este fenómeno se debía a un aumento de los niveles plasmáticos de citoquinas que provocaba un aumento de la postcarga del ventrículo derecho y, con ello, un cuadro de bajo gasto cardíaco^(312, 313). También observaron que la presencia de dicho cuadro, aunque se normalizaba al cuarto día del postoperatorio, conducía a una mortalidad del 100%. Estos hallazgos fueron posteriormente confirmados por otros estudios que también observaron la presencia de hipotensión y disminución del gasto cardíaco asociados a la Disfunción Primaria del Injerto^(143, 144, 155).

Sin embargo, existen otros trabajos en los cuales no se apreciaron diferencias, ni en las tensiones arteriales sistémicas ni en el gasto cardíaco, en aquellos casos que presentaron una disfunción del injerto^(157, 248).

La disparidad de estos hallazgos podría deberse a la existencia de múltiples factores que pueden modificar el comportamiento hemodinámico de estos pacientes (los niveles de precarga, el uso de drogas inotrópicas o vasoconstrictoras y los efectos miocárdicos y sistémicos del fenómeno de isquemia y reperfusión pulmonar).

En un principio parece razonable pensar que, aunque la lesión de isquemia-reperfusión se circunscriba al territorio pulmonar, sus efectos pueden extenderse a nivel sistémico, de forma que la liberación de citoquinas proinflamatorias y radicales libres de oxígeno podrían producir cierto grado de disfunción miocárdica, al igual que ocurre en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica o en la sepsis, en los que participan mediadores inflamatorios similares a los descritos en la Disfunción Primaria del Injerto pulmonar⁽³¹⁴⁾, provocando una disminución de la contractilidad y una vasodilatación sistémica⁽³¹⁵⁾.

Por otro lado, la presencia de un aumento en las resistencias vasculares pulmonares, confirmado por la mayoría de los trabajos que analizan este factor^(157, 170, 175, 182, 186, 187, 248), podría provocar una dilatación del ventrículo derecho que condujera, por el fenómeno de interdependencia ventricular y el desplazamiento del septo interventricular, a una disminución de la precarga del ventrículo izquierdo con la consiguiente disminución del gasto cardíaco e hipotensión.

Finalmente, existen otros factores que podrían favorecer la aparición de este cuadro hemodinámico en el contexto de la Disfunción Primaria del Injerto como el manejo restrictivo de la fluidoterapia, en un intento de atenuar el edema pulmonar, y/o el uso de una ventilación agresiva, con altas presiones inspiratorias y una PEEP elevada, necesaria para ventilar en determinadas ocasiones a los pacientes con disfunción.

Sin embargo existen otros factores que pueden atenuar o enmascarar el cuadro hemodinámico, tales como el uso de drogas inotrópicas o vasoconstrictoras^(157, 248) o el manejo más agresivo de la fluidoterapia, con el objetivo de mantener una precarga adecuada y una mayor estabilidad hemodinámica, tal y como se recomienda en el manejo de los pacientes sépticos⁽³¹⁶⁾.

En nuestra serie se observa, desde un punto de vista global, que los pacientes con DPIcs presentaron un menor índice cardíaco que, aunque estadísticamente significativo, fue clínicamente poco relevante (la diferencia entre ambos grupos no superó 0,5 L/min/m²). Por otro lado, la utilización de inotrópicos y vasoconstrictores fue similar en ambos grupos, tanto en el porcentaje de pacientes en los que fueron utilizadas como en la duración de su uso (no se analizaron las dosis utilizadas). Tampoco las diferencias en los parámetros de precarga fueron muy significativas. Mientras que los valores de presión venosa central y presión enclavada fueron similares en ambos grupos, los valores

del índice de volumen de sangre intratorácica (ITBVI), aunque inferiores en el grupo de DPIcs (diferencia significativa o con tendencia a la significación estadística a partir de las 48 horas), no mostraron diferencias superiores a 75 ml/m^2 , las cuales no parecen muy significativas desde un punto de vista clínico. Además, la mínima diferencia en el valor del índice de función cardíaca (CFI), obtenido por el sistema PiCCO y que es reflejo de la contractilidad miocárdica, nos hacen pensar que el cuadro de Disfunción Primaria del Injerto no asocia invariablemente un cuadro significativo de bajo gasto, salvo en casos muy graves donde la hipoxia, la dilatación del ventrículo derecho y la necesidad de una ventilación muy agresiva agravan la situación hemodinámica del paciente, conduciéndole a un cuadro de bajo gasto, a una disfunción biventricular e incluso a la muerte por un cuadro de shock hemodinámico. Estos datos concuerdan con los hallazgos obtenidos en alguno de los estudios que hacen referencia al cuadro de bajo gasto, como el de Sleiman⁽¹⁵⁵⁾, donde sólo un 37,5% de los casos con disfunción del injerto presentaron un descenso del índice cardíaco y este fue mínimo (la media del IC en estos pacientes fue de $2,6 \pm 0,2 \text{ L/min/m}^2$), mientras que el restante 52,5% de los pacientes con disfunción presentaron índices cardíacos normales (la media del IC fue de $4 \pm 0,5 \text{ L/min/m}^2$).

En lo referente a la evolución hemodinámica, al igual que observó el Dr. Planas en su trabajo, tanto en los pacientes con disfunción como en aquellos sin la misma, el índice cardíaco, cuyos valores mínimos se presentan a las 12 horas del postoperatorio, comienzan a aumentar de forma progresiva a lo largo del período de medida, siendo este aumento significativo a partir de las 48 horas⁽¹⁵⁷⁾. Este hecho puede deberse a varios factores. Por un lado se puede observar que, a partir de las 12 horas, los valores indicativos de precarga – ITBVI- comienzan a aumentar (de forma significativa a partir de las 24-48 horas), debido al manejo de la fluidoterapia, descrito en el **apartado 3-1-4**

(en las primeras horas del postoperatorio el objetivo prioritario es conseguir la mayor estabilidad hemodinámica posible), y a la mejor distribución del volumen intravascular (como refleja el hecho de que, a pesar de que los balances hídricos calculados tienden a ser negativos a partir de las 24 horas, los valores de ITBVI aumentan a lo largo de este período). Por otro lado, la disminución de las resistencias vasculares pulmonares, la mejoría de la relación P/F y la ausencia de ventilación mecánica en muchos de los pacientes, tanto con disfunción como sin ella, permitiría una mejoría del perfil hemodinámico de los pacientes.

Por otro lado, el análisis de algunas complicaciones hemodinámicas postoperatorias mostró que el grupo con DPIcs presentó una mayor incidencia de fibrilación o flutter auricular (35%, frente al 18,5% en el grupo sin disfunción), lo cual podría contribuir también a la presencia de menores índices cardíacos en este grupo, aunque el inicio de la arritmia se produjo alrededor del quinto día del postoperatorio, en el grupo sin DPIcs, y del séptimo día en el grupo con DPIcs, por lo que su influencia en la evolución hemodinámica de los primeros 5 días parece limitada.

Existen múltiples factores que podrían favorecer la aparición de la fibrilación o el flutter auricular en los pacientes con DPIcs, tales como la dilatación de las cavidades cardíacas secundaria aumento de la postcarga del ventrículo derecho, necesidad de mayor restricción hídrica en fases más tardías del postoperatorio, la hipoxia, la hipercapnia, etc. En una serie retrospectiva, realizada sobre 202 pacientes trasplantados en nuestro centro, se observó que la incidencia global de fibrilación o flutter auricular en las primeras 2 semanas del postoperatorio fue del 39%, con un tiempo medio de inicio de $3,8 \pm 3$ días, y que los principales factores de riesgo incluían una edad del receptor superior a 50 años, la fibrosis pulmonar idiopática, la presencia de enfermedad coronaria preoperatoria y el

uso de vasopresores en el postoperatorio ⁽³¹⁸⁾. En nuestra serie el único de estos factores que fue estadísticamente diferente entre ambos grupos fue la presencia de un mayor porcentaje de pacientes trasplantados con patología restrictiva en el grupo con DPIcs, lo cual también podría favorecer la aparición de la arritmia en este grupo.

Mención aparte merece la evolución del patrón hemodinámico pulmonar. En nuestro trabajo se observó que las presiones medias de arteria pulmonar (PAPm) y los índices de resistencia vascular pulmonar (IRVP) fueron significativamente superiores en el grupo con DPIcs (diferencia estadísticamente significativa a partir de las 24 horas). También se objetivó que estos valores presentaban, en ambos grupos, una tendencia a disminuir de forma progresiva, estabilizándose a partir de las 72 horas. Finalmente, si consideramos el cuadro de hipertensión pulmonar postoperatoria, definido por la presencia de un IRVP superior a $400 \text{ din}\cdot\text{seg}/\text{cm}^5/\text{m}^2$, se observa que en el grupo con DPIcs la incidencia del mismo fue superior (51,2%, frente al 31,7% en el grupo sin DPIcs) y la tasa de resolución menor (en un 87,5% de los casos con DPI, frente al 100% de los casos sin la misma, aunque sin significancia estadística).

Son muchos los trabajos que asocian la presencia de un aumento de las resistencias vasculares pulmonares a la DPI ^(157, 170, 175, 176, 182-187, 248, 317). Entre las causas que pueden provocar este aumento podemos considerar a los fenómenos que se producen durante el proceso de isquemia – reperfusión (disminución del óxido nítrico constitutivo, aumento del factor de necrosis tumoral alfa, de la endotelina 1 y de derivados del ácido araquidónico, sobre todo el tromboxano A2, y liberación de citoquinas proinflamatorias), los cuales conducirían a la aparición de vasoconstricción local y a fenómenos trombóticos que aumentarían las resistencias de la vasculatura pulmonar ^(170, 183-186, 317). Incluso Kimblad estableció la relación existente entre la extensión del daño endotelial y

el grado de aumento de las resistencias tras el trasplante y observó que, en aquellos casos con menor daño endotelial, la hipertensión pulmonar disminuía en las primeras 24 horas posteriores al trasplante, mientras que, en los casos con mayor daño endotelial, estos valores se mantenían elevados e incluso aumentaban ⁽³¹⁷⁾. También la presencia de vasoconstricción pulmonar hipóxica y el uso de ventilación agresiva (con altas presiones) puede favorecer el aumento de las resistencias vasculares pulmonares.

Sin embargo, aunque parece evidente que la DPI asocia un aumento de las resistencias vasculares pulmonares, su papel en el desarrollo de la lesión no está del todo claro. Mientras que algunos afirman que la vasoconstricción se produce a nivel precapilar, minimizando la repercusión en el edema del aumento de las presiones en arteria pulmonar ^(61, 187), otros señalan que esta vasoconstricción es a nivel postcapilar, lo cual aumentaría la presión hidrostática y agravaría el edema ^(176, 182).

5-1-3-b.- Evolución de la función pulmonar.

Ninguno de los estudios sobre la Disfunción Primaria del Injerto a los que hemos hecho referencia refleja la evolución de la función pulmonar en estos pacientes, excepto el estudio realizado por el Dr. Planas en nuestra unidad, donde se observa que los pacientes con disfunción (definida por una relación P/F inferior a 150) presentan un aumento progresivo de dicha relación a lo largo del período de medición y una menor distensibilidad dinámica (aunque la diferencia con el resto de pacientes desaparece a partir de las primeras 12 horas), recibiendo óxido nítrico en un 68% de los casos (el inicio del tratamiento se produjo en las primeras 24 horas y su duración media fue de 46,4 horas) ⁽¹⁵⁷⁾.

Los datos acerca de la función pulmonar obtenidos en nuestra serie nos permiten observar varios hechos característicos del cuadro. En primer lugar, su **inicio precoz**, en los primeros instantes tras la reperfusión, como muestra el hecho de que el 85% de los casos se presentasen al ingreso en la unidad de cuidados postquirúrgicos. El 15% restante se produjo en otro de los momentos claves de la evolución del trasplante pulmonar, como es la retirada de la ventilación mecánica, posiblemente debido a que, en estos pacientes, la presión positiva alveolar generada por la ventilación contrarrestaba los efectos de la lesión isquemia-reperfusión (aumento de la permeabilidad y aumento de la presión hidrostática) y su retirada permitió la aparición del edema y la disminución de la relación P/F.

Otro fenómeno que hemos observado es que el **grado de máxima disfunción se alcanzó en las fases iniciales del cuadro** (sólo 2 casos pasaron de grado 2 a grado 3 en las primeras 24 horas) y que en los pacientes con DPIs se produjo un aumento progresivo de la relación P/F a lo largo del tiempo de medición, significativo a partir de las primeras 24 horas del postoperatorio, que coincide con el descenso de los valores de agua extravascular pulmonar.

En lo referente a la **resolución del cuadro gasométrico**, el 80% de los casos con *DPI grado 2* presentaron una resolución completa (relación P/F por encima de 300 ó mantenimiento de una PaO₂ superior a 60 mmHg con cánula nasal), en un tiempo medio cercano a los 5 días (115 ± 49,5 h). En el grupo con *DPI grado 3*, un 88,5% de los pacientes alcanzaron una P/F superior a 200, en un tiempo medio de 4,5 días (107,4 ± 78,4 h), mientras que sólo un 57,7% alcanzaron la resolución completa del cuadro gasométrico, en un tiempo medio de 6,7 días (157,9 ± 59,6 h).

Por lo que se refiere al *patrón radiológico*, existen varios trabajos que describen perfectamente la evolución temporal de las alteraciones radiológicas que acompañan a la DPI. Según Siegelman, uno de los primeros en describir el cuadro, éste se caracteriza por la inmediata aparición de infiltrados alveolares, los cuales evolucionan rápidamente a un patrón lobar con broncograma aéreo, que se originan generalmente en la región perihiliar para, en los siguientes días, ir progresando de forma centrípeta a otras zonas pulmonares, fundamentalmente el lóbulo inferior y la porción proximal del lóbulo apical, por la vía peribronquial y perivascular ⁽¹³⁷⁾. Según este autor, el grado máximo de desarrollo de los infiltrados se produce en el tercer día, momento a partir del cual comienzan a resolverse de forma gradual, aunque a velocidad diferente según los casos (en algunos casos el aclaramiento completo del infiltrado se produjo al séptimo día, mientras que en el resto sólo se observó un aclaramiento moderado, o incluso ningún cambio, entre el tercer y el séptimo día, aunque en todos estos casos la resolución completa se produjo entre los siete y veintiun días del inicio del cuadro). En el trabajo de Christie, la mitad de los casos presentaron una consolidación difusa en la radiografía inicial, mientras que en el resto el patrón radiológico era más gradual, en 48 – 72 horas ⁽¹⁴²⁾, y en el estudio de Sleiman, se produjo una consolidación total en el 46% de los casos, con resolución completa de todos los casos entre 6 y 21 días ⁽¹⁵⁵⁾.

En nuestra serie, el análisis del patrón radiológico nos permite observar varios aspectos. En relación con el inicio del cuadro en los *trasplantes bipulmonares*, los infiltrados radiológicos aparecieron inicialmente en el primer injerto en el 41,2% de los casos. Este dato, unido al hecho de que la puntuación radiológica media del primer injerto, durante las primeras 48 horas, fuese superior a la del segundo injerto, nos hace pensar que el *daño sufrido por ese primer injerto fue mayor*, a pesar de tener menores

tiempos de isquemia, debido a que, durante el implante del segundo injerto, estuvo sometido a la hiperperfusión que supone todo el gasto cardíaco, lo cual resalta la trascendencia de la hiperperfusión en el desarrollo de la DPI, tal y como se describió en el **apartado 1-2-2**. Por este motivo, parece recomendable que la duración del segundo implante sea lo más corta posible.

Por otro lado, la *resolución radiológica* se produjo de forma diferente en cada uno de los grados. Mientras que, en los casos con DPI grado 1 y 2, ésta se produjo en el 100% de los casos, sólo un 80,7% de los casos con DPI grado 3 cumplieron los criterios de resolución radiológica. El tiempo medio de resolución fue mayor cuanto mayor era el grado de disfunción: 2,4 días, en el grado 1; 4,4 días, en el grado 2; y 6,2 días en el grado 3. En comparación con los estudios señalados anteriormente, los tiempos de resolución en nuestra serie son inferiores. El principal motivo para esta diferencia estriba en que, mientras que esos trabajos consideran la desaparición completa de los infiltrados radiológicos, nosotros consideramos el momento en que la puntuación obtenida por los infiltrados desciende por debajo de los valores utilizados como criterio radiológico en la definición del cuadro. Sin embargo si concuerdan con el hecho de que la resolución de los infiltrados, en la gran mayoría de los casos, se produce entre los primeros 3 y 7 días.

5-1-3-c.- Manejo de la Disfunción Primaria del Injerto.

Los datos gasométricos y radiológicos antes señalados, nos sugieren que la manifestación de la lesión isquemia – reperusión se produce de forma inmediata, alcanzando su grado máximo de gravedad en las primeras horas (días, en el caso de la evolución radiológica), momento a partir del cual se objetiva una mejoría del mismo, la

cual es debida, fundamentalmente, a dos hechos: la propia fisiología de la barrera alveolo-capilar y la aplicación de las medidas terapéuticas adecuadas.

Respecto a la *fisiología de la membrana*, existen datos que confirman la importancia del *mecanismo de aclaramiento del líquido alveolar* en la resolución del edema asociado a la Disfunción Primaria del Injerto ^(160, 179, 236). Este mecanismo, que reside en las células epiteliales alveolares o neumocitos tipo II, depende fundamentalmente del transporte activo de sodio. Los dos componentes esenciales de dicho transporte transepitelial son los canales de sodio, en la superficie apical de la célula, y la sodio-potasio ATPasa, presente en la superficie basocelular del neumocito. Mediante este mecanismo, el sodio es activamente transportado desde el lado apical al basolateral de la célula, creando un gradiente osmótico que permite el transporte del líquido ⁽¹⁶²⁻¹⁶⁴⁾. Aunque hay datos que indican que esta capacidad de aclaramiento está disminuida en el pulmón trasplantado ^(161, 236), en muchos casos este mecanismo está preservado, permitiendo una recuperación y mejoría de la oxigenación y de los infiltrados radiológicos del pulmón trasplantado, mientras que, en los casos más graves, esta capacidad de aclaramiento está severamente dañada e incluso anulada, lo cual se asocia con una ausencia de mejoría en parámetros funcionales como la PaO₂ y la PaCO₂ ⁽¹⁷⁹⁾.

Además, el hecho de que la oxigenación mejore de forma precoz en este tipo de pacientes, no sólo implica que el epitelio alveolar esté relativamente intacto en la mayoría de los casos, manteniendo la capacidad de aclaramiento de líquido desde el alveolo, sino que también significa que la *lesión endotelial debe ser autolimitada*, lo cual permitiría, junto con la aplicación de las diferentes medidas terapéuticas, una disminución significativa del flujo a través del endotelio, evitándose una mayor acumulación de fluido en el intersticio y su paso al espacio alveolar.

Sin embargo, para la recuperación del cuadro de disfunción, no basta sólo con la persistencia de esta capacidad del epitelio y la autolimitación de la lesión endotelial, sino que es necesaria la *aplicación de una serie de medidas* encaminadas, en primer lugar, a *atenuar el grado de lesión y edema que asocia el fenómeno de la isquemia-reperfusión* y, en segundo lugar, a *mejorar la función de intercambio gaseoso del pulmón*, así como las repercusiones que este cuadro pueda tener en otros órganos.

Desde el principio, los pacientes con Disfunción Primaria del Injerto han sido tratados de la misma forma que los pacientes con síndrome de distres respiratorio agudo (SDRA), debido a las similitudes existentes entre ambas entidades. Sin embargo, hasta el momento, no existe ningún estudio clínico que haya evaluado de forma adecuada la eficacia de las diferentes medidas aplicadas. Por ello, aunque existe una cierta conformidad con dichas medidas, no existe un consenso acerca de cual es el manejo óptimo de dichos pacientes⁽²⁷⁹⁾.

Desde un punto de vista general, los *objetivos prioritarios en el tratamiento de la DPI* son: evitar un agravamiento de la lesión producida durante el proceso de isquemia-reperfusión; mantener cierto grado de estabilidad hemodinámica que evite el daño de otros órganos (corazón, cerebro, riñón, etc); y permitir un mejor intercambio gaseoso durante el tiempo que sea necesario para la recuperación del injerto dañado.

En el **manejo hemodinámico** de estos pacientes se recomienda evitar la administración excesiva de fluidos, manteniendo una adecuada presión de perfusión del resto de órganos vitales y de la anastomosis bronquial⁽²⁷⁹⁾. Aunque algunos recomiendan la restricción de fluidos e incluso la tolerancia de ciertos grados de insuficiencia renal, nuestra experiencia nos ha mostrado que una agresiva restricción hídrica puede conducir

a un cuadro de bajo gasto cardíaco con el consiguiente daño de otros órganos vitales, como el riñón ⁽¹⁵⁷⁾.

Por ello, nuestro objetivo prioritario en las primeras horas del postoperatorio es alcanzar cierto grado de estabilidad hemodinámica, mediante la administración cuidadosa y monitorizada de fluidos (manteniendo los valores de precarga en el límite bajo de la normalidad y teniendo en cuenta que la mayoría de los casos presentan un déficit de volemia, acumulado durante todo el período intraoperatorio), tal y como se observa en el análisis de los balances hídricos, donde los pacientes sin DPIcs presentaron balances positivos en las primeras 48 horas, y en la evolución del ITBVI, donde los valores mínimos se presentaron en el momento del ingreso en la unidad, aumentando de forma progresiva durante el período de medición. En el caso de los pacientes con DPIcs esta reposición se realizó de forma más restrictiva, como indica el hecho de que, aunque en las primeras 24 horas, la media de los balances hídricos fue positiva, los balances alcanzados a partir de este momento fueron negativos. También se observó que los valores de precarga (ITBVI) fueron inferiores en el grupo con DPIcs (con significación estadística o tendencia a la misma a partir de las 48 horas).

Por otro lado, también se recomienda la utilización de inotrópicos y vasoconstrictores, para el mantenimiento de la estabilidad hemodinámica en aquellos casos en los que la administración de volumen no sea suficiente o aquéllos donde, por la gravedad del cuadro, no sea recomendable una fluidoterapia más agresiva ⁽²⁷⁹⁾. En nuestra unidad, los inotrópicos de elección son aquéllos que pueden producir cierto grado de vasodilatación pulmonar (milrinona, dobutamina y levosimendan) y el vasoconstrictor utilizado es la noradrenalina. En nuestra muestra, la utilización de inotrópicos fue similar en los pacientes sin disfunción y en aquellos con DPIcs (56,1% y 55%, respectivamente)

y la duración de su uso fue ligeramente superior en el grupo con DPIcs, aunque sin significancia estadística.

Otro aspecto a considerar en el manejo hemodinámico de estos pacientes, es el tratamiento de la hipertensión pulmonar que, como vimos en el **apartado 5-1-3-a**, asocia la Disfunción Primaria del Injerto. Para el control de las resistencias vasculares pulmonares existen múltiples opciones: prostaglandina E1, prostaciclina, óxido nítrico y fármacos libradores de óxido nítrico, como la nitroglicerina y el nitroprusiato. De estos, nosotros utilizamos la prostaglandina E1 y el óxido nítrico.

La Prostaglandina E1 es un vasodilatador no selectivo (afecta a toda la vasculatura pulmonar) con efecto sistémico (debido a su administración intravenosa). No sólo permite disminuir las resistencias vasculares, sino que además su efecto vasodilatador ha mostrado disminuir la lesión de cizallamiento del endotelio. También parece inhibir la apoptosis de la célula endotelial, disminuir la liberación de citoquinas proinflamatorias y la agregación plaquetaria ⁽³²²⁾. Aunque su uso en la solución de preservación ha sido investigado ampliamente, reconociéndose el beneficio de su administración ⁽³²³⁻³²⁵⁾, su utilización en los receptores con disfunción del injerto sólo ha sido investigada en estudios animales, donde ha demostrado mejorar la oxigenación ⁽³²⁶⁾. Sin embargo, aunque sus beneficios parecen evidentes en la Disfunción Primaria del Injerto (disminución de la lesión isquemia-reperfusión y de las resistencias vasculares pulmonares), existen ciertos efectos que limitan su uso. Por un lado, el hecho de que sea un vasodilatador no selectivo, es decir que afecte por igual a toda la vasculatura pulmonar, puede provocar un aumento del fenómeno de shunt intrapulmonar, empeorando la oxigenación. Por otro lado, su administración por vía intravenosa hace que sus efectos vasodilatadores puedan disminuir las resistencias vasculares sistémicas,

disminuyendo la presión de perfusión y aumentando el grado de inestabilidad hemodinámica de estos pacientes. Ambos inconvenientes podrían ser atenuados si su administración fuese por vía inhalatoria (no disponible en nuestro centro). En nuestra serie, el uso de prostaglandina E1 fue ligeramente superior en el grupo con DPIcs (24,4%, frente al 16,7% en el grupo sin disfunción), aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Sin embargo, observamos que la duración del tratamiento fue significativamente superior en el grupo con DPIcs (con una media aproximada de 6 días, frente a los 3,5 días en el grupo sin DPIcs).

El óxido nítrico es otra de las posibilidades terapéuticas que se pueden utilizar ante la presencia de una Disfunción Primaria del Injerto. Esta molécula es fundamental en la homeostasis de la circulación pulmonar y el mantenimiento de la integridad capilar, y evita la agregación de leucocitos y plaquetas en la microcirculación pulmonar. Al ser un vasodilatador selectivo (sólo afecta a aquellas zonas ventiladas) y de administración por vía inhalatoria, no posee las limitaciones de la prostaglandina E1 intravenosa (aumento del efecto shunt intrapulmonar y vasodilatación sistémica), permitiendo mejorar la oxigenación, al mejorar la relación ventilación – perfusión, y disminuir las resistencias vasculares de forma eficaz. Existen multitud de estudios sobre su utilización, tanto profiláctica como terapéutica. Mientras que el uso profiláctico no ha demostrado prevenir la Disfunción Primaria del Injerto^(327, 328), su utilización terapéutica ha mostrado mejorar la función pulmonar en pacientes con disfunción^(157, 329-332). Aunque ninguno de estos estudios fuese prospectivo y randomizado, todos ellos mostraron que el óxido nítrico, a dosis bajas, permitía mejorar la oxigenación y disminuir las resistencias vasculares, aunque no modificaba ni la mortalidad ni los tiempos de ventilación mecánica. Así pues, parece recomendable que en casos graves se utilice el óxido nítrico, ya que, aunque sus

efectos beneficiosos probablemente sean transitorios, como se ha visto en estudios acerca del SDRA^(333, 334), permitirá ganar tiempo para estabilizar al paciente y optimizar otros factores que permitan mejorar el pronóstico de estos pacientes⁽²⁷⁹⁾. En nuestro trabajo, el óxido nítrico fue utilizado en el 38,5% de los casos con DPI grado 3 (9,9% de todos los pacientes trasplantados). Su administración se produjo en las primeras horas tras el inicio del cuadro (durante las primeras 6 horas, en el 85% de los casos, y entre las 6 y 12 horas del inicio del cuadro, en el 15% restante) y duró una media de, aproximadamente, 3 días.

Otras recomendaciones, relacionadas con el manejo hemodinámico, incluyen la corrección de la posible coagulopatía asociada y el mantenimiento del hematocrito entre el 25% y 30%⁽²⁷⁹⁾, aunque ninguno de estos factores fue analizado en nuestro estudio.

Por otra parte, los objetivos fundamentales del **manejo ventilatorio** de estos pacientes son: evitar un daño adicional del tejido pulmonar lesionado, eliminar el edema alveolar generado por la lesión de isquemia-reperfusión y permitir un adecuado intercambio gaseoso.

Tradicionalmente se utilizaba una ventilación con elevados volúmenes corrientes para evitar la hipercapnia⁽³¹⁹⁾. Sin embargo este manejo asociaba altas presiones inspiratorias, aumentando el riesgo de sobredistensión, la cual, además de producir liberación de citoquinas y perpetuar la lesión pulmonar, podía provocar fenómenos de volotrauma o barotrauma⁽⁷⁾.

Por ello, se introdujo el concepto de ventilación protectora, cuyo uso mostró una mejoría en el pronóstico de los pacientes con SDRA⁽³²⁰⁾. Este modo ventilatorio incluye el uso de un volumen corriente bajo (6 ml/K), mantenimiento de la presión meseta por debajo de 30 cmH₂O, aplicación de una PEEP elevada (superior a 10 cmH₂O) y aumento

de la frecuencia respiratoria, para mantener la normocapnia ⁽³²⁰⁾. Sólo De Perrot analizó la eficacia de este modo ventilatorio en la evolución del cuadro de disfunción ⁽³²¹⁾. En su trabajo se observó que el uso de un volumen corriente bajo y una PEEP alta mejoraban la oxigenación y disminuían la liberación de citoquinas, mientras que el uso de una ventilación agresiva añadía una lesión secundaria a la lesión inicial de la isquemia-reperusión ⁽³²¹⁾. Así pues, el uso de este tipo de ventilación mecánica permitirá, por un lado, no añadir un daño al tejido pulmonar lesionado y, por otro, mantener un adecuado intercambio gaseoso, aunque, en algunos casos graves, el uso de este modelo conduzca a la aparición de cierto grado de hipercapnia que debe ser permitido.

Finalmente, otros tratamientos utilizados en la Disfunción Primaria del Injerto ⁽²⁷⁹⁾, tales como los sistemas de oxigenación extracorpóreo, el surfactante e incluso el trasplante, no fueron utilizados en ninguno de nuestros pacientes, motivo por el cual no serán comentados.

5-1-4.- MORBILIDAD ASOCIADA A LA DISFUNCIÓN PRIMARIA DEL INJERTO.

Como ya hemos comentado anteriormente, la escasez de trabajos que analicen la disfunción tal y como se definió por la ISHLT ⁽¹⁵⁸⁾, hace difícil la comparación de nuestros resultados con otras series. Sin embargo, sí podemos extraer algunas conclusiones acerca de la influencia que ejerce la aparición de la Disfunción Primaria del Injerto en el postoperatorio del trasplante pulmonar.

Prácticamente todos los trabajos realizados acerca de la DPI coinciden en que la presencia de este cuadro *aumenta de forma significativa el tiempo de ventilación mecánica* ^(11, 12, 142-145, 246, 248, 269). En nuestra serie la DPIs se asoció con mayores

tiempos de ventilación mecánica inicial y de finalización del soporte ventilatorio. El análisis comparativo entre los grados 2 y 3 muestra una ausencia de diferencias significativas entre ambos, tanto en el tiempo de ventilación mecánica inicial como en el tiempo de finalización de la misma.

Sin embargo, aunque parece evidente que la DPIcs asocia un mayor tiempo de ventilación mecánica, la interpretación de estos datos podría verse artefactada por las limitaciones propias de los valores recogidos. Por un lado, en el tiempo de ventilación mecánica inicial no se contabilizan aquellos pacientes que no han sido desconectados de forma exitosa en ningún momento del postoperatorio (bien porque murieron, bien porque fueron dados de alta con ventilación mecánica) ni se incluyen los períodos de ventilación mecánica añadidos en aquellos casos que, tras una desconexión exitosa, tuvieron que ser de nuevo conectados al respirador. Por otro lado, el tiempo de finalización de la ventilación mecánica sólo contabiliza el tiempo total transcurrido desde el inicio del postoperatorio hasta la retirada definitiva de la ventilación mecánica, de forma que no puede valorar de forma adecuada aquellos casos con una desconexión exitosa inicial que tuvieron que ser ventilados de nuevo por diferentes circunstancias y en los que los períodos de ausencia de ventilación mecánica son muy variables (por ejemplo, un paciente desconectado a las 24 horas que tuviese que ser ventilado de nuevo al décimo día del postoperatorio, durante un período de cinco días, contabilizaría lo mismo que un paciente con ventilación mantenida durante los primeros quince días del postoperatorio). Tampoco puede valorar de forma adecuada aquellos pacientes que murieron con ventilación mecánica, donde el fin de la misma coincide con el momento de la muerte (por ejemplo, un paciente muerto a las 72 horas del postoperatorio con ventilación

mecánica contabilizaría lo mismo que un paciente con desconexión exitosa a las 72 horas).

Por ello y para evitar estas limitaciones, se incluyó la medida de los días sin ventilación mecánica (DSVM). Esta medida, que corresponde al número de días sin ventilación mecánica tras una desconexión exitosa en los primeros 30 ó 60 días del postoperatorio (DSVM 30 y DSVM 60, respectivamente), combina la duración de la ventilación mecánica y la mortalidad, permitiendo ver los efectos de cualquier situación (en nuestro caso el tipo de donación o la aparición del cuadro de Disfunción Primaria del Injerto) que afecte tanto a la ventilación mecánica como a la mortalidad, con un tamaño de muestra inferior al necesario si se utilizasen ambos por separado. Esta medida pierde su utilidad cuando la situación a valorar sólo afecta de forma independiente a la mortalidad⁽²⁸⁶⁾. Por otro lado, las propiedades estadísticas de esta medida dependen del tiempo de referencia utilizado (30 ó 60 días) y el método utilizado para testarla. En nuestro caso, debido a la distribución no normal de la medida en los diferentes grupos y al tamaño pequeño de la muestra, el test utilizado para el análisis fue no paramétrico (test de Wilcoxon), lo cual hace que las propiedades estadísticas sean menos dependientes del tiempo utilizado como referencia y que el peso de la mortalidad y de la duración de la ventilación mecánica sean similares⁽²⁸⁶⁾. En el análisis de los pacientes con DPIs se observa un significativo descenso de los DSVM, cercano al 50% en los DSVM 30 y al 35% en los DSVM 60, y el análisis comparativo de la DPI grado 2 y la DPI grado 3 muestra que estos últimos presentaron valores inferiores de DSVM, no significativos en el período de 30 días y con tendencia a la significación estadística en el período de 60 días. En el estudio de Christie, el valor de los DSVM 30 del grupo con disfunción fue de cero días (todos los pacientes del grupo murieron o permanecieron con ventilación

mecánica durante los primeros 30 días), mientras que el grupo de pacientes sin disfunción presentó un valor de 29 días (la mayoría de los casos recibieron ventilación mecánica durante menos de un día y sobrevivieron durante el período de 30 días) ⁽¹²⁾.

Además, los pacientes con DPIcs presentaron un menor porcentaje de casos con desconexión exitosa en las primeras 72 horas y de pacientes extubados, así como una mayor proporción de reintubaciones y de pacientes que recibieron traqueostomía. Finalmente, el porcentaje de pacientes dados de alta con ventilación mecánica (en la mayoría de los casos CPAP no invasiva o a través de traqueostomía) fue significativamente superior en el grupo con DPIcs.

Estos datos nos hacen suponer que, además de aumentar de forma significativa la necesidad de ventilación mecánica, la DPIcs asocia una mayor mortalidad, sobre todo en los primeros 30 días, ya que la diferencia entre ambos grupos en los DSVM 30 es mayor que en los DSVM 60.

Sin embargo, se podría pensar que este aumento de la necesidad de ventilación mecánica puede que no sea debido solamente a la propia disfunción, sino que esté influido por la presencia de otras complicaciones. Si analizamos la morbilidad que presenta el grupo con DPIcs podemos observar que este grupo presenta un aumento significativo de sangrado grave (24,4%, frente al 10% en el grupo sin disfunción), de insuficiencia renal (31,7%, frente al 15%), de trastornos neuromusculares (19,5%, frente al 5%) y de disfunción hepática (14,5%, frente al 0%), mientras que el leve aumento en la incidencia de neumonía precoz (34,1%, frente al 23,3%) y el leve descenso del rechazo agudo en los tres primeros meses (39%, frente al 51,7%) no mostraron ser estadísticamente significativos.

Salvo el hecho de que la incidencia de sangrado grave sea mayor en el grupo con DPIcs (lo cual puede suponer que esta complicación agrava la repercusión clínica de la lesión de isquemia-reperusión, provocando una mayor incidencia de DPI grado 2 y 3, toda vez que, en nuestro estudio, aquellos cuadros en los que se ha sospechado la presencia de lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión no han sido considerados como DPIcs), el resto de resultados parecen indicar que aquellos pacientes con DPIcs presentan un mayor riesgo de sufrir otras complicaciones como consecuencia de las repercusiones que asocia la presencia de la disfunción (mayor inestabilidad hemodinámica, sobre todo a nivel pulmonar, necesidad de balances negativos, peor oxigenación sistémica, mayor necesidad de ventilación mecánica, etc).

Por otro lado, en lo referente al comportamiento de la DPI grado 2 y grado 3, la ausencia de diferencias en los tiempos de ventilación mecánica y en otros parámetros (desconexión exitosa en menos de 72 horas, tasa de reintubación y porcentaje de traqueostomías), unido a las diferencias en los DSVM entre ambos grupos, nos hace pensar que la DPI grado 3, junto con un ligero aumento de la necesidad de ventilación mecánica, puede asociar un mayor porcentaje de pacientes que mueren con la misma (en nuestra serie, un 34,6% de los casos con DPI grado 3 y un 13,3% de los pacientes con DPI grado 2 fallecieron con ventilación mecánica), sobre todo en los primeros 60 días del postoperatorio (donde la diferencia de DSVM 60 tiende a la significación estadística). Este hecho se ve refrendado por la diferencia existente en el porcentaje de pacientes que consiguieron ser desconectados con éxito en cada grupo (un 80% en el grupo con DPI grado 2, frente al 46,2% en el grupo con DPI grado 3).

5-1-5.- MORTALIDAD EN LA DISFUNCIÓN PRIMARIA DEL INJERTO.

Como ya hemos visto, la Disfunción Primaria del Injerto no sólo es una de las complicaciones más frecuentes del postoperatorio inmediato, sino que, además, afecta de forma significativa al pronóstico de los pacientes sometidos a trasplante pulmonar. Muchos de los trabajos que analizan el impacto de la disfunción en la evolución del trasplante pulmonar muestran que la presencia de este cuadro asocia un aumento significativo de la mortalidad. Sin embargo, esta influencia dependerá de los criterios utilizados para definir el cuadro, de forma que, en aquellos trabajos que utilizan criterios amplios^(143, 144, 146, 155), el impacto de la Disfunción Primaria del Injerto en la mortalidad es menor, mientras que, en aquellos con criterios más estrictos^(11, 12, 142, 145, 147, 148, 157), las diferencias de mortalidad entre los pacientes con o sin disfunción son mayores.

Entre los primeros, es decir, aquellos con *criterios de definición del cuadro más amplios*, vemos como algunos no observaron una influencia significativa de la disfunción en la mortalidad de los pacientes, como Sleiman, el cual no observó muertes directamente relacionadas con la respuesta pulmonar de reimplante⁽¹⁵⁵⁾, o como Khan, el cual, a pesar de reflejar que un 60% de los fallecidos presentaron el cuadro y un 15% de las muertes totales eran debidas directamente al mismo, no consiguió demostrar una alteración de la supervivencia asociada a la llamada respuesta de reimplante⁽¹⁴³⁾. En otros trabajos sí se observaron diferencias significativas en la mortalidad a corto plazo. En la serie de Thabut, la mortalidad en la unidad de cuidados intensivos de los pacientes con disfunción fue del 29%, frente al 10,9% en pacientes sin DPI, aunque sin repercusión en el pronóstico a largo plazo⁽¹⁴⁴⁾. Finalmente, Chatila encontró que la lesión isquemia-reperusión, que aparecía en el 55% de los pacientes con fallo respiratorio agudo (30%

del total de trasplantes), fue responsable del 19% casos de mortalidad hospitalaria (5% del total de la muestra) ⁽¹⁴⁶⁾.

En aquellos estudios que utilizaron *criterios más estrictos para definir el cuadro*, el impacto de la Disfunción Primaria del Injerto en la mortalidad fue claramente mayor. De esta forma, King observó como la disfunción asociaba un aumento significativo de la mortalidad hospitalaria (40,9% frente al 11,5% en los pacientes sin el cuadro) ⁽¹¹⁾ y Fisher mostró un aumento de la mortalidad precoz (37,5% de mortalidad en los primeros 30 días, frente al 12,5% del resto de trasplantes), sin que se afectase la supervivencia a más largo plazo, una vez excluidas esas muertes precoces ⁽¹⁴⁵⁾. Resultados similares se obtuvieron en el trabajo de Meyers, donde los pacientes con disfunción presentaron una mayor mortalidad hospitalaria (28,8%, frente al 4,2%), sin que apareciesen diferencias en la supervivencia a partir de los primeros 30 días del postoperatorio ⁽¹⁴⁸⁾. Christie, sin embargo, sí consiguió mostrar, en sus diferentes trabajos, que la Disfunción Primaria del Injerto, además de aumentar la mortalidad en los primeros 30 días (con valores entre el 42,1% y 63,3%, frente a valores entre el 6,1 y 8,8%, y un riesgo relativo de mortalidad entre el 6,95 y 7,15) y la mortalidad hospitalaria (73,3% en el grupo con disfunción, frente al 14,2% en el grupo sin ella, con un riesgo relativo de mortalidad de 5,18), también afectaba de forma significativa en el pronóstico a medio y largo plazo, disminuyendo la supervivencia a 1 y 2 años ^(12, 142, 147). Finalmente, nuestro compañero, el Dr. Planas, observó que la mortalidad en la unidad de cuidados postoperatorios de los pacientes con disfunción fue del 40%, frente al 12% en los pacientes sin ella, con un riesgo relativo de mortalidad del 4,9.

Por otra parte, algunos de los trabajos que utilizaron los criterios de la ISHLT ^(246, 265, 269, 270), mostraron que los pacientes con DPI grado 3 presentaban un

aumento significativo de la mortalidad precoz (en los primeros 30 y 90 días del postoperatorio), tal y como veremos más adelante.

Así pues, viendo estos datos, se puede afirmar que la Disfunción Primaria del Injerto, además de ser una de las complicaciones más frecuentes del postoperatorio inmediato, es la causa más frecuente de mortalidad precoz en el trasplante pulmonar ^(149, 150). Incluso en el registro de la Sociedad Internacional de trasplante cardiaco y pulmonar (International Society of Heart and Lung Transplantation – ISHLT) la DPI es la causa más frecuente de muerte en los primeros 30 días (28,4%) junto con las infecciones bacterianas (21,2%), pasando a ser la segunda causa en la mortalidad entre los 31 días y el primer año (19%, frente al 36,3% causadas por las infecciones bacterianas) ⁽¹⁵¹⁾.

Los resultados obtenidos en nuestro trabajo muestran varios aspectos interesantes. En primer lugar, analizando la *mortalidad total asociada a la DPIcs*, se observa que ésta presentó un aumento significativo de la mortalidad en los tres períodos analizados, siendo la diferencia más significativa en la primera semana del postoperatorio, donde ningún paciente sin disfunción falleció, mientras que la mortalidad del grupo con DPIcs fue del 9,8%, y en los primeros treinta días, donde la tasa de mortalidad del grupo con DPIcs quintuplicó la del grupo sin disfunción (en el análisis multivariante el riesgo de mortalidad de la DPIcs en los primeros 30 días era 6,4 veces mayor que el riesgo de los pacientes sin DPIcs). En la mortalidad global de los primeros tres meses del postoperatorio se mantuvo la mayor tasa de mortalidad en el grupo con DPIcs, aunque la diferencia fue menor que en el período anterior (34,1% en el grupo con DPIcs y 13,3% en el grupo sin disfunción), al igual que el riesgo relativo obtenido en el

análisis multivariante (en los primeros 3 meses del postoperatorio el riesgo de mortalidad de los pacientes con DPIcs resultó ser 2,9 veces mayor que el de los pacientes sin DPIcs).

Para valorar la influencia de la disfunción en la mortalidad dentro de cada uno de los períodos analizados se ha comparado la **mortalidad no acumulada de la DPIcs** en cada uno de los períodos (porcentaje de fallecidos, excluyendo los del período anterior). Este análisis nos permite observar como el impacto de la DPIcs en la mortalidad se produce fundamentalmente en la primera semana (9,8% de fallecidos en el grupo con DPIcs, frente a ningún caso en el grupo sin disfunción) y en los primeros treinta días del postoperatorio (entre la primera semana y los primeros 30 días fallecieron un 18,9% de los pacientes con DPIcs y un 5% de los casos sin disfunción, con una p tendente a la significación estadística), mientras que en el período comprendido entre los treinta días y tres meses del postoperatorio la mortalidad de ambos grupo fue similar (10% en el grupo con DPIcs, frente al 8,8% en el grupo sin disfunción). Estos datos concuerdan con los obtenidos en otras series, donde la mortalidad en los grupos con disfunción se produjo principalmente en el período postoperatorio inmediato (durante su estancia en la unidad de cuidados intensivos o en los primeros 30 días)^(11, 12, 142-148).

Por otro lado, el **análisis de los diferentes grados de DPI**, establecidos según la clasificación de la ISHLT⁽¹⁵⁸⁾, mostró que los pacientes con DPI grado 2 y, sobre todo, con DPI grado 3 presentaban mayores tasas de mortalidad que aquellos sin disfunción o con DPI grado 1, aunque las diferencias disminuían conforme aumentaba el período de mortalidad analizado. Esta situación se confirmaba en el análisis multivariante, donde la DPI grado 2 y grado 3 mostraron un aumento significativo del riesgo de mortalidad en los primeros 30 días (con una odds ratio de 5,4 y 10,1, respectivamente) en comparación con los grados 0 y 1, mientras que el aumento del riesgo presente en la mortalidad a los 3

meses era claramente menor e incluso perdía significancia estadística con respecto a los períodos anteriores (en el caso de la DPI grado 2, la odds ratio obtenida de 2,4 no resultaba estadísticamente significativa y, en el caso de la DPI grado 3, el riesgo relativo de 3,8 era claramente inferior al obtenido en los primeros 30 días del postoperatorio).

Este hecho se explica al analizar la *mortalidad no acumulada*. En los pacientes sin disfunción o con DPI grado 1 y en aquellos con DPI grado 2, la mortalidad se distribuye de forma más o menos homogénea entre los períodos analizados a partir de la primera semana, donde ninguno de estos grupos presenta pacientes fallecidos. En los pacientes con DPI grado 2, la mayor tasa de mortalidad aparece en el período comprendido entre la primera semana y los primeros 30 días de postoperatorio, mientras que en los pacientes sin disfunción o con DPI grado 1, la tasa de mortalidad no acumulada es ligeramente superior en el período más tardío comprendido entre los 30 días y los 3 meses del postoperatorio. Sin embargo, la mayor mortalidad que asocia la DPI grado 3 se produce, fundamentalmente, en las fases iniciales del postoperatorio (sobre todo en la primera semana del postoperatorio), de forma que, una vez pasado dicho período, la mortalidad que asocia la presencia de DPI grado 3 no es significativamente superior a la que asocia la DPI grado 2 e, incluso en el período más tardío (entre los 30 días y los tres meses), dicha mortalidad es inferior a la del grado 2 y muy similar a la presente en el grupo sin disfunción o con DPI grado 1.

Según estos datos podemos concluir que la presencia de Disfunción Primaria del Injerto de grado 2 y 3 aumentan de forma significativa el riesgo de mortalidad, fundamentalmente en las fases más precoces del postoperatorio (primeros 30 días) y que este fenómeno es más evidente cuanto mayor es el grado de disfunción.

La observación de los resultados obtenidos en otras series también refleja que la DPI grado 3 asocia una mayor mortalidad, sobre todo en los primeros 30 días del postoperatorio. Christie refirió una mortalidad, en los primeros 30 días, del 36,4% en los pacientes con DPI grado 3 presente a las 72 horas del postoperatorio (T 72), frente al 11,7% del grado 2, al 6,3% del grado 1 y al 3,5% del grado 0 ⁽²⁶⁵⁾. Por otra parte, Prekker, que analizó la mortalidad en los primeros 90 días, mostró que la mortalidad del grado 3, presente en las primeras 48 horas del postoperatorio (T 0-48), fue superior a la de los grados 1 y 2 (17%, 10% y 8%, respectivamente) ⁽²⁶⁹⁾. Por último, Whitson, en sus dos trabajos, presentó una mortalidad entre el 16 y 17% en el grupo con DPI grado 3 en las primeras 48 horas (T 0-48), 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 ^(246, 270).

Finalmente, aunque es difícil asociar directamente la presencia de la DPI a la causa principal del fallecimiento, ya que, en muchas ocasiones, lo que provoca la presencia de la disfunción es la aparición de nuevas complicaciones que, en conjunto, conducen a la muerte final del paciente, en nuestra serie, tres de los veinte fallecidos (15% de los fallecidos totales), que representan un 2,97% de la muestra total, un 7,3% de los pacientes con DPIs y un 11,54% de los casos con DPI grado 3, murieron por consecuencia directa de una DPI grado 3 grave sin respuesta al tratamiento aplicado. En todos ellos, el fallecimiento se produjo en la primera semana del postoperatorio, de forma que, en este período, la Disfunción Primaria del Injerto grado 3 fue la principal causa de muerte. Si embargo, a partir de la primera semana del postoperatorio, la influencia directa de ésta en la mortalidad parece desaparecer, aunque no así su influencia indirecta, ya que muchas de las complicaciones que finalmente condujeron a la muerte aparecieron

a consecuencia del desarrollo de la disfunción. Aún así, la DPI grado 3 supuso la causa directa más frecuente de mortalidad en los primeros 30 días (un 21,4% de los pacientes fallecidos en este período murieron a consecuencia directa de la DPI grado 3).

5-1-6.- TIEMPOS DE ESTANCIA EN LA DISFUNCIÓN PRIMARIA DEL INJERTO.

El impacto de la presencia de la Disfunción Primaria del Injerto en los tiempos de estancia, tanto en la unidad de cuidados postoperatorios (UCP), como en el hospital, también se verá influenciado por los criterios utilizados para definir el cuadro. Mientras que, en aquellos estudios que utilizaron criterios amplios, las diferencias en los tiempos de estancia eran mínimas o inexistentes^(143, 144), aquellos trabajos que utilizaron criterios más estrictos presentaban tiempos de estancia en UCP más prolongados (aproximadamente el doble) para los casos con disfunción, al igual que mayores tiempos de estancia hospitalaria (entre 1,5 y 2 veces los tiempos de estancia hospitalaria de los pacientes sin disfunción)^(11, 12, 142, 148).

El único estudio que analizó estos tiempos utilizando los criterios de la ISHLT mostró que la presencia de DPI grado 3 asociaba un aumento del tiempo de estancia en UCP (algo más del doble) y del tiempo de estancia hospitalaria (algo más de 1,5 veces) con respecto al resto de pacientes⁽²⁶⁹⁾.

En nuestro trabajo, la presencia de DPIcs se asoció con un aumento significativo del tiempo de estancia en nuestra unidad de cuidados postoperatorios, de casi el doble, que, sin embargo, no se reflejó en el tiempo de estancia hospitalaria (aunque los pacientes con DPIcs presentaron tiempos de estancia hospitalaria ligeramente superiores, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas).

Entre los factores que se pueden barajar para explicar estos datos tenemos, en primer lugar, el hecho de que la presencia de disfunción provoca un aumento de la necesidad de ventilación mecánica que, unido al tiempo necesario para la resolución del cuadro, desembocarán en un aumento de la estancia en la UCP. Por otro lado, la DPIcs asocia un aumento significativo de otras complicaciones no pulmonares, las cuales provocarán una prolongación de los tiempos de estancia en UCP. Además existe un último fenómeno que podría, incluso, aumentar estas diferencias, como es el hecho de que si, como hemos visto, la mortalidad de los pacientes con DPIcs se produce fundamentalmente en los primeros 30 días, la exclusión de los pacientes fallecidos podría aumentar los tiempos medios de estancia en la UCP de los pacientes supervivientes, lo cual aumentaría, aún más, las diferencias con respecto a los pacientes sin disfunción. Sin embargo, a diferencia de lo que ocurre en otras series, en la nuestra, el aumento del tiempo de estancia en la UCP no se refleja en un aumento significativo de la estancia hospitalaria.

Finalmente, el análisis de los diferentes grados de disfunción no mostró que la DPI grado 3 asociase mayores tiempos de estancia, ni en la UCP ni en el hospital, que el grado 2. Este resultado podría explicarse por el artefacto, ya comentado, que podrían suponer las muertes precoces en este grado de disfunción.

5-2.- LA DISFUNCIÓN PRIMARIA DEL INJERTO EN LOS TRASPLANTES CON DONACIÓN EN ASISTOLIA.

Otro de los objetivos fundamentales de este trabajo es el análisis de la Disfunción Primaria del Injerto dentro del grupo de donación en asistolia, comparando su incidencia y evolución con la presente en el grupo de trasplantes con injertos procedentes de donantes con muerte cerebral.

5-2-1.- INCIDENCIA DE LA DISFUNCIÓN PRIMARIA DEL INJERTO EN LOS TRASPLANTES CON DONACIÓN EN ASISTOLIA.

El análisis de los datos obtenidos en nuestra serie muestra como la donación en asistolia se asocia con un aumento del riesgo de sufrir una Disfunción Primaria del Injerto clínicamente significativa, tanto en el análisis univariante como en el multivariante. Sin embargo, este aumento del riesgo de DPIcs (Odds ratio de 3,24 con un IC 95% entre 0,98 y 10,73) coincide con una incidencia de DPI grado 3 similar en ambos grupos, lo cual implica que la principal diferencia entre los grupos de donación en asistolia y donación en muerte cerebral radica en la presencia de DPI grado 2, cuya incidencia en los primeros es del 31,6%, frente al 11% que presenta el grupo de trasplantes con donantes en muerte cerebral. Con estos datos podríamos concluir que, si bien la Disfunción Primaria del Injerto clínicamente significativa es más probable que aparezca si el injerto se obtiene de un donante en asistolia, no será en su forma más grave (grado 3), sino en su grado más moderado (grado 2), lo cual tendrá, como veremos en

adelante, una importancia fundamental en el devenir del postoperatorio de estos pacientes.

Para explicar estos resultados se podría esgrimir que las diferencias, en lo referente a los factores preoperatorios e intraoperatorios, presentes en nuestro grupo de donación en asistolia con respecto al grupo de donación en muerte cerebral podrían favorecer la presencia del cuadro. Sin embargo, tal y como veremos a continuación, el análisis de los datos obtenidos no avala dicha hipótesis.

Entre los factores preoperatorios del donante, la única diferencia encontrada en el grupo de donación en asistolia ha sido el sexo de los donantes, ya que todos los donantes del grupo de donación en asistolia fueron varones, mientras que, en el grupo de donantes con muerte cerebral, el 46,3% fueron hombres y el 53,7% mujeres. Sin embargo, en aquellos trabajos donde el sexo de los donantes supone un factor de riesgo para el desarrollo de Disfunción Primaria del Injerto, es el sexo femenino el que asocia dicho riesgo⁽²⁴⁵⁾.

Por otro lado, las únicas diferencias encontradas en los factores preoperatorios de los receptores fueron la presencia de un mayor porcentaje de varones en el grupo de donación en asistolia (79,1%, frente al 57,3% en el grupo con donación en muerte cerebral), factor que no ha mostrado influir en el riesgo de disfunción en ninguno de los estudios realizados, así como un mayor porcentaje de pacientes con ventilación mecánica no invasiva preoperatoria entre aquellos que recibieron injertos obtenidos en asistolia (21,1%, frente al 7,1% en el grupo de donación en muerte cerebral), aunque este hecho, a pesar de asociar una mayor mortalidad precoz de los trasplantes pulmonares, no ha mostrado ser un factor de riesgo para la Disfunción Primaria del Injerto⁽¹⁵¹⁾.

Finalmente, ninguno de los factores intraoperatorios mostró ser diferente en el grupo de donación en asistolia con respecto al de donación en muerte cerebral, excepto los tiempos totales de isquemia, de los cuales hablaremos más tarde.

Así pues, los factores preoperatorios, del donante y receptor, y los factores intraoperatorios no parecen influir en la mayor presencia de DPIcs en nuestro grupo de donación en asistolia, como demuestra el hecho de que la donación en asistolia ha mostrado ser un factor de riesgo independiente de DPIcs en el análisis multivariante (incluso el riesgo obtenido en este análisis es superior al obtenido en el análisis univariante).

Por ello hemos de pensar que los **factores que favorecen el desarrollo de la Disfunción Primaria del Injerto en aquellos obtenidos en asistolia** deben encontrarse en el propio proceso de la donación. La donación en asistolia conlleva una serie de diferencias con respecto a la donación de pacientes con muerte cerebral, alguna de las cuales podría influir tanto en la presencia de Disfunción Primaria del Injerto, como en su comportamiento a lo largo del periodo postoperatorio.

Entre los fenómenos que podrían favorecer la aparición de la Disfunción Primaria del Injerto en los donantes en asistolia tenemos la presencia de un *periodo variable de isquemia caliente*, *los mayores tiempos de isquemia total* y *la presencia de inestabilidad hemodinámica premortem*, estos dos últimos serán más evidentes y significativos en los donantes en asistolia no controlados.

En lo referente a los *efectos deletéreos de la isquemia caliente* en los injertos pulmonares, los diferentes estudios experimentales que analizan este hecho (*apartado 1-1-3*) muestran que periodos cortos de isquemia normotérmica apenas afectan a la función pulmonar. En algunos de estos trabajos, un tiempo de isquemia caliente inferior a 60

minutos en pulmones colapsados no asociaba una alteración significativa de la capacidad de oxigenación, la complianza o la presencia de edema pulmonar, en comparación con injertos que no habían sufrido un tiempo de isquemia caliente ^(17, 25, 36). Sin embargo, periodos más prolongados de isquemia caliente asociaban un mayor daño del tejido pulmonar, aunque este daño podía atenuarse si durante la fase de isquemia caliente se aplicaban una serie de medidas, como la ventilación con oxígeno de los pulmones, y si el tiempo de dicha fase no era excesivamente largo. De esta forma vemos como algunos estudios, mediante el método de evaluación “ex vivo”, muestran como injertos sometidos a isquemia caliente durante periodos de hasta cuatro horas, aunque presentan signos de edema pulmonar (disminución de la complianza, aumento de las resistencias vasculares pulmonares y ganancia de peso), mantienen una capacidad de oxigenación dentro de unos valores clínicamente aceptables ⁽⁴⁵⁻⁴⁷⁾.

Por otro lado, aquellos estudios que utilizan modelos de trasplante pulmonar para evaluar la función de los injertos, también han mostrado que los pulmones insuflados o ventilados con tiempos de isquemia caliente de hasta dos horas presentan una función postimplante similar o ligeramente inferior a la que presentan los injertos obtenidos de donantes con el corazón latiendo y que, aunque estos pulmones con isquemia caliente parecen sufrir un mayor grado de lesión isquemia-reperfusión, la repercusión clínica del daño es mínima, permitiendo valores de capacidad de oxigenación y complianza aceptables ⁽⁴⁹⁻⁵³⁾. Incluso en uno de estos trabajos se mostró como pulmones ventilados con oxígeno al 100% y cuatro horas de isquemia caliente presentaban signos de lesión (aumento de la diferencia alvéolo-arterial de oxígeno, de las resistencias vasculares pulmonares y del agua extravascular pulmonar), aunque estos valores eran clínicamente aceptables ⁽⁵³⁾. Por último, en el trabajo de Binns, que comparaba la función pulmonar a

los 21 días del trasplante entre un grupo de trasplantes con injertos sometidos a una preservación fría estándar (mediante la infusión de la solución de preservación fría) y uno con injertos obtenidos en asistolia (sometidos a 60 minutos de isquemia caliente), el intercambio gaseoso y el perfil hemodinámico era similar en ambos grupos ⁽⁷⁶⁾.

En nuestra serie, los injertos obtenidos de donantes en asistolia presentaron un tiempo medio de isquemia caliente de $108,3 \pm 16$ minutos (rango entre 90 y 145 minutos), durante el cual fueron ventilados con oxígeno al 100%, tal y como se establece en nuestro protocolo de donación en asistolia (*apartado 3-1-1-b*). Con este tiempo medio de isquemia caliente, viendo los datos expuestos anteriormente, podríamos suponer que los injertos obtenidos de los donantes en asistolia presentan una mayor probabilidad de presentar un ligero empeoramiento de la función pulmonar secundario a un mayor grado de lesión isquemia-reperfusión, manifestado en forma de una mayor incidencia de Disfunción Primaria del Injerto moderada o de grado 2, tal y como resulta en nuestro estudio.

A este periodo de isquemia caliente que invariablemente sufren los injertos que obtenemos de donantes en asistolia hemos de añadir el tiempo de isquemia fría que sufrirán dichos pulmones hasta el momento de la reperfusión, lo cual resulta en un ***aumento el tiempo de isquemia total del injerto***. En el caso de los donantes en asistolia no controlados tipo 2 este período de isquemia fría se compone de dos fases claramente diferenciadas. En un primera etapa, denominada de fase de preservación “in situ”, debido a la necesidad de tiempo para conseguir el consentimiento de la donación y preparar la infraestructura necesaria para la extracción e implante de los pulmones, los injertos serán sometidos a un enfriamiento tóxico. El objetivo de esta medida es eliminar los efectos deletéreos de la isquemia caliente intentando enfriar a los pulmones de la forma más

rápida posible sin llegar a extraerlos, ya que para dicha extracción es imprescindible la obtención del consentimiento familiar y del permiso judicial, tal y como hemos señalado en el *apartado 3-1-1-b*. En una segunda fase, denominada de preservación estándar, al igual que en el caso de los injertos obtenidos de donantes con corazón latiendo y muerte cerebral, se iniciará la perfusión de la solución de preservación a través de la vasculatura pulmonar para el posterior almacenaje en una solución fría hasta el momento del implante.

El efecto de la preservación “in situ” mediante el enfriamiento tóxico de los pulmones ha sido evaluado de diferentes formas. En primer lugar, Van Raemdonck mostró que esta técnica permitía retrasar el catabolismo del ATP y, con ello, una mayor tolerancia de la isquemia, aunque la eficacia para prevenir la deplección de dicho ATP era menor a la ofrecida por la preservación con el corazón latiendo y la perfusión de una solución fría ⁽⁴¹⁾. Por otro lado, aquellos estudios que evaluaron la función pulmonar de injertos preservados con enfriamiento tóxico mostraron que esta era adecuada, incluso hasta con 12 horas de preservación tóxica ^(65 - 69). Además, en aquellos estudios comparativos entre injertos con enfriamiento tóxico, sin isquemia caliente, e injertos con preservación estándar, la función de los primeros no se mostró significativamente diferente a la de los injertos obtenidos con corazón latiendo y perfusión de solución de preservación fría ^(70, 73). Finalmente, los trabajos de Rega ^(71, 72) y Wierup ^(77, 78), demostraron que la función de los pulmones sometidos a isquemia caliente y enfriamiento tóxico era similar a la que presentaban aquellos preservados de forma estándar. En los primeros, que comparaban injertos sometidos a una hora de isquemia caliente y un enfriamiento tóxico posterior, de hasta 6 horas, con injertos obtenidos de corazón latiendo preservados de forma estándar, se observó que no existían diferencias

significativas entre ambos grupos en lo referente a resistencias vasculares pulmonares, presiones de vía aérea, índices de oxigenación y relaciones de peso húmedo/seco^(71, 72). Mientras que Wierup, mediante un estudio que evaluaba la función pulmonar a las 5 semanas del trasplante, mostró la ausencia de diferencias en el intercambio gaseoso entre pulmones sometidos a 31 minutos de isquemia caliente y 2 horas de enfriamiento tópico y pulmones de donantes con corazón latiendo^(77, 78).

Por tanto, en vista de estas observaciones, podemos afirmar que el enfriamiento tópico es un método que permite, de forma eficaz, eliminar los efectos deletéreos de la isquemia caliente sin que su uso repercuta de forma negativa en la función postimplante de los injertos obtenidos en asistolia. Incluso, algún autor como Kutchska, que, en su estudio comparativo entre injertos preservados mediante enfriamiento tópico y otros preservados con infusión anterógrada de una solución fría, observó que la función de los pulmones sometidos al enfriamiento tópico era mejor que la del grupo control, planteó la hipótesis de que el enfriamiento tópico permitía una mejor preservación del injerto, ya que el descenso de la temperatura se producía de forma más progresiva y lenta, permitiendo la ausencia del estrés mecánico asociado a un rápido enfriamiento y, con ello, una mejor protección tanto de la célula endotelial como de los neumocitos tipo II⁽⁷³⁾.

Esa primera fase de preservación “in situ”, que sufren los injertos obtenidos de donantes en asistolia tipo 2, supone un aumento del tiempo de isquemia fría en comparación con el que presentan los injertos de donantes en muerte cerebral. En nuestra serie el tiempo medio de preservación “in situ” en el grupo de donación en asistolia fue de $182,75 \pm 40$ minutos, con un rango entre 108 y 240 minutos, mientras que los tiempos de preservación estándar entre ambos grupos no fueron significativamente diferentes.

Sólo en uno de los trabajos de Rega ⁽⁷²⁾ y en los estudios de Wierup ^(77, 78), el grupo de injertos con donación en asistolia presentó tiempos de isquemia total superiores a los presentes en los grupos control de injertos obtenidos con corazón latiendo, lo cual, como ya hemos señalado, no influyó negativamente en la función postimplante de los primeros.

Sin embargo la diferencia en los tiempos de isquemia total entre ambos grupos es mucho mayor que la presente en cualquiera de los trabajos anteriormente mencionados, ya que, mientras que los donantes en muerte cerebral sólo sufren un período de isquemia fría (tiempo de preservación estándar, que en nuestra serie oscila entre los $271,9 \pm 57$ minutos, para el primer injerto, y los 398 ± 90 minutos, para el segundo), los donantes en asistolia tipo 2 sufren un período inicial de isquemia caliente, posteriormente un período de preservación “in situ” y, finalmente, un período de preservación estándar (similar al que sufren los injertos de donantes en muerte cerebral), que, sumados, suponen un tiempo de isquemia total significativamente superior al de los primeros. En nuestra serie el tiempo medio de isquemia total del primer injerto fue de $530,25 \pm 82$ minutos y el del segundo fue de $692,6 \pm 100$ minutos. En ambos casos el tiempo medio de isquemia total del grupo de donación en asistolia fue casi el doble del presente en el grupo de donación con muerte cerebral.

Es lógico pensar que esta diferencia en los tiempos de isquemia total pueda tener alguna repercusión en la función postimplante y, más específicamente, en la incidencia de Disfunción Primaria del Injerto. Los estudios que analizan el tiempo de isquemia como factor de riesgo de la disfunción muestran que, aunque actualmente su papel es menos importante, gracias a las mejoras en la preservación pulmonar ⁽²⁵²⁻²⁵⁴⁾, la presencia de tiempos de isquemia prolongados ha demostrado aumentar la incidencia de la misma,

siendo considerado como un factor de riesgo adicional, aunque no causa directa, de la Disfunción Primaria del Injerto⁽²⁴⁴⁾.

Aunque existen trabajos que han mostrado que los grupos de pacientes con Disfunción Primaria del Injerto presentaban tiempos medios de isquemia superiores a los grupos sin disfunción^(144, 146, 155, 157), otros muchos no han conseguido demostrar una correlación entre ambos^(11, 142, 143, 145, 245, 246, 248, 252, 253). El motivo de esta discrepancia fue sugerido por Christie, el cual señaló que, más que una correlación lineal entre el tiempo de isquemia y la DPI, debe existir un umbral de tiempo a partir del cual aumentará de forma muy significativa el riesgo de aparición del cuadro, aunque su presencia puede ocurrir también con tiempos de isquemia cortos (en su serie, los dos pacientes con tiempos de isquemia superiores a 8 horas presentaron disfunción del injerto, al igual que seis pacientes con tiempos de isquemia inferiores a 3 horas)⁽¹⁴²⁾. Como la mayoría de los trabajos utilizaron injertos con tiempos de isquemia inferiores a 6-8 horas, muchos de ellos no consiguieron establecer una correlación significativa entre el tiempo de isquemia y la presencia de Disfunción Primaria del Injerto. Esta hipótesis, unida al hecho de que algunos trabajos hayan mostrado que tiempos de isquemia superiores a 7-8 horas asociaban una peor función del injerto y una mayor mortalidad precoz^(254, 255), nos hace pensar que un aumento significativo del tiempo de isquemia por encima de esas 7-8 horas puede asociar un mayor riesgo de Disfunción Primaria del Injerto, aunque este extremo no ha sido confirmado por ningún estudio.

Otro aspecto diferencial entre la donación en asistolia y la donación con corazón latiendo, que podría tener un papel en la mayor incidencia de Disfunción Primaria del Injerto en los primeros, es la presencia en éstos de un ***período de inestabilidad hemodinámica y/o hipoxia previo a la parada cardíaca***. Mientras que en los donantes

con muerte cerebral y corazón latiendo la estabilidad hemodinámica se mantiene hasta el mismo momento de la preservación y extracción pulmonar, en los donantes en asistolia existe un período variable en el cual el donante sufre una hipotensión severa, ausencia de latido cardíaco e hipoxia por ausencia de ventilación.

En la mayoría de los estudios experimentales que hemos analizado en el *apartado 1-1-3*, la parada cardíaca se provoca de forma inmediata mediante la administración de drogas o por fibrilación miocárdica, de forma que no es posible evaluar de forma eficaz la influencia que puede tener este fenómeno en la función del injerto postimplante.

La duración de este período, que puede aparecer previamente a la parada cardíaca o tras la misma, puede ser muy variable y dependerá fundamentalmente del lugar y el momento en el que se produce la parada cardíaca y de la rapidez en la instauración de las medidas de reanimación cardiopulmonar. Mientras que en los donantes controlados este período puede ser mínimo, en los donantes no controlados puede prolongarse de forma muy significativa (muchos protocolos excluyen la donación de aquellos cadáveres que han sufrido períodos muy prolongados de hipoxia o en los que se retrasa el inicio de la reanimación cardiopulmonar).

En el *apartado 1-1-3-d*, donde se habla del efecto de esta situación en la función del injerto, se hace referencia al trabajo de Maurey, que analiza el efecto de la isquemia caliente y la hipoxia previa a la parada cardíaca, en el cual no se observó que ninguno de estos fenómenos influyeran de forma negativa en la función pulmonar tras el implante, aunque el período de hipoxia de su serie era relativamente corto (7 minutos) ⁽⁸⁸⁾. Sin embargo, Tremblay, en su estudio comparativo que analizaba el efecto de la hipotensión premortem asociada o no a la isquemia caliente, concluyó que la presencia de hipotensión no conducía inevitablemente a la disfunción del injerto (el grupo con

hipotensión aislada presentó una función similar al control), pero la asociación entre hipotensión premortem e isquemia caliente posterior producía un empeoramiento significativo de los parámetros funcionales de los injertos (intercambio gaseoso, hemodinámica pulmonar y relación peso húmedo/seco), así como una disminución importante de la supervivencia ⁽⁸⁹⁾. Entre las posibles explicaciones que esgrime el autor tenemos que cuando la hipotensión se sigue de un período de isquemia caliente, se da tiempo a los neutrófilos activados y a los mediadores inflamatorios para producir una mayor lesión tisular. También podría suceder que sea necesario cierto tiempo para la síntesis y expresión de las moléculas responsables de la activación y secuestro de los neutrófilos, así como para la liberación de citoquinas proinflamatorias y la aparición de los cambios histológicos secundarios a los mismos ⁽⁸⁹⁾.

Así pues, parece que algunos de los fenómenos que diferencian el proceso de donación en asistolia de la donación con el corazón latiendo (la presencia de isquemia caliente, los mayores tiempos de isquemia total y la presencia de un período de inestabilidad hemodinámica y/o hipoxia previa a la preservación) pueden favorecer la presencia de la Disfunción Primaria del Injerto.

Sin embargo, existen otros **hechos diferenciales que podrían atenuar este aumento del riesgo de disfunción del injerto en los donantes en asistolia**, tales como la *ausencia de muerte cerebral y de ventilación mecánica* en dichos donantes.

La **muerte cerebral** asocia, de forma inmediata, una respuesta sistémica caracterizada por una tormenta simpática inicial con crisis hipertensiva, seguida de una pérdida del tono vasomotor con hipoperfusión, una pérdida de la función del eje hipotálamo-hipofisario, el inicio de un metabolismo anaerobio con deplección de los depósitos energéticos (secundario a las alteraciones endocrinas y a la hipoperfusión) y

una respuesta inmunológica e inflamatoria ⁽⁵⁾. A nivel pulmonar, estos fenómenos desembocan en el desarrollo de dos tipos de lesión:

- En primer lugar, aparece un edema pulmonar neurogénico en relación con el fenómeno de tormenta simpática, mediante dos posibles mecanismos. Un mecanismo hemodinámico que provocaría un aumento de la presión hidrostática y una alteración simpática de la permeabilidad capilar, que conduciría a un aumento de la misma. La aparición de este edema puede provocar un empeoramiento significativo de la función pulmonar ⁽⁵⁾.
- En segundo lugar, la respuesta inmune e inflamatoria sistémica también afectaría al pulmón, empeorando la función pulmonar y aumentando el riesgo de rechazo agudo y/o disfunción del injerto, por aumento de productos proinflamatorios y antígenos del complejo de histocompatibilidad HLA II ⁽⁵⁾.

La **ventilación mecánica** es otro de los elementos que diferencia a los donantes con muerte cerebral de los donantes en asistolia, fundamentalmente los donantes del tipo no controlados, ya que estos no reciben ventilación mecánica o sólo lo hacen durante las maniobras de resucitación, mientras que, tanto los donantes en muerte cerebral como los donantes en asistolia controlados, presentan períodos variables de ventilación. Ésta puede provocar diferentes tipos de lesión: volotrauma por sobredistensión pulmonar secundaria al uso de altos volúmenes corrientes, atelectrauma provocado por repetidos colapsos y reclutamientos debido a la presencia de bajos volúmenes tele-espíriatorios, barotrauma causado por la presencia de elevadas presiones inspiratorias y lesiones secundarias a la toxicidad de concentraciones elevadas de oxígeno ⁽⁷⁾. Las fuerzas mecánicas aplicadas durante la ventilación mecánica pueden lesionar al pulmón de dos formas:

- Una disrupción física o fallo por estrés. La membrana alveolo-capilar es extremadamente fina (0,2 – 0,4 μm) y permite la exposición de los capilares a un elevado estrés de la pared, determinado por la relación entre la tensión de la pared y el grosor de la misma. El aumento de las fuerzas longitudinales o de cizallamiento podría provocar la rotura de la barrera ⁽⁷⁾.
- Un proceso inflamatorio o biotrauma por activación de la mecánica celular. Las fuerzas físicas son detectadas por las células y transformadas en señales bioquímicas (mecanotransducción) que producen una liberación de mediadores proinflamatorios y una activación leucocitaria ⁽⁷⁾.

Aunque estas lesiones pueden atenuarse con modos ventilatorios adecuados (bajos volúmenes corrientes, uso de presión tele-espiratoria óptima y concentraciones bajas de oxígeno), la aplicación de la ventilación mecánica siempre producirá cierto grado de lesión, alterando las propiedades elásticas del pulmón y la permeabilidad de la membrana alveolo-capilar ⁽⁷⁾.

De esta forma, se podría afirmar que, en los donantes con muerte cerebral, el desarrollo de estos fenómenos conduciría a una lesión del tejido pulmonar que se añadiría a la producida por el fenómeno de isquemia – reperfusión, aumentando la susceptibilidad de estos injertos a presentar un cuadro de Disfunción Primaria del Injerto. Sin embargo, en el caso de los donantes en asistolia no controlados, la ausencia de estos procesos asociados a la muerte cerebral o a la ventilación mecánica, podría proteger al injerto de sufrir dicho cuadro.

Por los resultados que hemos obtenido en este estudio y, en base a la ausencia de factores de riesgo del donante, del receptor o del procedimiento que puedan justificar la mayor incidencia de Disfunción Primaria del Injerto clínicamente significativa en nuestro

grupo de donación en asistolia, se puede pensar que las causas de este mayor riesgo de disfunción del injerto en los donantes en asistolia residen en el propio proceso de la donación y en los fenómenos que lo diferencian de la donación en pacientes con corazón latiendo y muerte cerebral y que los factores favorecedores del desarrollo de la lesión (isquemia caliente, tiempos de isquemia prolongados e inestabilidad premortem) predominan sobre aquellos factores protectores (ausencia de muerte cerebral y de ventilación mecánica), a la hora de determinar el riesgo de disfunción del injerto que presentan los donantes en asistolia.

El primer estudio que investigó el efecto de alguno de estos factores en la función de los injertos (isquemia caliente, muerte cerebral y ventilación mecánica) fue realizado por Neyrinck y el grupo de trasplante de la Universidad de Luviana (Bélgica), dirigido por el Dr. Van Raemdonck⁽³³⁵⁾. En su trabajo se comparan, mediante el método de evaluación “ex vivo”, tres grupos de injertos. En el primer grupo (de control), los injertos son sometidos a 5 horas de ventilación mecánica antes de realizarse la preservación estándar con infusión anterógrada de una solución fría y posterior almacenaje durante 2 horas. En el grupo de donación con muerte cerebral y corazón latiendo se induce, de forma brusca, dicha muerte cerebral, mediante el hinchado de un catéter con balón intracerebral, manteniendo la ventilación mecánica durante 5 horas y preservando los injertos de la misma forma que en el grupo control. Por último, en el grupo de donación en asistolia se induce la parada cardíaca mediante fibrilación y se somete a los injertos a 1 hora de isquemia caliente y a 4 horas de enfriamiento tóxico, antes del almacenaje en una solución fría durante 2 horas, al igual que en el resto de los grupos. Posteriormente, todos los injertos fueron evaluados mediante un sistema de ventilación y reperfusión controlada, midiéndose las resistencias vasculares pulmonares, las presiones meseta de la

vía aérea, la relación $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ y el agua extravascular pulmonar, tras 1 hora de reperfusión. Los resultados mostraron que el grupo de donantes con muerte cerebral y corazón latiendo presentaban un aumento significativo de las resistencias vasculares pulmonares y de las presiones en vía aérea, sin que se apreciaran diferencias en la relación $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ y el agua extravascular pulmonar. Con estos datos, los autores concluyeron que los pulmones obtenidos tras donación en asistolia (con 1 hora de isquemia caliente y 4 horas de enfriamiento tóxico) eran menos susceptibles a la lesión de isquemia – reperfusión que los injertos obtenidos con el corazón latiendo, muerte cerebral y 5 horas de ventilación mecánica. Además, señalan que la ausencia de diferencias en parámetros como la relación $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ y el agua extravascular pulmonar puede deberse a algunas limitaciones del estudio tales como: la ausencia de un protocolo de fluidoterapia agresiva y de uso de catecolaminas para corregir los cambios hemodinámicos asociados a la muerte cerebral (tal y como sucede en la práctica clínica habitual), la ausencia de un período de inestabilidad hemodinámica premortem en el grupo de donación en asistolia y algunos hechos asociados al método de evaluación utilizado que podrían atenuar el desarrollo de la lesión de isquemia - reperfusión (sólo se analiza la función del injerto tras una hora de reperfusión, dicha reperfusión está controlada por presión y la solución de reperfusión utilizada presenta una elevada presión oncótica) ⁽³³⁵⁾.

5-2-2.- EVOLUCIÓN DE LA DISFUNCIÓN PRIMARIA DEL INJERTO EN LOS TRASPLANTES CON DONACIÓN EN ASISTOLIA.

Otro hecho que conviene analizar en los donantes en asistolia, además del riesgo de presentar Disfunción Primaria del Injerto, es el comportamiento de este cuadro en estos pacientes en comparación al que se presenta en los donantes con muerte cerebral.

Como ya se ha comentado anteriormente, aunque la Disfunción Primaria del Injerto clínicamente significativa (DPIcs) es más frecuente en el grupo de trasplantes con injertos obtenidos de donantes en asistolia, esta diferencia radica en la incidencia de la disfunción del injerto grado 2, no apreciándose diferencias en la incidencia de la forma más grave de disfunción (DPI grado 3).

Debido al escaso número de pacientes en cada grupo, no ha sido posible la comparación de los trasplantes con donación en asistolia y los trasplantes con donantes en muerte cerebral en cada uno de los grados de disfunción. Por este motivo, el estudio comparativo se ha realizado entre aquellos pacientes del grupo de donación en asistolia con DPIcs y aquéllos del grupo de donación en muerte cerebral con dicho cuadro. Para el análisis de los resultados hay que tener en cuenta que, en los primeros, el peso específico de los pacientes con DPI grado 2 en la evolución clínica postoperatoria de la DPIcs es superior, ya que estos representan el 54,5% (6 casos con DPI grado 2 de los 11 pacientes con DPIcs), mientras que en el grupo de donación con muerte cerebral el porcentaje de DPI grado 2 es del 30% (9 casos con DPI grado 2 de los 30 casos con DPIcs).

Por un lado, los datos hemodinámicos recogidos en el postoperatorio inmediato no mostraron ser significativamente diferentes en los pacientes con DPIcs del grupo de donación en asistolia y del grupo de donación en muerte cerebral, ni el patrón hemodinámico sistémico (índice cardiaco, valores de precarga, etc), ni en el patrón

hemodinámico pulmonar (resistencias vasculares pulmonares y porcentaje de hipertensión pulmonar postoperatoria).

En lo referente a la función pulmonar, los pacientes con DPIcs del grupo de donación en sistolia mostraron valores ligeramente superiores en la relación PaO_2 / FiO_2 (fundamentalmente en las primeras 24 horas) e inferiores en el agua extravascular pulmonar (posiblemente debido al mayor porcentaje de pacientes con DPI grado 2 respecto al total de casos con DPIcs). Por otro lado, no se apreciaron diferencias significativas ni en la puntuación radiológica ni en los valores de distensibilidad dinámica. Tampoco se observó una diferencia en el uso del óxido nítrico en aquellos pacientes con DPI grado 3. En cualquiera de los casos, el patrón evolutivo de los diferentes parámetros analizados fue similar en ambos grupos (donación en asistolia y donación en muerte cerebral).

Por otro lado, el manejo ventilatorio de los pacientes con DPIcs del grupo con donación en asistolia no mostró diferencias estadísticamente significativas con respecto al grupo de donación con muerte cerebral y DPIcs (aunque estos últimos presentaran mayores tiempos de ventilación mecánica inicial y de finalización de la ventilación, menor porcentaje de pacientes con desconexión exitosa de la ventilación mecánica y de pacientes extubados, mayor tasa de reintubación y traqueostomía y mayor porcentaje de pacientes dados de alta con ventilación mecánica), excepto en el cálculo de los días sin ventilación mecánica. El grupo con DPIcs y donación en asistolia mostró unos valores significativamente superiores de DSVM 30 y 60 a los presentes en el grupo con DPIcs y donación en muerte cerebral. Todos estos datos podrían explicarse por el hecho, ya comentado, de que el porcentaje de pacientes con DPI grado 2 (que es una forma de

disfunción del injerto menos grave y de mejor evolución que la DPI grado 3) es superior en el grupo con DPIs y donación en asistolia.

El análisis de la resolución de cada uno de los grados de Disfunción Primaria del Injerto en cada grupo (donación en asistolia y donación en muerte cerebral) mostró, en el caso del grado 2, que el porcentaje de resolución radiológica fue del 100% en ambos grupos con tiempos de resolución similares y que, mientras que en el grupo de donación en asistolia todos los casos llegaron a la resolución gasométrica completa, en el grupo de donación con muerte cerebral ésto sucedió en el 66,7% de los pacientes (aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa). En los pacientes con grado 3, los resultados también mostraron un mejor comportamiento del grupo de donación en asistolia, al mostrar un mayor porcentaje de pacientes con resolución radiológica (100%, frente al 76,2% en el grupo de donantes en muerte cerebral), de casos que alcanzaron una PaO_2 / FiO_2 superior a 200 (100% en los primeros y 85,7% en los últimos) y de casos con una resolución gasométrica completa (80% de los pacientes con donación en asistolia, frente al 52,4% de los pacientes con donación en muerte cerebral). En cualquiera de los casos ni las diferencias encontradas fueron estadísticamente significativas, ni los tiempos de resolución fueron diferentes entre ambos grupos.

Estos datos nos permiten afirmar que, en nuestro estudio, el comportamiento clínico de la Disfunción Primaria del Injerto fue, si no ligeramente más favorable, al menos similar al comportamiento de dicho cuadro en los pacientes con injertos obtenidos de donantes con muerte cerebral. Esta afirmación nos puede conducir a establecer la hipótesis de que, si bien los factores asociados a la donación en asistolia, anteriormente comentados (período de isquemia caliente, tiempos de isquemia total más prolongados e inestabilidad premortem), pueden aumentar el riesgo de Disfunción Primaria del Injerto,

estos no parecen afectar a la capacidad de resolución del cuadro que, recordemos, reside en la capacidad de aclaramiento de líquido alveolar de las células epiteliales pulmonares. También se podría pensar que los fenómenos asociados a la donación en pacientes con latido cardíaco y muerte cerebral, no presentes en la donación en asistolia, tales como los efectos de la propia muerte cerebral y/o de la ventilación mecánica pueden afectar a dicha capacidad de aclaramiento, haciendo que la Disfunción Primaria del Injerto presente en estos pacientes se recupere de forma más dificultosa. Sin embargo, la ausencia de estudios experimentales que analicen estos extremos no permiten asegurar la veracidad de ninguna de estas hipótesis.

Por otra parte, el tiempo de estancia en la unidad de cuidados postquirúrgicos fue ligeramente menor en el grupo con DPIcs y donación en asistolia (con tendencia a la significación estadística). Aunque este hecho podría ser debido al mayor porcentaje de resolución de los casos con DPI grado 2 y 3 en el grupo con donación en asistolia, no se puede afirmar que el menor tiempo de estancia de los pacientes con donación en asistolia y DPIcs, con respecto a los pacientes con donación en muerte cerebral y DPIcs, sea secundario a un diferente comportamiento del cuadro en ambos grupos.

Finalmente, aunque no se pudieron establecer diferencias significativas, en lo referente a la mortalidad, entre los grupos con DPIcs y donación en asistolia y de DPIcs con donación en muerte cerebral, debido al escaso número de pacientes de la muestra, el hecho de que los tres casos fallecidos como consecuencia directa de la Disfunción Primaria del Injerto (DPI grado 3) pertenecían al grupo de donación con muerte cerebral y que las tasas de mortalidad de los pacientes con DPIcs y de los pacientes con DPI grado 2 y 3, analizados por separado, pertenecientes al grupo de donación en muerte cerebral tendiesen (aunque sin significancia estadística) a ser superiores a las de los

pacientes del grupo de donación en asistolia (sobre todo en los primeros 30 días del postoperatorio) añaden, a la hipótesis planteada acerca de la capacidad de resolución del cuadro de disfunción, la posibilidad de que la Disfunción Primaria del Injerto que presentan, en mayor porcentaje, los injertos obtenidos de donantes en asistolia asocie un mejor pronóstico que la que aparece en los trasplantes con donantes en muerte cerebral.

5-3.- VIABILIDAD DE LOS TRASPLANTES PULMONARES CON INJERTOS OBTENIDOS DE DONANTES EN ASISTOLIA.

Antes de desarrollar este apartado, es fundamental explicar qué entendemos por viabilidad. Hoy en día, el trasplante pulmonar es considerado como una alternativa terapéutica viable para determinadas patologías pulmonares que no responden al tratamiento médico o quirúrgico habitual, al ofrecer un beneficio en términos de supervivencia, capacidad funcional y calidad de vida. Si aceptamos que el trasplante pulmonar con injerto obtenido de donante con muerte cerebral y corazón latiendo, utilizado actualmente, es considerado como viable, deberemos entender que el trasplante pulmonar con injerto obtenido de donante en asistolia será viable si presenta, en comparación con los trasplantes de donante en muerte cerebral, un comportamiento parecido en el postoperatorio inmediato, una incidencia similar de complicaciones (no sólo de Disfunción Primaria del Injerto) a lo largo de todo el postoperatorio inmediato y una ausencia de diferencias en las tasas de mortalidad. En este trabajo sólo se evalúa la viabilidad a corto plazo, durante el período postoperatorio inmediato.

5-3-1.- ANÁLISIS DE LAS VARIABLES PREOPERATORIAS E INTRAOPERATORIAS DE LOS TRASPLANTES CON DONACIÓN EN ASISTOLIA.

El primer paso para establecer la viabilidad a corto plazo de los trasplantes con donación en asistolia es el análisis comparativo de las variables preoperatorias e intraoperatorias entre este grupo y el grupo con donación en muerte cerebral y evaluar si las diferencias existentes entre ambos pueden afectar a la evolución postoperatoria.

En el caso de los **factores asociados al donante**, las únicas diferencias entre ambos grupos de nuestra serie fueron el *sexo* (mientras que todos los donantes en asistolia fueron varones, en el grupo de donantes con muerte cerebral el 53,7% fueron varones y el 46,3% restante fueron mujeres), la *causa de la muerte* (en el grupo de donación en asistolia la principal causa de muerte fue la parada cardíaca o la muerte súbita, en un 84,2% de los casos, y, en el grupo de donantes con muerte cerebral, las dos causas fundamentales de muerte fueron la hemorragia cerebral, en un 61% de los casos, y el traumatismo craneoencefálico, en un 35,4% de los donantes) y el *tiempo de ventilación mecánica previa a la donación* (los donantes en asistolia apenas fueron ventilados, mientras los donantes con muerte cerebral sufrieron períodos de ventilación mecánica entre 12 horas y 9 días). Sin embargo, en los diferentes estudios analizados, ninguno de estos factores ha mostrado influir en la supervivencia a corto plazo.

Por otro lado, aquellos factores asociados a la donación que, en determinados trabajos, han sido presentados como factores de riesgo de mortalidad precoz en el trasplante pulmonar, tales como la edad del donante⁽¹⁵¹⁾ y la combinación de donantes

mayores de 45 años y tiempos de isquemia del injerto superiores a 7-8 horas⁽²⁵⁴⁾, no han mostrado ser diferentes entre los grupos de donación.

En lo referente a los **factores asociados al receptor**, aquéllos que han mostrado presentar un mayor riesgo de mortalidad precoz en otros estudios han sido: la edad del receptor^(151, 336), el tipo de patología de base^(151, 336), el índice de masa corporal^(151, 259, 260) y la presencia de hipertensión pulmonar secundaria preoperatoria^(151, 338, 339). En nuestra serie, todos estos factores han presentado una distribución similar, sin diferencias estadísticamente significativas, en el grupo de donación en asistolia y el de muerte cerebral.

Por otra parte, ninguno de los factores asociados al receptor en los que se han apreciado diferencias entre ambos grupos, como son el *sexo* de los mismos (con un mayor porcentaje de mujeres en el grupo de donación en asistolia – 42,7% - que en el grupo de donación con muerte cerebral – 21,1%) y el *porcentaje de pacientes con ventilación no invasiva preoperatoria* (superior en el grupo de donación en asistolia – 21,1% - que en el de donación con muerte cerebral – 7,3%), han demostrado influir en la supervivencia de los trasplantes pulmonares en los diferentes trabajos analizados. En el caso de la ventilación mecánica preoperatoria, el registro de la ISHLT muestra que la presencia de ventilación mecánica preoperatoria aumenta el riesgo de mortalidad en el primer año (con un riesgo relativo de 1,76), aunque no especifica si es ventilación invasiva o no invasiva⁽¹⁵¹⁾. En nuestro trabajo, aquellos pacientes con ventilación invasiva preoperatoria fueron considerados como “urgencias cero” y, por tanto, excluidos de la muestra final de estudio.

Finalmente, el análisis de los **factores intraoperatorios** mostró que, tanto el tipo de trasplante realizado, como la transfusión intraoperatoria (ya sea en el porcentaje de

pacientes transfundidos, el número de concentrados recibidos o en el porcentaje de pacientes que recibieron 3 ó más concentrados de hemáties), presentaron una distribución similar o sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Otro factor intraoperatorio analizado ha sido la necesidad de utilizar la circulación extracorpórea (CEC). El análisis comparativo del grupo de donación en asistolia frente al de muerte cerebral mostró que, aunque el uso de CEC fue mayor en este último (28%, frente al 10,5% en el grupo de donación en asistolia), esta diferencia no fue estadísticamente significativa. La relación entre la CEC y la mortalidad precoz varía según los trabajos analizados, ya que mientras algunos estudios no han mostrado asociación entre la CEC y la mortalidad precoz ^(151, 310, 341-343), otros han observado una disminución de la supervivencia a corto plazo ^(260, 336, 344), aunque en alguno de estos últimos dicha asociación perdía la significancia estadística en el análisis multivariante ^(260, 336). Así pues, no se puede afirmar que la diferencia encontrada entre ambos grupos de donación en lo referente al uso de la circulación extracorpórea, que, por otro lado, no alcanzó significancia estadística, influyera de forma significativa en la supervivencia precoz de ambos grupos y en su análisis comparativo.

Por último, es complicado valorar la influencia en la supervivencia que pueden tener los *tiempos de isquemia* que presentan los injertos obtenidos de donantes en asistolia, claramente superiores a los tiempos de los injertos de donantes con muerte cerebral, no sólo por la ausencia de referencias bibliográficas, sino por las diferencias existentes entre la isquemia sufrida por los donantes en asistolia y los donantes en muerte cerebral (mientras que, en estos últimos, toda la isquemia sufrida es fría, en los donantes en asistolia existe un período de isquemia caliente previo al de isquemia fría). Aunque muy pocos trabajos incluyen injertos con tiempos de isquemia superiores a 11-12 horas,

como en el caso de nuestros donantes en asistolia, alguno de éstos han mostrado que tiempos de isquemia superiores a 7-8 horas asociaban una mayor mortalidad precoz^(254, 255).

5-3-2.- COMPORTAMIENTO EN EL POSTOPERATORIO INMEDIATO DE LOS TRASPLANTES CON DONACIÓN EN ASISTOLIA.

El segundo paso que se ha seguido para demostrar la viabilidad de los trasplantes con injertos obtenidos de donantes en asistolia ha sido la comparación del comportamiento, tanto hemodinámico como pulmonar, durante el postoperatorio inmediato, de este grupo de pacientes frente al comportamiento de los trasplantes con injertos obtenidos de donantes con muerte cerebral.

Aunque desde un punto de vista global se puede afirmar que el comportamiento de los trasplantes con donación en asistolia fue similar al de los trasplantes con donación en muerte cerebral, desde un punto de vista más específico se puede decir que las pequeñas diferencias encontradas entre ambos grupos, la mayoría de las cuales no fueron ni clínica ni estadísticamente significativas, podrían estar justificadas por la mayor incidencia de Disfunción Primaria del Injerto clínicamente significativa en el grupo de donación en asistolia y el cuadro clínico que asocia dicha complicación.

En lo referente al **comportamiento hemodinámico**, no se apreciaron diferencias significativas, ni en los valores absolutos ni en la evolución, en los diferentes parámetros monitorizados, y sólo la duración en la administración de los inotrópicos fue ligeramente superior en el grupo de donación en asistolia (con tendencia a la significación estadística), posiblemente debido a que los pacientes con DPIcs, más frecuentes en el dicho grupo, requirieron estos inotrópicos durante más tiempo debido al cuadro

hemodinámico que asocia la disfunción (leve descenso del índice cardíaco y del índice de volumen sanguíneo intratorácico). Los índices de resistencia vascular pulmonar fueron levemente superiores, aunque sin significancia estadística, en el grupo de donación en asistolia (fundamentalmente en las primeras 24 horas), debido al aumento de dichas resistencias vasculares pulmonares que asocia la presencia de disfunción. Por otro lado la incidencia de hipertensión pulmonar postoperatoria fue similar en ambos grupos y, aunque el porcentaje de resolución del cuadro fue superior en el grupo de donación en asistolia (todos los casos se resolvieron, frente al 85,7% de casos en el grupo de donación en muerte cerebral), esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Finalmente, la incidencia de las complicaciones hemodinámicas analizadas (bajo gasto cardíaco, fracaso ventricular derecho y fibrilación auricular) fue ligeramente superior en el grupo de donación en asistolia, sobre todo en el caso de la fibrilación auricular (aunque ninguna de estas diferencias fue estadísticamente significativa). Estos resultados también se podrían explicar por el mayor porcentaje de DPIcs en el grupo de donación en asistolia, ya que los pacientes con disfunción presentaron una mayor incidencia de dichas complicaciones, aunque sin significación estadística.

Respecto a la **función pulmonar**, tampoco se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en los parámetros analizados (relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, distensibilidad dinámica, índice de agua extravascular pulmonar y puntuación radiológica). Sin embargo el grupo de donación en asistolia presentó valores ligeramente inferiores de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ y de distensibilidad dinámica y una puntuación radiológica levemente mayor (por la mayor incidencia de DPIcs). La causa de que estas diferencias no sean ni clínica ni estadísticamente significativas puede ser que el mayor porcentaje de pacientes con DPIcs en el grupo de donación en asistolia se basa, fundamentalmente, en

una mayor incidencia de DPI grado 2 (con menor repercusión, tanto en la relación PaO_2/FiO_2 como en la distensibilidad dinámica), mientras que los porcentajes de DPI grado 3 son similares en ambos grupos.

Finalmente, el **manejo de la ventilación mecánica** en ambos grupos fue similar, como refleja el hecho de que ninguno de los parámetros analizados (tiempos de ventilación mecánica, porcentaje de pacientes desconectados, extubados y reintubados, porcentaje de traqueostomías percutáneas y días sin ventilación mecánica en los primeros 30 y 60 días) fueron diferentes entre ambos grupos. Estos resultados confirman el hecho de que, aunque la DPIcs sea más frecuente en el grupo de donación en asistolia, su repercusión en la evolución de la función pulmonar es mínima.

5-3-3.- MORBILIDAD DE LOS TRASPLANTES CON DONACIÓN EN ASISTOLIA.

Otro de los aspectos a considerar a la hora de establecer la viabilidad de los trasplantes con injertos obtenidos de donantes en asistolia es la presencia de otras complicaciones, además de la Disfunción Primaria del Injerto, ya comentada en apartados anteriores, las cuales podrían afectar a la evolución postoperatoria de estos pacientes e incluso a la mortalidad de los mismos.

En primer lugar, el análisis de la **neumonía precoz** no mostró una diferente incidencia del cuadro entre ambos grupos, a pesar de existir diferencias en los procesos de donación que podrían favorecer la presencia de una mayor incidencia de neumonía en el grupo con donación en muerte cerebral. Los donantes con muerte cerebral sufren, a diferencia de los donantes en asistolia, períodos variables de ventilación mecánica y de estancia en unidades de cuidados críticos, los cuales podrían favorecer la presencia de

neumonía asociada a la ventilación mecánica y/o neumonía nosocomial tras el implante de dichos injertos. Sin embargo los datos obtenidos en este trabajo no muestran que los injertos obtenidos en donantes con muerte cerebral tengan un mayor riesgo de neumonía y, por lo tanto, tampoco muestran que la donación en asistolia ofrezca la ventaja de disminuir la presencia de neumonía precoz en el postoperatorio del trasplante, tal y como cabría esperar por la ausencia de ventilación mecánica y de estancia en unidades de cuidados críticos de estos injertos. Por otro lado, aunque los datos evolutivos de los pacientes con neumonía mostraron una evolución ligeramente más favorable en los pacientes del grupo con donación en asistolia (un mayor porcentaje de resolución de la neumonía, unos valores superiores de los días sin ventilación mecánica y una menor tasa de mortalidad asociada), estas diferencias no fueron estadísticamente significativas, por lo que no se puede asegurar que la neumonía presente en los injertos con donación en asistolia tenga un mejor pronóstico que la presente en los injertos obtenidos de donantes con muerte cerebral.

Tampoco se apreciaron diferencias entre ambos grupos, ni en la incidencia, ni en la evolución del cuadro de **rechazo agudo precoz**.

Finalmente, en lo referente a **otras complicaciones no pulmonares**, no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, aunque el grupo de donación en asistolia presentó un ligero aumento en la tasa de pacientes reoperados y en la incidencia de insuficiencia renal, complicaciones neuromusculares, disfunción hepática e íleo paralítico, y una menor incidencia de sangrado grave, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y sepsis (en estas dos últimas complicaciones, todos los casos pertenecieron al grupo de donación con muerte cerebral, sin embargo este hecho tampoco fue estadísticamente significativo).

5-3-4.- MORTALIDAD Y TIEMPOS DE ESTANCIA DE LOS TRASPLANTES CON INJERTOS OBTENIDOS EN ASISTOLIA.

El último hecho fundamental para considerar la viabilidad precoz de los trasplantes con injertos obtenidos en asistolia es la comparación de las tasas de mortalidad presentes en este grupo de pacientes con las obtenidas en el grupo de donación en muerte cerebral.

En términos de **mortalidad total**, nuestros resultados muestran que el grupo con donación en asistolia no presentó diferencias significativas con el de muerte cerebral en la mortalidad asociada en los primeros 30 días (15,8% y 13,4%, respectivamente) y a los tres meses del postoperatorio (21,1% y 22%, respectivamente) e, incluso en la primera semana, la mortalidad de estos últimos (4%) fue superior a la de los pacientes con injertos obtenidos de donantes en asistolia, donde no falleció ningún caso (aunque esta diferencia tampoco fue estadísticamente significativa).

Este hallazgo resulta aún más interesante cuando, por la mayor incidencia de Disfunción Primaria del Injerto en el grupo con donación en asistolia (fundamentalmente la DPI grado 2), se podría esperar que la mortalidad de estos pacientes fuese superior a la del grupo con donación en muerte cerebral (ya que la DPIcs y la DPI grado 2 presentan un aumento significativo del riesgo de mortalidad, sobre todo en los primeros 30 días). El hecho de que este resultado no se haya producido nos permite plantear la posibilidad de que la Disfunción Primaria del Injerto en el grupo con donación en asistolia tenga un mejor pronóstico vital que la disfunción que aparece en los pacientes con donación en muerte cerebral.

Con estos resultados, se puede concluir que la supervivencia precoz (primeros 30 días y tres meses del postoperatorio) de los trasplantes con injertos obtenidos de donantes

en asistolia es similar a la que presentan los trasplantes con injertos de donantes en muerte cerebral, cumpliéndose otra de las condiciones establecidas para considerar a este tipo de donación como viable.

Por otro lado, tampoco se apreciaron diferencias significativas entre ambos grupos en los **tiempos de estancia**, tanto en la UCP como en el hospital.

5-4.- MORTALIDAD EN EL TRASPLANTE PULMONAR.

El último de los objetivos establecidos en esta tesis es el análisis de la mortalidad precoz en el trasplante pulmonar, tanto de los factores de riesgo que pueden influir en la supervivencia, como de las principales causas de muerte en este tipo de pacientes.

La **mortalidad total observada** en nuestra serie fue: en la *primera semana*, del 4%; en los *primeros 30 días*, del 13,9%; y, en los *primeros 3 meses del postoperatorio*, del 21,8%. Estos valores se encuentran dentro del rango observado en otras series, cuyos valores varían dependiendo del período analizado (*tabla 5-2*).

En aquellos estudios que analizan la mortalidad en los primeros 30 días del postoperatorio, los valores oscilan entre el 7,3% y el 19%^(12, 145-147, 260, 347). Aquellos que consideran los primeros 90 días del postoperatorio presentan unas tasas de mortalidad del 10,2%⁽²⁴⁶⁾ y del 12%⁽²⁶⁹⁾. El resto de trabajos incluyen las tasas de mortalidad en las unidades de cuidados intensivos, con valores del 20,8%⁽¹⁴⁴⁾ y del 22%⁽³³⁶⁾, o de mortalidad hospitalaria, con valores comprendidos entre el 7,1% y el 26%^(11, 12, 143, 146, 148). Finalmente, el registro de la ISHLT, que recoge la actividad de 210 centros, muestra una supervivencia a los 3 meses del 87 %, sobre un total de 15.047 trasplantes pulmonares⁽¹⁵¹⁾.

<i>Autor (referencia)</i>	<i>Nº pacientes</i>	<i>Tasas de mortalidad</i>
Christie (12)	255	Mortalidad 30d: 15,5 % Mortalidad hospitalaria: 18 %
Fisher (145)	320	Mortalidad 30d: 14,1 %
Chatila (146)	80	Mortalidad 30 d: 19 % Mortalidad hospitalaria: 26 %
Christie (147)	5262	Mortalidad 30 d: 9,7 %
Sekine (260)	122	Mortalidad 30 d: 12,3 %
Zander (347)	123	Mortalidad 30 d: 7,3 %
Whitson (246)	402	Mortalidad 90 d: 10,2 %
Prekker (269)	402	Mortalidad 90 d: 12 %
Thabut (144)	259	Mortalidad en UCI: 20,8 %
Gómez (336)	68	Mortalidad en UCI: 22 %
King (11)	100	Mortalidad hospitalaria: 18 %
Khan (143)	99	Mortalidad hospitalaria: 20 %
Meyers (148)	706	Mortalidad hospitalaria: 7,1 %
Bando (350)	250	Mortalidad 100 d: 21,2 %

Tabla 5-2.- Tasas de mortalidad precoz en el trasplante pulmonar.

El análisis de los **factores de riesgo preoperatorios e intraoperatorios** que pueden afectar a la mortalidad del trasplante pulmonar resulta dificultoso por la necesidad de muestras amplias para poder conseguir un grado aceptable de significancia estadística. Por ello, los diferentes trabajos presentan resultados tan dispares a la hora de establecer la relación entre estos factores y la mortalidad.

Respecto a las **variables asociadas con la donación**, ninguna de las analizadas en nuestro estudio, incluida la donación en asistolia, presentó una asociación significativa con la mortalidad. En los diferentes trabajos analizados, los únicos factores asociados a la donación que han mostrado aumentar el riesgo de mortalidad a corto plazo han sido: la presencia de infiltrados o secreciones en el pulmón donado⁽²⁶⁰⁾, la diabetes mellitus en el donante⁽¹⁵¹⁾, la edad del donante (cuyo riesgo aumenta a partir de los 35 años)⁽¹⁵¹⁾ y la combinación de donantes mayores de 45 años y tiempos de isquemia del injerto superiores a 7-8 horas⁽²⁵⁴⁾.

En lo referente a los **factores asociados al receptor**, nuestro análisis univariante mostró dos factores con un aumento del riesgo de mortalidad en los primeros 30 días: *la presencia de una fracción de eyección de ventrículo derecho inferior al 50% y de hipertensión pulmonar preoperatoria grave* (definida por una presión en arteria pulmonar sistólica superior a 60 mmHg). En el análisis univariante de la mortalidad de los primeros tres meses, sólo la ***hipertensión pulmonar preoperatoria grave*** mostró aumentar el riesgo.

En primer lugar, la presencia de una *fracción de eyección de ventrículo derecho inferior al 50%* mostró aumentar el riesgo de fallecer en los primeros 30 días del postoperatorio, con un riesgo del 2,6, en el análisis univariante. Sin embargo, tras el análisis multivariante, esta relación desapareció. En ninguno de los estudios revisados se ha mostrado que esta variable se relacione con la mortalidad postoperatoria del trasplante, aunque éste no es un factor que se analice frecuentemente.

En segundo lugar, la presencia de ***hipertensión pulmonar preoperatoria grave*** (definida por una presión en arteria pulmonar sistólica superior a 60 mmHg), que presentó un aumento del riesgo de mortalidad en los primeros 30 días del 5,1 y del 1,9,

para la mortalidad en los primeros tres meses, ambos con respecto a la ausencia de hipertensión pulmonar preoperatoria (presión en arteria pulmonar sistólica inferior a 35 mmHg), tras el análisis multivariante, sólo mantuvo su relación estadística con la mortalidad en los primeros 30 días, donde presentó una odds ratio de 5,8.

El análisis de la influencia de la hipertensión pulmonar secundaria en la supervivencia de los trasplantes pulmonares muestra resultados dispares en los diferentes trabajos analizados. Si bien existen trabajos que no observan que la presencia de hipertensión pulmonar secundaria preoperatoria asocie un peor pronóstico en el postoperatorio^(257, 258, 337), existen otros donde este factor asocia una menor supervivencia a corto plazo^(269, 338, 339). Incluso el registro de la ISHLT hace referencia a la influencia de la resistencia vascular pulmonar preoperatoria en la mortalidad del primer año, considerándola como un factor que aumenta el riesgo de mortalidad en ese período, aunque no especifica ni el riesgo relativo asociado, ni el valor a partir del cual aumenta dicho riesgo⁽¹⁵¹⁾. Entre los posibles factores responsables de esta disparidad de resultados podríamos considerar el hecho de que, en los diferentes trabajos analizados, no se utiliza una clasificación homogénea de la hipertensión pulmonar preoperatoria, así como la intervención de múltiples factores añadidos que pueden modificar el pronóstico del trasplante, tales como la causa de la hipertensión, el grado de cronicidad de la misma, el tipo de trasplante utilizado y la utilización o no de circulación extracorpórea, entre otros.

Por otro lado, varios factores que, en nuestra serie no han presentado una asociación estadística con la mortalidad precoz, han mostrado influir en el pronóstico vital del trasplante de pulmón en diferentes estudios. Entre éstos se pueden señalar la

edad del receptor ^(151, 336), el tipo de patología de base ^(151, 336) y el índice de masa corporal ^(151, 259, 260).

En el caso de la edad del receptor, el registro de la Sociedad Internacional de Trasplante Cardíaco y Pulmonar muestra que el riesgo de mortalidad en el primer año aumenta a partir de los 52 años (aunque no se observaron diferencias en la supervivencia a los tres meses entre los diferentes grupos de edad) ⁽¹⁵¹⁾, mientras que, en los trabajos de Sekine ⁽²⁶⁹⁾ y Gómez ⁽³³⁶⁾, la edad del receptor mostró aumentar el riesgo de mortalidad precoz, aunque sólo en el análisis univariante, y, en el trabajo de Thabut ⁽¹⁴⁴⁾, la odds ratio fue de 2,5 por cada 10 años que se superaban los 20 años de edad.

La influencia de la patología de base no está del todo clara, ya que, mientras que el registro de la ISHLT muestra que la supervivencia en el primer año es mejor en los pacientes con enfermedad obstructiva crónica (el resto de patologías presenta un riesgo relativo que va desde el 1,3, en las bronquiectasias y la fibrosis quística, hasta el 2 y 2,6, en la fibrosis pulmonar y la hipertensión pulmonar primaria, respectivamente, todas ellas en comparación con la enfermedad obstructiva crónica) ⁽¹⁵¹⁾, el trabajo de Gómez, realizado en nuestro centro, mostró que la mortalidad en el postoperatorio inmediato de las enfermedades supurativas era inferior a la del resto (enfermedades obstructivas y restrictivas), aunque sólo en el análisis univariante ⁽³³⁶⁾.

Otro de los factores del receptor que ha mostrado influir en la mortalidad precoz de los trasplantes pulmonares es el índice de masa corporal (imc). Mientras que, en los trabajos de Madill ⁽²⁵⁹⁾ y de Sekine ⁽²⁶⁰⁾, la obesidad (definida por un imc superior a 27 y a 25 Kg/m², respectivamente) asocia un aumento del riesgo de mortalidad precoz (a los 90 días, en el primero de los trabajos, y a los 30 días, en el estudio de Sekine), el registro de

la ISHLT muestra que el riesgo de mortalidad en el primer año aumenta por encima de uno a partir de valores de imc superiores a 23 Kg/m² ⁽¹⁵¹⁾.

Finalmente, el único **factor intraoperatorio** que, en nuestro trabajo, ha mostrado aumentar el riesgo de mortalidad en los primeros 30 días del postoperatorio, aunque sólo en el análisis univariante, ha sido la *utilización de la circulación extracorpórea*.

La influencia del uso de la CEC en el pronóstico vital del trasplante pulmonar es un aspecto bastante controvertido. Algunos estudios no han demostrado que su uso asocie una mayor mortalidad precoz ^(151, 310, 341-343). Sin embargo, otros han observado una disminución de la supervivencia a corto plazo en aquellos casos donde la CEC fue utilizada ^(260, 269, 336, 344), aunque, sólo en dos de estos trabajos, la asociación se mantuvo tras el análisis multivariante ^(269, 344), lo cual podría explicarse por el hecho de que, más que la CEC como factor independiente de mortalidad, son las complicaciones extrapulmonares asociadas a su uso, las responsables del aumento de mortalidad precoz en este grupo de pacientes.

En nuestro trabajo, el uso de CEC aumentó la mortalidad a los 30 días (28%, frente al 9,2% en los pacientes sin CEC, con riesgo de 3 y una p= 0,04, en el análisis univariante), aunque, tras realizarse el análisis multivariante, el uso de CEC desapareció como factor de riesgo independiente para la mortalidad a los 30 días. En el análisis de la mortalidad a los 90 días, aunque la tasa de fallecidos fue superior en el grupo con CEC (32%, frente al 17,1% en el grupo sin CEC), esta diferencia no fue significativa.

Por último, ni el tipo de trasplante utilizado, ni los tiempos de isquemia de los injertos, ni la transfusión intraoperatoria han mostrado influir en la mortalidad analizada en nuestro trabajo. Sin embargo, los resultados obtenidos en otros estudios son, al igual

que en otras variables, dispares (excepto en el caso de la transfusión intraoperatoria, el cual no ha sido analizado en los trabajos revisados).

Aunque, en un principio, la mortalidad perioperatoria del trasplante bipulmonar era superior a la del unipulmonar, los avances de la técnica quirúrgica y la mayor experiencia han mejorado e igualado la supervivencia precoz de ambos tipos de trasplante ⁽³⁴⁸⁾, de forma que muy pocos trabajos han mostrado diferencias y con resultados muy diferentes. Mientras que Meyer mostró que la mortalidad en los primeros 30 días era mayor en los trasplantes bipulmonares de pacientes con enfisema mayores de 60 años ⁽³⁴⁹⁾, Prekker mostró que la mortalidad a los 90 días era superior en el trasplante unipulmonar (el uso del trasplante bipulmonar presentó una odds ratio de 0,61, siendo considerado como un factor protector) ⁽²⁶⁹⁾. Por otro lado, en el registro de la ISHLT la supervivencia en el primer año es similar para ambos tipos de trasplante, aunque señala que su análisis comparativo no se ha ajustado a otras variables que, potencialmente, pueden influir en la mortalidad, tales como la edad del receptor o las indicaciones para el trasplante ⁽¹⁵¹⁾.

La influencia del tiempo de isquemia en la supervivencia del trasplante pulmonar, que en un principio parecía importante, ha disminuido a lo largo del tiempo, al igual que su papel en la Disfunción Primaria del Injerto, gracias a las mejoras en la preservación que se han producido en los últimos años. La ausencia de relación entre los tiempos de isquemia y la mortalidad precoz, comunicada inicialmente por Winton ⁽³⁴⁵⁾, el cual comparaba tiempos de isquemia mayores y menores de 5 horas, ha sido refrendada por otros trabajos ^(252, 253, 346) e incluso por el registro de la ISHLT ⁽¹⁵¹⁾ que no lo considera como un factor de riesgo asociado a la mortalidad del primer año. Sin embargo, en el trabajo de Novick, los injertos obtenidos de donantes mayores de 45 años y con más de 8

horas de isquemia presentaban un aumento de la mortalidad a los 30 días⁽²⁵⁴⁾; en el estudio de Thabut, la odds ratio para la mortalidad en la unidad de cuidados intensivos era de 2,6 por cada período de 2 horas que superase las 2 horas de isquemia⁽¹⁴⁴⁾; y en el trabajo de Gómez, realizado en nuestro centro, los injertos con más de 300 minutos de isquemia presentaron una odds ratio de 1,8 en el análisis multivariante de la mortalidad en la unidad de cuidados intensivos⁽³³⁶⁾.

En lo referente a las **diferentes causas de muerte en el postoperatorio inmediato** del trasplante de pulmón, es difícil establecer con exactitud cuál es la causa principal de que un paciente fallezca debido a que, por un lado, muchas de las complicaciones que conducen a la muerte aparecen de forma conjunta, siendo difícil establecer cuál de ellas es la principal responsable, y, por otro lado, otras muchas complicaciones surgen de forma más tardía como consecuencia de una evolución tórpida en el postoperatorio inmediato y, aunque responsables finales de la muerte, sus efectos finales no serían los mismos sin la presencia previa de otras complicaciones.

En aquellos trabajos donde se analizan las posibles causas de mortalidad precoz tras el trasplante pulmonar, las dos complicaciones más frecuentemente implicadas en la muerte de estos pacientes son la neumonía bacteriana y la Disfunción Primaria del Injerto. En el trabajo de Bando⁽³⁵⁰⁾, la causa de muerte más frecuente en los primeros 100 días es la neumonía bacteriana (responsable del 47% de estas muertes), seguida por la Disfunción Primaria del Injerto (30%), el sangrado intraoperatorio (11%) y la presencia de problemas técnicos (9%). Estos resultados coinciden con los obtenidos en otras series, donde la causa más frecuente de mortalidad en los primeros 30 días o de mortalidad hospitalaria es la neumonía bacteriana, seguida por la Disfunción Primaria del Injerto y/o la presencia de complicaciones cardíacas^(143, 260, 347, 350, 351). En el estudio retrospectivo

realizado en nuestro centro por Gómez y Planas, la causas más frecuente de mortalidad en la unidad de cuidados intensivos fueron las infecciones (46%) y la Disfunción Primaria del Injerto (20%) ^(157, 336). Por otro lado, el registro de la ISHLT establece que las causas más frecuentes de mortalidad en los primeros 30 días son la Disfunción Primaria del Injerto y las infecciones no provocadas por citomegalovirus (responsables del 28,4% y 21,2% de las muertes, respectivamente), seguidas por las complicaciones cardiovasculares (10,3%), los problemas técnicos (8,4%) y el rechazo agudo (5,1%) ⁽¹⁵¹⁾. También señala que, cuando se analiza la mortalidad ocurrida entre los primeros 30 días y el primer año, estos porcentajes varían, siendo la infección no inducida por citomegalovirus la causa más frecuente (36,3%), seguida por la disfunción del injerto (19%) y, a mayor distancia, las complicaciones cardiovasculares, la bronquiolitis y las infecciones por citomegalovirus ⁽¹⁵¹⁾.

En nuestra serie, la distribución de las causas de mortalidad precoz sigue el mismo patrón. Mientras que, en la primera semana del postoperatorio, la causa fundamental de muerte es la Disfunción Primaria del Injerto (tres de los cuatro fallecidos en este período murieron a consecuencia de una DPI grado 3 refractaria a los diferentes tratamientos utilizados), entre la primera semana y los primeros 30 días del postoperatorio son otras complicaciones pulmonares y cardíacas las responsables de la muerte y, a partir de los primeros 30 días, son el síndrome de distres respiratorio agudo y la neumonía bacteriana las principales causas de mortalidad. Por tanto, estos datos reflejan que, si bien, en los primeros 30 días del postoperatorio la principal causa de muerte es la Disfunción Primaria del Injerto, responsable del 22% de los fallecidos (3/14 muertes), en los primeros tres meses del postoperatorio son la neumonía bacteriana y el síndrome de distres respiratorio agudo las principales responsables de las muertes, cada

una con un 23% de los fallecidos (5/22 casos), mortalidad que se produce fundamentalmente entre los primeros 30 días y los primeros tres meses del postoperatorio.

Finalmente, el **análisis de las complicaciones** registradas en nuestra serie nos muestra que, en referencia a la *mortalidad ocurrida en los primeros 30 días*, las únicas con una asociación estadísticamente significativa en el análisis univariante fueron la Disfunción Primaria del Injerto, tanto la DPI clínicamente significativa como la DPI grado 2 y 3, la presencia de sangrado grave y la aparición de insuficiencia renal. Sin embargo, tras el análisis multivariante, *sólo la Disfunción Primaria del Injerto y la insuficiencia renal se mostraron como factores de riesgo independiente para la mortalidad en este período.*

La DPI clínicamente significativa presentaba un aumento en el riesgo de fallecer de 6,4 veces con respecto a la ausencia de la misma y, cuando se consideraban los diferentes grados de disfunción, la DPI grado 2 presentaba una odds ratio de 5,4 y la DPI grado 3 un aumento de 10,1 veces en el riesgo de morir en los primeros 30 días, ambos en relación con el grupo de DPI grado 0 y 1.

Por otro lado, la presencia de insuficiencia renal presentó una odds ratio de 3,9, aunque debemos considerar que dicha asociación se debe más a que la insuficiencia renal es reflejo de la gravedad del estado general del paciente que al hecho de que esta complicación sea la causa de dicha mortalidad.

Por último, cuando se analiza la *mortalidad de los primeros tres meses del postoperatorio*, a la disfunción primaria del injerto, el sangrado grave y la insuficiencia renal, se añade la neumonía bacteriana precoz como aquellas complicaciones que han mostrado una asociación estadísticamente significativa con dicha mortalidad en el

análisis univariante y, tras el análisis multivariante, *sólo la Disfunción Primaria del Injerto, la DPI grado 3, la insuficiencia renal y la neumonía precoz*, estas tres últimas con tendencia a la significación estadística, mostraron asociar un aumento de mortalidad en este período.

En el caso de la Disfunción Primaria del Injerto, se observa que el aumento del riesgo es claramente inferior al presente en los primeros 30 días (la odds ratio de la DPI clínicamente significativa fue de 2,9, mientras que la de la DPI grado 3 fue de 3,8, aunque con tendencia a la significación estadística) e incluso la DPI grado 2 no presentó un valor estadísticamente significativo.

Por otra parte, el riesgo observado en la insuficiencia renal (odds ratio de 2,8) y en la neumonía bacteriana (odds ratio de 2,6) sólo mostraron una tendencia a la significación estadística.

6. - Conclusiones

6-1.- LA DISFUNCIÓN PRIMARIA DEL INJERTO EN EL POSTOPERATORIO DEL TRASPLANTE DE PULMÓN.

- 1.- La Disfunción Primaria del Injerto es la complicación más frecuente del postoperatorio inmediato. En nuestra serie observamos una incidencia global del 6,9% para la disfunción grado 1, del 14,9% para el grado 2 y del 25,7% para el grado 3.
- 2.- La *donación en asistolia*, el *trasplante unipulmonar* y la *transfusión intraoperatoria de 3 ó más concentrados de hematíes* se han mostrado como factores de riesgo independientes en el desarrollo de la Disfunción Primaria del Injerto clínicamente significativa.
- 3.- Respecto a la Disfunción Primaria del Injerto grado 3, la *hipertensión pulmonar preoperatoria*, el uso de *trasplantes unipulmonares* y la *transfusión intraoperatoria de 3 ó más concentrados de hematíes* mostraron aumentar el riesgo de desarrollar el cuadro.
- 4.- La Disfunción Primaria del Injerto analizada en nuestra serie mostró las siguientes características:
 - La mayoría de los casos se inician justo tras la reperfusión del injerto.
 - En los trasplantes bipulmonares, a pesar de presentar menores tiempos de isquemia, el primer injerto sufre un mayor daño, posiblemente debido a que, durante el implante del segundo injerto, esta sometido a un período de hiperperfusión.
 - El grado máximo de gravedad se alcanza en las fases iniciales del cuadro, momento a partir del cual se objetiva una mejoría del mismo.

- .- La Disfunción Primaria del Injerto es un cuadro reversible. La resolución completa del cuadro gasométrico y radiológico es más frecuente y rápida en los casos más leves (grados 1 y 2).
- 5.- El aspecto hemodinámico más significativo que asocia la Disfunción Primaria del Injerto es la presencia de un *aumento de las resistencias vasculares pulmonares*.
- 6.- La Disfunción Primaria del Injerto clínicamente significativa asocia un *aumento significativo en la necesidad de ventilación mecánica y del tiempo de estancia en la unidad de cuidados postoperatorios*.
- 7.- Los pacientes con Disfunción Primaria del Injerto clínicamente significativa presentan un mayor riesgo de sufrir otras complicaciones (sangrado grave, insuficiencia renal, trastornos neuromusculares y disfunción hepática).
- 8.- La presencia de Disfunción Primaria del Injerto clínicamente significativa asoció un aumento de la mortalidad en los tres períodos postoperatorios analizados (primera semana, primeros 30 días y primeros 3 meses del postoperatorio), siendo mayor su impacto en los primeros 30 días del postoperatorio.

La disfunción grado 3 asocia mayor riesgo de mortalidad que el grado 2 y su influencia en la mortalidad se produce en fases más precoces del postoperatorio inmediato.

6-2.- LA DISFUNCIÓN PRIMARIA DEL INJERTO EN LOS TRASPLANTES CON DONACIÓN EN ASISTOLIA.

- 1.- La donación en asistolia asocia un aumento del riesgo de sufrir Disfunción Primaria del Injerto clínicamente significativa, fundamentalmente el grado 2.
- 2.- El comportamiento clínico de la Disfunción Primaria del Injerto en los trasplantes con injertos obtenidos en asistolia es similar al comportamiento de dicho cuadro en los pacientes con injertos obtenidos de donantes con muerte cerebral.
- 3.- La mortalidad en la primera semana y en los primeros 30 días del postoperatorio de los pacientes con Disfunción Primaria del Injerto clínicamente significativa y donación en asistolia tiende a ser menor que la de aquéllos con donación en muerte cerebral, aunque sin alcanzar significancia estadística ($p = 0,2$ y $p = 0,32$, respectivamente).

6-3.- VIABILIDAD DE LOS TRASPLANTES PULMONARES CON INJERTOS OBTENIDOS DE DONANTES EN ASISTOLIA.

- 1.- Desde un punto de vista global, el comportamiento de los trasplantes con donación en asistolia fue similar al de los trasplantes con donación en muerte cerebral.
- 2.- Excepto en el caso de la Disfunción Primaria del Injerto clínicamente significativa, los trasplantes con donación en asistolia no presentaron diferencias significativas en la incidencia de otras complicaciones pulmonares y no pulmonares durante el postoperatorio inmediato.
- 4.- En términos de mortalidad, el grupo con donación en asistolia no presentó diferencias significativas con el de muerte cerebral en la mortalidad asociada en los diferentes períodos del postoperatorio analizados.

6-4.- MORTALIDAD EN EL TRASPLANTE PULMONAR.

- 1.- La mortalidad observada en nuestra serie fue del 4%, en la primera semana, del 13,9%, en los primeros 30 días, y del 21,8%, en los primeros tres meses del postoperatorio.
- 2.- El único factor preoperatorio e intraoperatorio analizado que ha mostrado ser un factor de riesgo independiente para la mortalidad en los primeros 30 días ha sido la *hipertensión pulmonar preoperatoria grave (PAPs \geq 60 mmHg)*.
- 3.- Las complicaciones postoperatorias que asociaron un aumento significativo de la mortalidad fueron la *Disfunción Primaria del Injerto clínicamente significativa* (en todos los períodos analizados) y la *insuficiencia renal* (en la mortalidad de los primeros 30 días del postoperatorio).
- 4.- La principal causa de muerte en los primeros 30 días del postoperatorio fue la *Disfunción Primaria del Injerto clínicamente significativa* (fundamentalmente en la primera semana), mientras que, a partir de los 30 días, la *neumonía bacteriana precoz* y *el síndrome de distrés respiratorio* fueron las principales causas de los fallecimientos.

7. - Referencias bibliográficas

- 1.- Gore SM, Taylor RM, Wallwork J. Availability of transplantable organs from brain stem dead donors in intensive care units. *BMJ* 1991; 302 (6769): 149-53.
- 2.- Egan TM, Boychuk JE, Rosato K, Cooper JD. Whence the lungs?. A study to assess suitability of donor lungs for transplantation. *Transplantation* 1992; 53 (2): 420-2.
- 3.- Van Raemdonck D, Roels L, Verleden G et al. Whence the lungs?. Assessment of the use of lungs for transplantation from 156 consecutive donors. In 3rd International Lung Transplantation Symposium, Zurich, Switzerland. June 24-25. 1993.
- 4.- Persijn GG, Cohen B. Eurotransplant: Donation, waiting list and transplants in 2003. In report 2003 of the Eurotransplant International Foundation, Leiden, The Netherlands, pp 26-30.
- 5.- Avlonitis VS, Fischer AJ, Kirby JA, Dark JH. Pulmonary transplantation: the role of brain dead in donor lung injury. *Transplantation* 2003; 75: 1928-33.
- 6.- Stewart S, Ciulli F, Wells FC, Wallwork J. Pathology of unused donor lungs. *Transplant Proc* 1993; 25 (1): 1167-8.
- 7.- Pinhu L, Whitehead T, Evans TW, Griffiths M. Ventilator-associated lung injury. *Lancet* 2003; 361: 332-40.
- 8.- Ware LB, Wang Y, Fang X, Warnock M, Sakuma T, Hall TS, Mattay MA. Assessment of lung rejected for transplantation and implications for donor selection. *Lancet* 2002; 360: 619-20.
- 9.- United Network for Organ Sharing Scientific Registry Data. www.unos.orgT
- 10.- Egan TM. Non-heart-beating donors in thoracic transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23: 3-10.

- 11.- King RC, Binns OA, Rodriguez F, Kanithanon RC, Daniel TM, Spotnitz WD, Tribble CG, Kron IL. Reperfusion injury significantly impacts clinical outcome after pulmonary transplantation. *Ann Thorac Surg* 2000; 69 (6): 1681-5.
- 12.- Christie JD, Sager JS, Kimmel SE, Ahya VN, Gaughan C, Blumenthal NP, Kotloff RM. Impact of primery graft failure on outcome following lung transplantation. *Chest* 2005; 127: 161-5.
- 13.- Kootstra G, Daemen JHC, Oomen APA. Categories of Non-heart-beating donors. *Transplant Proc* 1995; 27 (5): 2893-4.
- 14.- Arias Diaz J, Alvarez J, Del Barrio MR, Balibrea JL. Non-heart-beating donation: Current state of the art. *Transplant Proc* 2004; 36: 1891-3.
- 15.- Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to examine the definition of brain death. A definition of irreversible coma. Report of the Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to examine the definition of brain death. *JAMA* 1968; 205: 85 – 8.
- 16.- Hardy JD, Webb WR, Dalton ML, Walker GR Jr. Lung homotransplantation in man. *JAMA* 1963; 186: 1065 – 74.
- 17.- Egan TM, Lambert CJ, Reddick R, Ulicny KS, Keagy BA, Wilcox BR. A strategy to increase the donor pool: use of cadaver lungs for transplantation. *Ann Thorac Surg* 1991; 52: 1113 – 21.
- 18.- Love RB, Stringham JC, Chomiak PN et al. Successful lung transplantation using a non-heart-beating donor. *J Heart Lung Transplant* 1995; 14: S88.
- 19.- Steen S, Sjöberg T, Pierre L, Liao Q, Erikson L, Algoston L. Transplantation of lungs from a non-heart-beating donor. *The Lancet* 2001; 357: 825 – 9.

- 20.- Lechner JF, Stoner GD, Yoakum GH et al. In vitro carcinogenesis studies with human tracheobronchial tissues and cells. In Schiff LJ, ed. In vitro models of respiratory epithelium. Boca Raton, FL: CRC Press, 1986: 143 – 59.
- 21.- Weber KC, Visscher MB. Metabolism of the isolated canine lung. *Am J Physiol* 1969; 217 (4): 1044 – 52.
- 22.- De Leyn PRJ, Lerut TE, Schreinemakers HHJ, Van Raemdonck DEM, Mubagwa K, Flameng W. Effect of inflation on adenosine triphosphate catabolism and lactate production during normothermic lung ischemia. *Ann Thorac Surg* 1993; 55: 1073 – 9.
- 23.- Fisher AB, Steinberg H, Bassett D. Energy utilization by the lung. *Am J Med* 1974; 57: 437 – 46
- 24.- Von Wichert P. Studies on the metabolism of the ischemic rabbit lungs. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1972; 63 (2): 284 – 91.
- 25.- Hall TS, Buescher PC, Borkon AM, Reitz BA, Michael JR, Baumgartner WA. ³¹P Nuclear magnetic resonance determination of changes in energy state in lung preservation. *Circulation* 1988; 78 (suppl 3): 95 – 8.
- 26.- Kolocassides KG, Galiñanes M, Hearse DJ. Preconditioning accelerates contracture and ATP depletion in blood-perfused rat hearts. *Am J Physiol* 1995; 269: 1415 – 20.
- 27.- Kamiike W, Watanabe F, Hashimoto T et al. Changes in cellular levels of ATP and its catabolites in ischemic rat liver. *J Biochem* 1982; 91: 1349 – 56
- 28.- Warnick CT, Lazarus HM. Recovery of nucleotide levels after cell injury. *Can J Biochem* 1981; 59: 116

- 29.- Hinshaw DB, Armstrong BC, Beals TH, Hyslop PA. A cellular model of endothelial cell ischemia. *J Surg Res* 1988; 44: 527 – 37.
- 30.- D'Armini AM, Roberts ChS, Griffith PK, Lemasters JJ, Egan TM. When does the lung die? I. Histochemical evidence of pulmonary viability after “death”. *J Heart Lung Transplant* 1994; 13: 741-7.
- 31.- D'Armini AM, Tom EJ, Roberts ChS, Henke DC, Lemasters JJ, Egan TM. When does the lung die? Time course of high energy phosphate depletion and relationship to lung viability after “death”. *J Surg Res* 1995; 59: 468 – 74.
- 32.- Alessandrini F, D'Armini AM, Roberts ChS, Reddick RL, Egan TM. When does the lung die? II. Ultrastructural evidence of pulmonary viability after “death”. *J Heart Lung Transplant* 1994; 13: 748 – 57.
- 33.- Blades B, Beattie EJ Jr, Hill RP, Thistlethwaite R. Ischemia of the lung. *Ann Surg* 1952; 136: 56 – 62.
- 34.- Homatas J, Bryant L, Eiseman B. Time limits of cadaver lung viability. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1968; 56: 132 - 40.
- 35.- Veith FJ, Sinha SBP, Graves JS, Boley SJ, Dougherty JC. Ischemic tolerance of the lung. The effect of ventilation and inflation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1971; 61 (5): 804 – 10.
- 36.- Van Raemdonck DEM, Jannis NCP, De Leyn PRJ, Flameng WJ, Lerut TE. Warm ischemic tolerance in collapsed pulmonary grafts is limited to 1 hour. *Ann Surg* 1998; 228: 788 – 96.
- 37.- Schueler S, De Valeria PA, Hatanaka M, 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: 73 – 82.

- 38.- Steen S, Kimblad PO, Sjöberg T, Lindberg L, Ingemansson R, Massa G. Safe lung preservation for twenty four hours with Perfadex. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 179 – 85.
- 39.- Stevens GH, Rangel DM, Yakeishi Y, Sánchez M, Fonkalsrud EW. The relationship of ventilation to preservation of the ischemic canine lung graft. In G. Zuidema and D. Skinner (Eds). *Current Topics in Surgical Research*, p. 51. Academic Press, New York, 1969.
- 40.- Fonkalsrud EW, Sánchez M, Lassaletta L, Smeesters C, Higashijima I. Extended preservation of the ischemic canine lung by ventilation with PEEP. *J. Surg Research* 1975; 18: 437 – 45.
- 41.- Van Raemdonck DEM, Jannis NC, Rega PLR, De Leyn PRJ, Flameng WJ, Lerut TE. Delay of adenosine triphosphate depletion and hipoxantine formation in rabbit lung after death. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 233 – 41.
- 42.- Kuang J, Van Raemdonck DE, Jannis NC, De Leyn PR, Verbeken EK, Flameng WJ, Lerut TE. Pulmonary cell death in warm ischemic rabbit lung is related to the alveolar oxygen reserve. *J Heart Lung Transplant* 1998; 17: 406 – 14.
- 43.- Jones DR, Becker RM, Hoffman SC, Lemasters JJ, Egan TM. When does the lung die? Kfc, cell viability, and adenine nucleotide changes in the circulation arrested rat lung. *J Appl Physiol* 1997; 83(1): 247-52.
- 44.- Watanabe A, Kawaharada N, Kusajima K, Komatsu S, Abe T, Takahashi H. Influence of oxygen in inflation gas during lung ischemia on ischemia-reperfusion injury. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997; 114 (3): 332 – 8.

- 45.- Van Raemdonck DEM, Jannis NCP, Rega FRL, De Leyn PRJ, Flameng WJ, Lerut TE. Extended preservation of ischemic pulmonary graft by postmortem alveolar expansion. *Ann Thorac Surg*. 1997; 64: 801 – 8.
- 46.- Van Raemdonck DEM, Jannis NCP, De Leyn PRJ, Flameng WJ, Lerut TE. Alveolar expansion itself but not continuous oxygen supply enhances postmortem preservation of pulmonary grafts. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998; 13: 431 – 41.
- 47.- Kao SJ, Wang D, Yeh DY, Hsu K, Hsu YH, Chen HI. Static inflation attenuates ischemia/reperfusion injury in an isolated rat lung in situ. *Chest* 2004; 126: 552 – 8.
- 48.- Ulicny KS, Egan TM, Lambert CJ, Reddick RL, Wilcox BR. Cadaver lung donors: effect of preharvest ventilation on graft function. *Ann Thorac Surg* 1993; 55: 1185 – 91.
- 49.- Buchanan SA, DeLima NF, Binns OAR, Mauney MC, Cope JT, Langenburg SE, Shockey KS, Bianchi JD, Parekh VI, Tribble CG, Kron IL. Pulmonary function after non-heart-beating lung donation in a survival model. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 38 – 46.
- 50.- Greco R, Cordovilla G, Sanz E, Benito J, Criado A, Gonzalez M, De Miguel E. Warm ischemic time tolerance after ventilated non-heart-beating lung donation in piglets. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998; 14: 319 – 25.
- 51.- Loehe F, Mueller C, Annecke T, Siebel A, Bittmann I, Messmer KFW, Schildberg FW. Pulmonary graft function after long-term preservation of non-heart-beating donor lungs. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 1556 – 62.
- 52.- Kiser AC, Ciriaco P, offmann SC, Egan TM. Lung retrieval from non-heart beating cadavers with the use of a rat lung transplant model. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122: 18-23.

- 53.- Roberts CS, D'Armini AM, Egan TM. Canine double-lung transplantation with cadaveric donors. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 577 – 83.
- 54.- Koyama I, Toung J, Roges MC, Gurtner GH, Traystman RJ. O₂ radicals mediate reperfusion lung injury in ischemic O₂-ventilated canine pulmonary lobe. *J Appl Physiol* 1987; 63: 111-5.
- 55.- Hennington MH, D'Armini AM, Lemasters JJ, Egan TM. Cadaver lungs for transplantation: effect of ventilation with alveolar gas. *Transplantation* 1996; 61: 1009 – 14.
- 56.- Veldhuizen RAW, Lee J, Sandler D, Hull W, Whisett JA, Lewis J, Possmayer F, Novick R. Alterations in pulmonary surfactant composition and activity after experimental lung transplantation. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 208 – 215.
- 57.- Oyarzun MJ, Stevens P, Clements JA. Effect of lung collapse on alveolar surfactant in rabbits subjected to unilateral pneumothorax. *Exp Lung Res* 1989; 15: 909 – 24.
- 58.- Faridy EE. Effect of distension on release of surfactant in excised dogs lungs. *Respir Physiol* 1976; 27: 99 – 114.
- 59.- Hildebran JN, Goerke J, Clements JA. Surfactant release in excised rat lung is stimulated by air inflation. *J Appl Physiol* 1981; 51: 905 – 10.
- 60.- Wirtz H, Schmidt M. Ventilation and secretion of pulmonary surfactant. *Clin Invest* 1992; 70: 3 – 13.
- 61.- Schütte H, Hermle G, Seeger W, Grimminger F. Vascular distension and continued ventilation are protective in lung ischemia/reperfusion. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 171 – 7.

- 62.- Date H, Matsumura A, Manchester JK, Cooper JM, Lowry OH, Cooper JD. Changes in alveolar oxygen and carbon dioxide concentration and oxygen consumption during lung preservation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105: 492-501.
- 63.- Van Raemdonck DEM, Jannis NCP, Rega FRL, De Leyn PRJ, Flameng WJ and Lerut TE. External cooling of warm ischemic rabbit lungs after death. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 331 – 7.
- 64.- Dougherty JC, Sinha S, Kibble F, Veith FJ. Intolerance of the ischemic lung to hypothermic ventilation. *J Appl Physiol* 1972; 32: 632 – 4.
- 65.- Connaughton PJ, Bahuth JL, Lewis FJ. Lung ischemia up to six hours: influence of local cooling in situ on subsequent pulmonary function. *Dis Chest* 1962; 41: 404 – 8.
- 66.- The Toronto Lung Transplant Group. Experience with single-lung transplantation for pulmonary fibrosis. *JAMA* 1988; 259: 2258 – 62.
- 67.- Steen S, Sjöberg T, Ingemansson R, Lindberg L. Efficacy of topical cooling in lung preservation: Is a reappraisal due?. *Ann Thorac Surg* 1994; 58: 1657 – 63.
- 68.- Locke TJ, Hooper TL, Flecknell PA, McGregor CGA. Preservation of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 96: 789 – 95.
- 69.- Steen S, Ingemansson R, Budrikis A, Bolys R, Roscher R, Sjöberg T. Successful transplantation of lungs topically cooled in the non-heart-beating donor for 6 hours. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 345 – 51.
- 70.- Shennib H, Kuang JQ, Giaid A. Successful retrieval and function of lungs from non-heart-beating donors. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 458 – 61.

- 71.- Rega FR, Jannis NC, Verleden GM, Lerut TE, Van Raemdonck DEM. 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: 782-93.
- 72.- Rega FR, Neyrinck AP, Verleden GM, Lerut TE, Van Raemdonck DEM. How long can we preserve the pulmonary graft inside the nonheart-beating donor?. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 438 – 44.
- 73.- Kutschka I, Sommer SP, Hohlfeld JM, Warnecke G, Morancho M, Fisher S, Haverich A, Strüber M and the Hannover Thoracic Transplant Program. 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: 411 – 9.
- 74.- Watanabe S, Sakasegawa K, Shimokawa S, Masuda H, Sakata R. Intrathoracic cooling of cadavers before lung transplantation using cold air. *Transplantation* 2002; 73: 39 – 43.
- 75.- Rega FR, Jannis NC, Verleden GM, Flameng WJ, Lerut TE, Van Raemdonck DEM. Should we ventilate or cool the pulmonary graft inside the non-heart-beating donor?. *J Heart Lung Transplant* 2003; 22: 1226 – 33.
- 76.- Binns OA, DeLima NF, Buchanan SA, Nichols GE, Cope JT, King RC, Marek CA, Tribble CG, Kron IL. Impaired bronchial healing after lung donation from non-heart-beating donors. *J Heart Lung Transplant* 1996; 15: 1084-92.
- 77.- Wierup P, Andersen C, Bolys R, Stenn S. Gas exchange function one month after transplantation of lungs topically cooled for 2 hours in the non-heart-beating cadaver after failed resuscitation. *J Heart Lung Transplant* 1999; 18: 133 – 8.

- 78.- Wierup P, Andersen C, Janciauskas D, Bolys R, Sjoberg T, Stenn S. Bronchial healing, lung parenchymal histology, and blood gases one month after transplantation of lungs topically cooled for 2 hours in the non-heart-beating cadaver. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19: 270 – 6.
- 79.- Wildevuur CRH, Benfield JR. A review of 23 human lung transplantation by 20 surgeons. *Ann Thorac Surg* 1970; 9: 489 – 515.
- 80.- Schäfers HJ, Haydock DA, Cooper JD. The prevalence and management of bronchial anastomotic complications in lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101: 1044 – 52.
- 81.- Date H, Trulock EP, Arcidi JM, Sundaresan S, Cooper JD, Patterson GA. Improved airway healing after lung transplantation, an analysis of 348 bronchial anastomoses. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 1424 – 33.
- 82.- Lima O, Goldberg M, Peters WJ, Ayabe H, Townsend E, Cooper JD. Bronchial omentopexy in canine lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 83: 418 – 21.
- 83.- Lima O, Cooper JD, Peters WJ. Effects of methylprednisolone and azathioprine on bronchial healing following lung autotransplantation. *J Thorac Cardiovasc Sug* 1981; 82: 211 – 5.
- 84.- Miller JD, De Hoyos A. An evaluation of the role of omentopexy and of early perioperative corticosteroid administration in clinical lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105: 247 – 52.
- 85.- Prop J, Ehrie MG, Crapo JD. Reimplantation response in isografted rat lungs. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 87: 702 – 11.

- 86.- Anderson BO, Moore EE, Moore FA. Hypovolemic shock promotes neutrophil sequestration in lungs by a xanthine oxidase-related mechanism. *J Appl Physiol* 1991; 71: 1862 - 5.
- 87.- Roumen RMH, Hendriks T, Van der Ven-Jongekrijg J. Cytokine patterns in patients after major vascular surgery, hemorrhagic shock and severe blunt trauma. *Ann Surg* 1993; 218: 769 – 76.
- 88.- Mauney MC, Cope JT, Binns OAR, King C, Shockey KS, Buchanan SA, Wilson SW, Cogbill J, Kron IL, Tribble CG. Non-heart-beating donors: A model of thoracic allograft injury. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 54 – 62.
- 89.- Tremblay LN, Yamashiro T, DeCampos KN, Mestrinho BV, Slutsky AS, Todd TR, Keshavjee SH. Effect of hypotension preceding death on the function of lungs from donors with nonbeating hearts. *J Heart Lung Transplant* 1996; 1: 260 – 8.
- 90.- Klaubert W, Schonbauer R, Gilg T. The role of coagulation, fibrinolysis y fibrinolysis in the development of fluid and clotted plasma. *Tromb Res* 1988; 50: 53 – 63.
- 91.- Inokawa H, Date H, Okazaki M, Okutani D, Aokage K, Nagahiro I, Aoe M, Sano Y, Shimizu N. Effects of postmortem heparinization in canine lung transplantation with non-heart-beating donors. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 429 – 34.
- 92.- Okazaki M, Date H, Inokawa H, Okutani D, Aokage K, Nagahiro I, Aoe M, Sano Y, Shimizu N. Optimal time for post-mortem heparinization in canine lung transplantation with non-heart-beating donors. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25: 454 – 60.
- 93.- Nakamura T, Vollmar B, Winning J, Ueda M, Menger MD, Schäfers HJ. Heparin and the nonanticoagulant N-Acetyl heparin attenuate no-reflow after normothermic ischemia of the lung. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 1183 – 9.

- 94.- Wittwer T, Franke UFW, Fehrenbach A, Ochs M, Sandhaus T, Dreyer N, Richter J, Wahlers T. Innovative pulmonary preservation of non-heart-beating donor grafts in experimental lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26: 144 – 50.
- 95.- Luh SP, Tsai CC, Shau WY, Chen JS, Kuo SH, Lin-Shiau SY, Lee YC. The effects of inhaled nitric oxide, gabexate mesilate and retrograde flush in the lung graft from non-heart beating minipig donors. *Transplantation* 2000; 69: 2019 – 27.
- 96.- Hayama M, Date H, Oto T, Aoe M, Andou A, Shimizu N. Improved lung function by means of retrograde flush in canine lung transplantation with non-heart-beating donors. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 901 – 6.
- 97.- Baretta R, Bitu-Moreno J, Beyersdorf F, Matheis G, Francischetti A, Kreitmayer B. Distribution of lungs preservation solutions in parenchyma and airways: influence of atelectasis and route of delivery. *J Heart Lung Transplant* 1995; 14: 80 – 91.
- 98.- Varela A, Montero CG, Córdoba M, Antequera A, Pérez M, Tabuenca MJ, Berrocal JO, Tendillo FJ, Mascias A, Santos M, Castillo Olivares JL. Improved distribution of pulmonary flush solutions to the tracheobronchial wall in pulmonary transplantation. *Eur Surg Res* 1997; 29: 1- 4.
- 99.- Doig CJ, Rocker G. Retrieving organs from non-heart-beating donors: a review of medical and ethical issues. *Can J Anesth* 2003; 50: 1069 – 76.
- 100.- Seltzer D, Arnold R, Siminoff L. Are non-heart-beating cadaver donors acceptable to the public ?. *J Clin Ethics* 2000; 11: 347 – 57.
- 101.- Obermann K, Nagel E, Pichlmayr R. Ethical considerations in procuring organs from non-heart-beating donors after sudden cardiac death. *Transplant Proc* 1995; 27: 2924 – 5.

- 102.- Robertson JA. The dead donor rule. *Hastings Cent Rep* 1999; 29: 6 – 14.
- 103.- Truog RD, Robinson WM. Role of brain death and the dead-donor rule in the ethics of organ transplantation. *Crit Care Med* 2003; 31: 2391 – 6.
- 104.- Pernick MS. Back from the grave: Recurring controversies over defining and diagnosing death in history. In: *Death: Beyond Whole-Brain Criteria*. Zaer RM (Ed). Boston, Kluwer Academic Publishers, 1988: pag 17 – 74.
- 105.- President's Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research. *Defining death: A report on the Medical, Legal and Ethical Issues in the Determination of Death*. Washington DC, Government Printing Office, 1981.
- 106.- Zamperetti N, Bellomo R, Ronco C. Defining death in non-heart beating organ donors. *J Med Ethics* 2003; 29: 182 – 5.
- 107.- Menikoff J. Doubts about death: the silence of the Institute of Medicine. *J Law Med Ethics* 1998; 26: 157 – 65.
- 108.- Cole D. Statutory definitions of death and the management of terminally ill patients who may become organ donors after death. *Kennedy Inst Ethics J*. 1993; 3: 145 – 55.
- 109.- Institute of Medicine. *Non-Heart Beating Organ Transplantation: Practices and Protocols*. Washington DC: Institute of Medicine National Academy Press; 2000.
- 110.- DeVita M, Snyder J. Development of the University of Pittsburgh Medical Center policy for the care of terminally ill patients who may become organ donors after death following the removal of live support. *Kennedy Inst Ethics J*. 1993; 3: 131-43.

- 111.- DeVita M, Snyder J, Arnold R, Siminoff L. Observations of withdrawal of life-sustaining treatment from patients who became non-heart-beating organ donors. *Crit Care Med* 2000; 28: 1709 – 12.
- 112.- Kootstra G. Statement on non-heart-beating donor programs. *Tranplant Proc* 1995; 27: 2965.
- 113.- Ethics Committe, American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine. Recommendations for non-heart beating organ donation. *Crit Care Med* 2001; 29: 1826-31.
- 114.- Quick B, Bastiani B. Prolonged asystolic hyperkalemic cardiac arrest with no neurologic sequelae. *Ann Emer Med* 1994; 24: 305 – 11.
- 115.- Martens P, Vanderkerckhove Y, Mullir A. Restoration of spontaneous circulation after cessaton of cardiopulmonary resuscitation. *Lancet* 1993; 341: 841.
- 116.- Maeda H, Fujita MQ, Zhu BL. Death following spontaneous recovery from cardiopulmonary arrest in a hospital mortuary. “Lazarus phenomenon” in a case of alleged medical negligence. *Forensic Sci Int* 2002; 127: 82-7.
- 117.- Maleck WH, Piper SN, Triem J. Unexpected return of spontaneous circulation after cessation of resuscitation (Lazarus phenomenon). *Resuscitation* 1998; 39: 125 – 8.
- 118.- Bray JG. The Lazarus phenomenon revisited. *Anesthesiology* 1993; 78: 991.
- 119.- Arnold RM, Youngner SJ. Time is of the essence: the pressing need for the comprehensive non-eart-beating cadaveric donation policies. *Transplant Proc* 1995; 27: 2913-21.
- 120.- Burdick JF. Potential conflicts of interest generated by the use of non-heart-beating cadavers. *Kennedy Inst Ethics J* 1993; 3: 199 – 202.

- 121.- Van Norman GA. Another matter of life and death. What every anesthesiologist should know about the ethical, legal and policy implications of the non-heart-beating cadaver organ donor. *Anesthesiology* 2003; 98: 763 – 73.
- 122.- Hawryluck LA, Harvey WR. Analgesia, virtue, and the principle of double effect. *J Pall Care* 2000; 16 (Suppl): S24 – 30.
- 123.- Singer P. A review of public policies to procure and distribute kidneys for transplantation. *Arch Intern Med* 1990; 150: 523 – 7.
- 124.- DeVita M, Snyder J, Grenvik A. History of organ donation by patients with cardiac death. *Kennedy Inst Ethics J* 1993; 3: 113 – 29.
- 125.- Seltzer D, Arnold R, Siminoff I. Are non-heart-beating cadaver donors acceptable to the public?. *J Clin Ethics* 2000; 11: 347 – 57.
- 126.- Spielman B, McCarthy CS. Beyond Pittsburgh: Protocols for controlled non-heart-beating cadaver organ recovery. *Kennedy Inst Ethics J* 1995; 5: 323 – 33.
- 127.- Herdman R, Potts J. Non Heart Beating Organ Transplantation: Medical and Ethical Issues in Procurement, a report of the Institute of Medicine, Washington DC, National Academic, 1997.
- 128.- Cassel C, Alee M, Beasley C, Beauchamp T, Bentley J, Callender C, Coolican M, D'Alessandro A, Nathan H, Potts J, Robertson J, Williams M. Non Heart Beating Organ Transplantation: Practice and Protocols, a Report of the Committee on Non-Heart Beating Transplantation II, Institute of Medicine, Washington DC, National Academic, 2000.
- 129.- Daar AS. Non-heart-beating donation: Ten evidence-based ethical recommendations. *Transplant Proc* 2004; 36: 1885 – 7.

- 130.- Bos MA. Legal Issues Concerning the use of Non-Heart-Beating Donors. *Transplant Proc* 1995; 27: 2929 – 32.
- 131.- Ley 30/1979, de 27 de Octubre, sobre extracción y trasplante de órganos. BOE nº 266 del 6-11-1979. Páginas 25742 – 3.
- 132.- Real Decreto 426/1980, de 22 de febrero, por el que se desarrolla la ley 30/1979. BOE nº 158 del 2-7-1980. Páginas 15154 – 6.
- 133.- Domínguez JM, Murillo F, Muñoz A, Madrazo J, González E. Dictamen de Candanchú 1993. Sociedad Española de Neurología. *Rev Esp Tras* 1993; 2: 177 – 8.
- 134.- Matesanz R. Documento de consenso español sobre extracción de órganos de donantes en asistolia. *Nefrol* 1996; 16 (supl 2): 48 – 53.
- 135.- Real Decreto 2070/1999, de 30 de diciembre, por el que se regulan las actividades de obtención y utilización clínica de órganos humanos y la coordinación territorial en materia de donación y trasplante de órganos y tejidos. BOE nº 3 del 4-1-2000. Páginas 179 – 90.
- 136.- Álvarez J, Del Barrio R, Navarro A. Legal aspects of Non-Heart-Beating Donors: The Madrid Solution. *Transplant Proc* 1995; 27: 2933 – 4.
- 137.- Siegelman SS, Sinha S, Veith FJ. Pulmonary reimplantation response. *Ann Surg* 1973; 177: 30 – 6.
- 138.- Cooper JD, Vreim CE. Biology of lung preservation for transplantation. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 803 – 7.
- 139.- Herman SJ. Radiological assessment after lung transplantation. *Clin Chest Med* 1990; 11: 333 – 46.

- 140.- Anderson DC, Glazer HS, Semenkovich JW, Pilgram TK, Trulock EP, Cooper JD, Patterson GA. Lung transplantation edema: chest radiology after lung transplantation – the first 10 days. *Radiology* 1995; 195: 275 – 81.
- 141.- Kundu S, Herman SJ, Winton TL. Reperfusion edema after lung transplantation: radiographic manifestations. *Radiology* 1998; 206: 75 – 80.
- 142.- Christie JD, Bavaria JE, Palevsky HI, Litzky L, Blumenthal NP, Kaiser LR, Kotloff RM. Primary graft failure following lung transplantation. *Chest* 1998; 114: 51 – 60.
- 143.- Khan SU, Salloum J, O'Donovan PB, Mascha EJ, Mehta AC, Matthay MA, Arroliga AC. Acute pulmonary edema after lung transplantation. The pulmonary reimplantation response. *Chest* 1999; 116: 187 – 94.
- 144.- Thabut G, Vinatier I, Stern JB, Lesèche G, Lorait P, Fournier M, Mal H. Primary graft failure following lung transplantation. Predictive factors of mortality. *Chest* 2002; 121: 1876 – 82.
- 145.- Fisher AJ, Wardle J, Dark JH, Corris PA. Non-immune acute graft injury after lung transplantation and the risk of subsequent bronchiolitis obliterans syndrome (BOS). *J Heart Lung Transplant* 2002; 21: 1206 – 12.
- 146.- Chatila WM, Furukawa S, Gaughan JP, Criner GJ. Respiratory failure after lung transplantation. *Chest* 2003; 123: 165 – 73.
- 147.- Christie JD, Kotloff RM, Ahya VN, Tino G, Pochettino A, Gaughan C, DeMissie E, Kimmel SE. The effect of primary graft dysfunction on survival after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 1312 – 6.
- 148.- Meyers BF, De la Morena M, Sweet SC, Trulock EP, Guthrie TJ, Mendeloff EN, Huddleston C, Cooper JD, Patterson GA. Primary graft dysfunction and other

- selected complications of lung transplantation: A single-center experience of 983 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 1421 – 9.
- 149.- Trulock EP. Lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 789 – 818.
- 150.- Arcasoy SM, Kotloff RM. Lung transplantation. *N Engl J Med* 1999; 340: 1081 – 91.
- 151.- Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO, Boucek MM, Keck BM, Hertz MI. 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: 880 – 92.
- 152.- Christie JD, Van Raemdonck D, De Perrot M, Barr M, Keshavjee S, Arcasoy S, Orens J and the Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction Part I: Introduction and Methods. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 1451 – 3.
- 153.- Keshavjee SH, Herman SJ, Yamajaki F. Radiologic correlation of early physiologic function of the transplanted canine lung. *Invest Radiol* 1990; 25: 511 – 6.
- 154.- Ablett MJ, Grainger AJ, Keir MJ. The correlation of the radiological extent of lung transplantation edema with pulmonary oxygenation. *Am J Roentgenol* 1998; 171: 587 – 9.
- 155.- Sleiman Ch, Mal H, Fournier M, Duchatelle JP, Icard P, Groussard O, Jebrak G, Mollo JL, Raffy O, Roue C, Kitzis M, Andreassian B, Pariente R. Pulmonary reimplantation response in single-lung transplantation. *Eur Respir J* 1995; 8: 5 – 9.

- 156.- Oto T, Levvey BJ, Pilcher DV, Bailey MJ, Snell GI. Evaluation of the oxygenation ratio in the definition of early graft dysfunction after lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130: 180 – 6.
- 157.- Planas A. Disfunción precoz del injerto en el trasplante pulmonar. Tesis doctoral de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid, 1999.
- 158.- Christie JD, Carby M, Bag R, Corris P, Hertz M, Weill D. Report of the ISHLT Working group on Primary Lung Graft Dysfunction part II: Definition. A consensus statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 1454 – 9.
- 159.- Guyton AC. Capítulo 38: Circulación pulmonar; edema pulmonar; líquido pleural. En *Tratado de fisiología médica*. Ed: Guyton AC, Hall JE. McGraw-Hill Interamericana, Madrid 1997; 533 – 41.
- 160.- Matthay MA, Wiener-Kronish JP. Intact epithelial barrier function is critical for the resolution of alveolar edema in humans. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 1250 –7.
- 161.- Ware LB, Matthay MA. Alveolar fluid clearance is impaired in the majority of patients with acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1376 – 83.
- 162.- Saumon G, Basst G. Electrolyte and fluid transport across the mature alveolar epithelium. *J Appl Physiol* 1993; 74: 1 – 15.
- 163.- Matalon S. Mechanisms and regulation of ion transport in adult mammalian alveolar type II pneumocytes. *Am J Physiol* 1991; 261: C727 – C738.
- 164.- O’Brodivich HM. The role of active Na⁺ transport by lung epithelium in the clearance of airspace fluid. *New Horiz* 1995; 3: 240 – 7.

- 165.- Halldorsson A, Kronon M, Allen BS, Bolling KS, Wang T, Rahman S, Feinberg H. Controlled reperfusion after lung ischemia: implications for improved function after lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115: 415 – 25.
- 166.- Ray JF, Yost L, Moallen S. Immobility, hypoxemia and pulmonary arteriovenous shunting. *Arch Surg* 1974; 109: 537 – 41.
- 167.- Tomashefsky JF, Davies P, Boggis C. The pulmonary vascular lesions of the adult respiratory distress syndrome. *Am J Pathol* 1983; 112: 112 – 26.
- 168.- Zairns CK, Rice CL, Peters RM. Lymph and pulmonary response to isobaric reduction in plasma oncotic pressure in baboons. *Circ Res* 1978; 43: 425 – 30.
- 169.- Prop JM, Ehrie MG, Crapo JD, Nieuwenhius CP, Wildevuur CRH. Reimplantation response in isografted rat lungs. Analysis of causal factors. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 87: 702 – 11.
- 170.- Ng CSH, Wang S, Arifi AA, Yim APC. Inflammatory response to pulmonary ischemia-reperfusion injury. *Surg Today* 2006; 36: 205 – 14.
- 171.- Palazzo R, Hamvas A, Shuman T, Kaiser L, Cooper J, Schuster DP. Injury in nonischemic lung after unilateral pulmonary ischemia with reperfusion. *J Appl Physiol* 1992; 72: 612 – 20.
- 172.- Watanabe A, Kawaharada N, Kusajima K, Komatsu S, Takahashi H. Contralateral lung injury associated with single-lung ischemia-reperfusion injury. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 1644 – 9.
- 173.- Khimenko PL, Moore TM, Wilson PS, Taylor AE. Role of calmodulin and myosin light-chain kinase in lung ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol* 1996; 271: L121 – 5.

- 174.- Kaplan JD, Trulock EP, Cooper JD. Pulmonary vascular permeability after lung transplant. A PET study. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 954 – 7.
- 175.- Lu YT, Hellewell PG, Evans TW. Ischemia-reperfusion lung injury: contribution of ischemia, neutrophils and hydrostatic pressure. *Am J Physiol* 1997; 273: L46 – 54.
- 176.- Eppinger MJ, Jones ML, Deeb GM, Bolling SF, Ward PA. Pattern of injury and the role of neutrophils in reperfusion injury of rat lung. *J Surg Res* 1995; 58: 713 – 8.
- 177.- Fiser SM, Tribble CG, Long SM, Kaza AK, Cope JT, Laubach VE, Kern JA, Kron IL. Lung transplant reperfusion injury involves pulmonary macrophages and circulating leukocytes in a biphasic response. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121: 1069 – 75.
- 178.- Eppinger MJ, Deeb GM, Bolling SF, Ward PA. Mediators of ischemia-reperfusion injury of rat lung. *Am J Pathol* 1997; 150: 1773 – 84.
- 179.- Ware LB, Golden JA, Finkbeiner WE, Matthay MA. Alveolar epithelial fluid transport capacity in reperfusion lung injury after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 980 – 8.
- 180.- Chakinala MM, Kollef MH, Trulock EP. Critical care aspects of lung transplant patients. *J Intensive Care Med* 2002; 17: 8 – 33.
- 181.- Khimenko PL, Taylor AE. Segmental microvascular permeability in ischemia-reperfusion injury in rat lung. *Am J Physiol* 1999; 276: L958 - 60.
- 182.- Allison RC, Kyle J, Adkins K, Prasad VR, McCord JM, Taylor AE. Effect of ischemia reperfusion or hypoxia reoxygenation on lung vascular permeability and resistance. *J Appl Physiol* 1990; 69: 597 - 603.

- 183.- Zamora CA, Baron DA, Heffner JE. Thromboxane contributes to pulmonary hypertension in ischemia-reperfusion lung injury. *J Appl Physiol* 1993; 74: 224 – 9.
- 184.- Aharinejad S, Schraufnagel DE, Miksovsky A, Larson EK, Marks SC Jr. Endothelin-1 focally constricts pulmonary veins in rats. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 148 – 56.
- 185.- Aiba M, Takeyoshi I, Sunose Y, Iwazaki S, Tsutsumi H, Ohwada S. FR 167653 ameliorates pulmonary damage in ischemia-reperfusion injury in a canine lung transplantation model. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19: 879 – 86.
- 186.- Vural KM, Oz MC. Endothelial adhesivity, pulmonary hemodynamics and nitric oxide synthesis in ischemia-reperfusion. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 18: 348 – 52.
- 187.- Lockinger A, Schutte H, Walmrath D, Seeger W, Grimminger F. Protection against gas exchange abnormalities by pre-aerosolized PGE1, iloprost and nitroprusside in lung ischemia-reperfusion. *Transplantation* 2001; 71: 185 – 93.
- 188.- Wittwer T, Grote , Oppelt P, Franke U, Schaeffers HJ, Wahlers T. Impact of PAF antagonist BN 52021 (Ginkgolide B) on post-ischemic graft function in clinical lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 358 – 63.
- 189.- Pinsky DJ, Liao H, Lawson CA, Yan SF, Chen J, Carmeliet P, Loskutoff DJ, Stern DM. Coordinated induction of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) and inhibition of plasminogen activator gene expression by hypoxia promotes pulmonary vascular fibrin deposition. *J Clin Invest* 1998; 102: 919 – 28.
- 190.- Richter N, Raddatz G, Steinhoff G, Schaeffers HJ, Schlitt HJ. Transmission of donor lymphocytes in clinical lung transplantation. *Transpl Int* 1994; 7: 414 – 9.

- 191.- De Perrot M, Young K, Imai Y, Fisher S, Liu M, Waddell TK, Fischer S, Zhang L, Keshavjee S. Recipient T cells mediate reperfusion injury after lung transplantation in the rat. *The Journal of Immunology* 2003; 171: 4995 – 5002.
- 192.- Adoumie R, Serrick C, Giaid A, Shennib H. Early cellular events in the lung allograft. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 1071 – 7.
- 193.- Ross SD, Tribble CG, Gaughen JR Jr, Shockey KS, Parrino PE, Kron IL. Reduced neutrophil infiltration protects against lung reperfusion injury after transplantation. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 1428 – 33.
- 194.- Welbourn CRB, Goldman G, Paterson IS, Valeri CR, Shepro D, Hechtman HB. Pathophysiology of ischemia-reperfusion injury: central role of the neutrophil. *Br J Surg* 1991; 78: 651 – 5.
- 195.- Al Mehdi AB, Zhao G, Dodia C, Tozawa K, Costa K, Muzykantov V, Ross C, Blecha F, Dinauer M, Fisher AB. Endothelial NADPH oxidase as the source of oxidants in lungs exposed to ischemia or high K^+ . *Circ Res* 1998; 83: 730 – 7.
- 196.- Okada M, Yamashita C, Okada M, Okada K. Contribution of endothelin-1 to warm ischemia/reperfusion injury of the rat lung. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 2105 – 10.
- 197.- Liu M, Tremblay L, Cassivi SD, Bai XH, Mourgeon E, Pierre AF, Slutsky AS, Post M, Keshavjee S. Alterations of nitric oxide synthase expression and activity during rat lung transplantation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000; 278: L1071 – 81.
- 198.- Moore TM, Khimenko P, Adkins WK, Miyasaka M, Taylor AE. Adhesion molecules contribute to ischemia and reperfusion-induced injury in the isolated rat lung. *J Appl Physiol* 1995; 78: 2245 – 52.

- 199.- Ogawa S, Gerlach H, Esposito C, Pasagian-Macaulay A, Brett J, Stern D. Hypoxia modulates the barrier and coagulant function of cultured bovine endothelium: increased monolayer permeability and induction of procoagulant properties. *J Clin Invest* 1990; 85: 1090 – 8.
- 200.- Shasby DM, Shasby SS, Sullivan JM, Peach MJ. Role of endothelial cell cytoskeleton in control of endothelial permeability. *Circ Res* 1982; 51: 657 – 61.
- 201.- Lansman JB. Endothelial mechanosensors: going with the flow. *Nature* 1988; 331: 481 – 2.
- 202.- Chang DM, Hsu K, Ding YA, Chiang CH. Interleukin-1 in ischemia reperfusion acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1230 – 4.
- 203.- Karakurum M, Shreeniwas R, Chen J, Pinsky D, Yan SD, Anderson M. Hypoxic induction of interleukin-8 gene expression in human endothelial cells. *Clin Invest* 1994; 93: 1564 – 70.
- 204.- Gilmont RR, Dardano A, Engle JS, Adamson BS, Welsh MJ, Li T, Remick DG, Smith DJ, Rees RS. TNF- α potentiates oxidant and reperfusion-induced endothelial cell injury. *J Sur Res* 1996; 61: 175 – 82.
- 205.- Soccacal PM, Gasche Y, Pache JC, Schneuwly O, Slosman DO, Morel DR, Spiliopoulos A, Suter PM, Nicod LP. Matrix metalloproteinases correlate with alveolar-capillary permeability alteration in lung ischemia-reperfusion injury. *Transplantation* 2000; 70: 998 – 1005.
- 206.- Fischer S, MacLean AA, Liu M, Cardella JA, Slutsky AS, Suga M, Moreira JFM, Keshavjee S. Dynamic changes in apoptotic and necrotic cell death correlate with severity of ischemia-reperfusion injury in lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1932 – 9.

- 207.- Fischer S, Cassivi SD, Xavier AM, Cardella JA, Cutz E, Edwards V, Liu M, Keshavjee S. Cell death in human lung transplantation: apoptosis induction in human lungs during ischemia and after transplantation. *Ann Surg* 2000; 231: 424 – 31.
- 208.- Fischer S, de Perrot M, Liu M, MacLean AA, Cardella JA, Imai Y, Suga M, Keshavjee S. IL-10 gene transfection of donor lungs ameliorates post-transplant cell death by a switch from cellular necrosis to apoptosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126: 1174 – 80.
- 209.- Geeraerts MD, Ronveaux-Dupal MF, Lemasters JJ, Herman B. Cytosolic free Ca^{2+} and proteolysis in lethal oxidative injury in endothelial cells. *Am J Physiol* 1991; 261: C889 – 96.
- 210.- McCord JM. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Engl J Med* 1985; 312: 159 – 6.
- 211.- Yokomise H, Ueno T, Yamazaki F, Keshavjee S, Slutsky A, Patterson GA. The effect and optimal time of administration of verapamil on lung preservation. *Transplantation* 1990; 49: 1039 – 43.
- 212.- Karck M, Haverich A. Nifedipine and diltiazem reduce pulmonary edema formation during postischemic reperfusion of the rabbit lung. *Res Exp Med (Berl)* 1992; 137 – 44.
- 213.- McCord JM. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Engl J Med* 1985; 312: 159 – 63.
- 214.- Al-Mehdi AB, Shuman H, Fisher AB. Intracellular generation of reactive oxygen species during nonhypoxic lung ischemia. *Am J Physiol* 1997; 272: L294-300.
- 215.- Fisher AB, Dodia C. Lung as a model for evaluation of critical intracellular PO_2 and PCO_2 . *Am J Physiol* 1981; 241: E47 – 50.

- 216.- Kelly RF. Current strategies in lung preservation. *J Lab Clin Med* 2000; 136: 427 – 440.
- 217.- Henderson LM, Chappell JB, Jones OT. Superoxide generation by electrogenic NADPH oxidase of human neutrophils is limited by the movement of a compensating charge. *Biochem J* 1988; 255: 285 – 90.
- 218.- Zhao G, Ayene IS, Fisher AB. Role of iron in ischemia-reperfusion oxidative injury of rat lungs. *AM J Respir Cell Mol Biol* 1997; 16: 293 – 9.
- 219.- Huang YT, Ghio AJ, Nozik-Grayck E, Piantadosi CA. Vascular release of nonheme iron in perfused rabbit lungs. *Am J Physiol* 2001; 280: L474 – 81.
- 220.- Serrick C, Adoumie R, Giaid A, Shennib H. The early release of interleukin-2, tumor necrosis factor-alfa and interferon gamma after ischemia reperfusion injury in the lung allograft. *Transplantation* 1994; 58: 1158 – 62.
- 221.- De Perrot M, Sekine Y, Fischer S, Waddell TK, McRae K, Liu M, Wigle DA, Keshavjee S. Interleukin-8 release during early reperfusion predicts graft function in human lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 211 – 5.
- 222.- Mukohpadhyay S, Hoidal JR, Mukherjee TK. Role of TNF α in pulmonary pathophysiology. *Respiratory Research* 2006; 7: 125 – 33.
- 223.- Palace GP, Del Vecchio PJ, Horgan MJ, Malik AB. Release of tumor necrosis factor after pulmonary artery occlusion and reperfusion. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 143 – 7.
- 224.- Palace GP, Horgan MJ, Malik AB. Generation of 5-lipoxygenase metabolites following pulmonary reperfusion in isolated rabbit lungs. *Prostaglandins* 1992; 43: 339 – 49.

- 225.- Su M, Chi EY, Bishop MJ, Henderson WR Jr. Lung mast cells increase in number and degranulate during pulmonary artery occlusion/reperfusion injury in dogs. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 448 – 56.
- 226.- Naka Y, Marsh HC, Scesney SM, Oz MC, Pinsky DJ. Complement activation as a cause for primary graft failure in an isogenic rat model of hypothermic lung preservation and transplantation. *Transplantation* 1997; 64: 1248 – 55.
- 227.- Bishop MJ, Giclas PC, Guidotti SM, Su ML, Chi EY. Complement activation is a secondary rather than a causative factor in rabbit pulmonary artery ischemia/reperfusion injury. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 386 – 90.
- 228.- Frank MM. Complement in the pathophysiology of human disease. *N Engl J Med* 1987; 316: 1525 – 30.
- 229.- Sato Y, Hogg JC, English D, van Eeden SF. Endothelin-1 changes polymorphonuclear leukocytes' deformability and CD11b expression and promotes their retention in the lung. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000; 23: 404 – 10.
- 230.- Taghavi S, Abraham D, Riml P, Paulus P, Schafer R, Klepetko W, Aharinejad S. Co-expression of endothelin-1 and vascular endothelial growth factor mediates increased vascular permeability in lung grafts before reperfusion. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21: 600 – 3.
- 231.- Mizutani H, Minamoto K, Aoe M, Yamashita M, Date H, Andou A, Shimizu N. Expression of endothelin-1 and effects of an endothelin receptor antagonist, TAK-044, at reperfusion after cold preservation in a canine lung transplantation model. *J Heart Lung Transplant* 1998; 17: 835 – 45.

- 232.- Okada K, Fujita T, Minamoto K, Liao H, Naka Y, Pinsky DJ. Potentiation of endogenous fibrinolysis and rescue from lung ischemia/reperfusion injury in interleukin (IL)-10-reconstituted IL-10 null mice. *J Biol Chem* 2000; 275: 21468 – 76.
- 233.- Miotla JM, Jeffery PK, Hellewell PG. Platelet-activating factor plays a pivotal role in the induction of experimental lung injury. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998; 18: 197 – 204.
- 234.- Kim JD, Baker CJ, Roberts RF, Darbinian SH, Marcus KA, Quardt SM. Platelet activating factor acetylhydrolase decreases lung reperfusion injury. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 423 – 8.
- 235.- Katz A, Oldham KT, Guice KS, Coran AG. Oxidized glutathione as a marker of ischemia reperfusion associated with single lung transplantation. *J Am Coll Surg* 1995; 180: 25 – 32.
- 236.- Sugita M, Ferraro P, Dagenais A, Clermont ME, Barbry P, Michel RP, Berthiaume Y. Alveolar liquid clearance and sodium channel expression are decreased in transplanted canine lungs. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1440 – 50.
- 237.- Meyer KC, Love RB, Zimmerman JJ. The therapeutic potential of nitric oxide in lung transplantation. *Chest* 1998; 113: 1360 – 71.
- 238.- Schutte H, Witzenrath M, Mayer K, Weissmann N, Schell A, Rosseau S. The PDE inhibitor zaprinast enhances NO-mediated protection against vascular leakage in reperfused lungs. *Am J Physiol* 2000; 279: L496 – 502.
- 239.- Featherstone RL, Chambers DJ, Kelly FJ. Comparison of phosphodiesterase inhibitors of differing isoenzyme selectivity added to St. Thomas' hospital cardioplegic solution used for hypothermic preservation of rat lungs. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 850 – 6.

- 240.- Shaw MJ, Shennib H, Bousette N, Ohlstein EH, Giaid A. Effect of endothelin receptor antagonist on lung allograft apoptosis and NOSII expression. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 386 – 90.
- 241.- Novick RJ, Possmayer F, Veldhuizen RA, Menkis AH, McKenzie FN. Surfactant analysis and replacement therapy: a future tool of the lung transplant surgeon?. *Ann Thorac Surg* 1991; 52: 1194 – 200.
- 242.- Ochs M, NenadicI, Fehrenbach A, Albes JM, Wahlers T, Richter J, Fehrenbach H. Ultrastructural alterations in intralveolar surfactant subtypes after experimental ischemia and reperfusion. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 718 – 24.
- 243.- Sommers KE, Griffith BP, Hardesty RL, Keenan RJ. Early lung allograft function in twin recipients from the same donor: risk factor analysis. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 784 – 90.
- 244.- De Perrot M, Bonser RS, Dark J, Kelly RF, McGiffin D, Menza R, Pajaro O Schueler S, Verleden GM. 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: 1460 – 7.
- 245.- Christie JD, Kotloff RM, Pochettino A, Arcasoy SM, Rosengard BR, Landis JR, Kimmel SE. Clinical risk factors for primary graft failure following lung transplantation. *Chest* 2003; 124: 1232 – 41.
- 246.- Whitson BA, Nath DS, Johnson AC, Walker AR, Prekker ME, Radosevich DA, Herrington CS, Dahlberg PS. Risk factors for primary graft dysfunction after lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131: 73 – 80.

- 247.- Novick RJ, Bennett LE, Meyer DM, Hosenpud JD. Influence of graft ischemic time and donor age on survival after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1999; 18: 425 – 31.
- 248.- Cottini SR, Lerch N, De Perrot M, Treggiari MM, Spiliopoulos A, Nicod L, Ricou B. Risk factors for reperfusion injury after lung transplantation. *Intensive Care Med* 2006; 32: 557 – 63.
- 249.- Bittner HB, Kendall SW, Chen EP, Craig D, Van Trigt P. The effects of brain death on cardiopulmonary hemodynamics and pulmonary blood flow characteristics. *Chest* 1995; 108: 1358 – 63.
- 250.- Waller DA, Thompson AM, Wrightson WN. 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: 318 – 21.
- 251.- Ciccone AM, Stewart KC, Meyers BF, Guthrie TJ, Battafarano RJ, Trulock EP, Cooper JD, Patterson GA. Does donor cause of death affect the outcome of lung transplantation?. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123: 429 – 36.
- 252.- Fiser SM, Kron IL, Long SM. Influence of graft ischemic time on outcomes following lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 1291 – 6.
- 253.- Gammie JS, Stukus DR, Pham SM. Effect of ischemic time on survival in clinical lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 2015 – 20.
- 254.- Novick RJ, Bennett LE, Meyer DM, Hosenpud JD. Influence of graft ischemic time and donor age on survival after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1999; 18: 425 – 31.

- 255.- Ueno T, Snell GI, Williams TJ. Impact of graft ischemic time on outcomes after bilateral sequential single-lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 1577 – 82.
- 256.- Barr ML, Kawut SM, Whelan TP, Girgis R, Böttcher H, Sonett J, Vigneswaran W, Follette DM, Corris PA. 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: 1468 – 82.
- 257.- Bando K, Keenan RJ, Paradis IL. Impact of pulmonary hypertension on outcome after single-lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 1994; 58: 1336 – 42.
- 258.- Huerd SS, Hodges TN, Grover FL. Secondary pulmonary hypertension does not adversely affect outcome after single lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119: 458 - 65.
- 259.- Madill J, Gutierrez C, Grossman J. 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: 288 – 96.
- 260.- Sekine Y, Waddell TK, Matte-Martyn A, Pierre AF, De Perrot M, Fischer S, Marshall J, Granton J, Hutcheon MA, Keshavjee S. Risk quantification of early outcome after lung transplantation: donor, recipient, operative, and post-transplant parameters. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23: 96 – 104.
- 261.- Wisser W, Deviatko E, Simon-Kupilik N. Lung transplantation following lung volumen reduction surgery. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19: 480 – 7.
- 262.- Novick RJ, Stitt LW, Al-Kattan K. Pulmonary retransplantation: predictors of graft function and survival in 230 patients. *Pulmonary Retransplant Registry. Ann Thorac Surg* 1998; 65: 227 – 34.

- 263.- Gámez AP, Córdoba M, Ussetti P, Carreño MC, Alfageme F, Madrigal L, Nuñez JR, Calatayud J, Ramos M, Salas C, Varela A and the Lung Transplant Group of the Puerta de Hierro Hospital. Lung Transplantation from Out-of-Hospital Non-Heart-Beating Lung Donors. One-Year Experience and Results. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 1098 – 102.
- 264.- Varela A, Nuñez JR, Gámez AP, Río F, Córdoba M, Calatayud J, Ussetti P, Carreño MC, Alfageme F, Gómez D. Are out hospital non-heart-beating donors (NHBD) better than brain death lung donors?. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23: S87.
- 265.- Christie JD, Ahya VN, Sager JS, Pochettino A, DeMissie E, ZHOU L, Kotloff RM. ISHLT PGD grade predicts differential mortality following lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: S 71.
- 266.- Van De Wauwer C, Van Raemdonck DEM, Coosemans W, Decker G, De Leyn P, Dupont L, Nafteux P, Verleden GM, Lerut T. Risk factors for primary graft dysfunction after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26: S 98.
- 267.- Hachem RR, Yusef RD, Patterson GA, Trulock EP. Impact of primary graft dysfunction on bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26: S 109.
- 268.- Hadjiliadis D, Lingaraju R, Mendez J, Blumenthal NP, Ahya VN, Sager JS, Kotloff RM, Pochettino A, Christie JD. Primary graft dysfunction and development of bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26: S 66.
- 269.- Prekker ME, Nath DS, Walker R, Johnson AC, Hertz MI, Herrington CS, Radosevich DM, Dahlberg PS. 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: 371 - 8.

- 270.- Whitson BA, Prekker ME, Herrington CS, Whelan TP, Radosevich DM, Hertz MI, Dahlberg PS. Primary graft dysfunction and long term pulmonary function after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26: 1004 - 11.
- 271.- OtoT, Levvey J, Snell GI. Potentials refinements of the International Society for Heart and Lung Transplantation primary graft dysfunction grading system. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26: 431 - 6.
- 272.- Gómez de Antonio D, Marcos R, Laporta R, Mora G, García-Gallo C, Gámez P, Córdoba M, Moradiellos J, Ussetti P, Carreño M, Núñez JR, Calatayud J, Del Río F, Varela A. Results of clinical lung transplant from uncontrolled non-heart-beating donors. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26: 529 - 34.
- 273.- Swan HJC, Ganz W, Forrester JS. Catheterization of the heart in man with use of a flow-direct balloon-tripped catheter. *N Engl J Med* 1970; 283: 447 – 51.
- 274.- Fegler G. Measurement of cardiac output in anesthetized animals by a thermodilution method. *Q J Exp Physiol* 1954; 39: 153 – 64.
- 275.- Yelderman ML. Continuous measurement of cardiac output with the use of stochastic system identification techniques. *J Clin Monit* 1990; 6: 322 – 32.
- 276.- Hoefl A. Transpulmonary indicator dilution: an alternative approach for haemodynamic monitoring. En *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine* 1995. Vincent JL (Ed). Springer. Berlin, Heidelberg, New York. 1995: 593 – 605.
- 277.- Preisman S, Pfeiffer U, Lieberman N, Perel A. New monitors of intravascular volume: a comparison of arterial pressure waveform analysis and the intrathoracic blood volume. *Intensive Care Med* 1997; 23: 651 – 7.

- 278.- Sakka SG, Rühl CC, Pfeiffer UJ, Beale R, McLuckie A, Reinhart K, Meier-Hellmann A. Assessment of cardiac preload and extravascular lung water by single transpulmonary thermodilution. *Intens Care Med* 2000; 26: 180 – 7.
- 279.- Shargall Y, Guenther G, Ahya VN, Ardehali A, Singhal A, Keshavjee S. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction Part VI: Treatment. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 1489 – 1500.
- 280.- Álvarez-Refojo F, Maruenda A, Belda FJ. Principios para la retirada paulatina de la ventilación mecánica. En *Ventilación mecánica en anestesia*. Belda FJ y Lloréns J (Eds). Arán. Madrid. 1999; cap 21: 355 – 76.
- 281.- Galiè N, Manes A, Branzi A. Evaluation of pulmonary arterial hypertension. *Curr Opin Cardiol* 2004; 19: 575 – 81.
- 282.- Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, Sitbon O, Krowka MJ, Olschewski H, Gaine S. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 40S – 47S.
- 283.- Sasse SA, Jaffe MB, Chen PA. Arterial oxygenation time after FIO₂ increase in mechanical ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 148 – 52.
- 284.- Collis JM, Bethune DW. Oxygen by face mask and nasal catheter. *Lancet* 1967; 1: 787 – 8.
- 285.- Llorens J, Belda FJ, Company R, Marti F. Monitorización de la mecánica ventilatoria. En *Ventilación mecánica en anestesia*. Belda FJ y Lloréns J (Eds). Arán. Madrid. 1999; cap 8: 131 - 51.
- 286.- Schoenfeld DA, Bernard GR for the ADRS Network. Statistical evaluation of ventilator-free days as an efficacy measure in clinical trials of treatments for acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2002; 30: 1772 – 7.

- 287.- Anderson DC, Glazer HS, Semenkovich JW, Pilgram TK, Trulock EP, Cooper JD, Patterson GA. Lung transplant edema: chest radiography after lung transplantation – The first ten days. *Radiology* 1995; 195: 275 – 81.
- 288.- McGhie AI, Golstein RA. Pathogenesis and management of acute heart failure and cardiogenic shock: Role of inotropic therapy. *Chest* 1992; 102: 626 – 32.
- 289.- Griffin MJ, Hines RL. Management of perioperative ventricular dysfunction. *J Cardiothorac Cardiovasc Anesth* 2001; 15: 90 – 106.
- 290.- Prekker ME, Nath DS, Walker AR, Johnson AC, Hertz MI, Herrington CS, Radosevich DM and Dahlberg PS. 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: 371 – 8.
- 291.- Kopko PM, Popovsky MA. Pulmonary injury from transfusion-related acute lung injury. *Clin Chest Med* 2004; 25: 105 – 11.
- 292.- Leibowitz DW, Smith CR, Michler RE. Incidence of pulmonary vein complications after lung transplantation: a prospective transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 671 – 5.
- 293.- ATS Board of Directors and the IDSA Guideline Committee of the American Thoracic Society and the Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 388 – 416.
- 294.- Pugin J, Auckenthaler R, Mili N, Janssens JP, Lew PD, Suter PM. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic “blind” bronchoalveolar lavage fluid. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 1121 – 9.

- 295.- Kirby TJ, Mehta A, Rice TW, Gephardt GN. Diagnosis and management of acute and chronic lung rejection. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 4: 132 – 46.
- 296.- Arcasoy SM, Kortloff RM. Lung transplantation. *N Engl J Med* 1999; 340: 1081 – 91.
- 297.- Jing-Biggs M. Acute Pulmonary allograft rejection. *Clin Chest Med* 1997; 18: 301 – 10.
- 298.- Trulock EP. Lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 789 – 818.
- 299.- Ward S, Müller NL. Pulmonary complications following Lung Transplantation. *Clinical Radiology* 2000; 55: 332 – 9.
- 300.- Yousem SA, Berry GJ, Cagle PT, Chamberlain D, Husain AN, Hruban H, Marchevsky A, Ohori NP, Ritter J, Stewart S, Tazelaar HD. Revision of the 1990 working formulation for the classification of pulmonary allograft rejection: Lung Rejection Study Group. *J Heart Lung Transplant* 1996; 15: 1 – 15.
- 301.- Members of the American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee: American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20: 864 – 74.
- 302.- Rosendale BE, Keenan RJ, Duncan SR, Hardesty RL, Armitage JA, Griffith BP, Yousem SA. Donor cerebral emboli as a cause of acute graft dysfunction in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11: 72 – 6.

- 303.- Dudek SM, García JG. Cytoskeletal regulation of pulmonary vascular permeability. *J Appl Physiol* 2001; 91: 1487 – 500.
- 304.- Bhabra MS, Hopkinson DN, Shaw TE, Onwu N, Hooper TL. Controlled reperfusion protects lung grafts during a transient increase in permeability. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 187 – 92.
- 305.- Wiebe K, Wahlers T, Harringer W. Lung transplantation for cystic fibrosis – a single center experience over 8 years. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998; 14: 191 – 6.
- 306.- Francalacia NA, Aeba R, Yousem SA, Griffith BP, Marrone GC. Deleterious effects of cardiopulmonary bypass on early graft function after single lung allotransplantation: evaluation of a heparin coated bypass circuit. *J Heart Lung Transplant* 1994; 13: 498 – 507.
- 307.- Detterbeck FC, Egan TM, Mill MR. Lung transplantation after previous thoracic surgical procedures. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 139 – 43.
- 308.- Shitrit D, Fink G, Sahar G. Successful lung transplantation following lung volume reduction surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 51: 274 – 6.
- 309.- Aeba R, Griffith BP, Kormos RI. Effect of cardiopulmonary bypass on early graft dysfunction in clinical lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 715 – 22.
- 310.- Gammie JS, Cheul Lee J, Pham SM. Cardiopulmonary bypass is associated with early allograft dysfunction but not death after double-lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115: 990 – 7.
- 311.- Mal H, Sleiman C, Jebrak G. Early hemodynamic complications after lung transplantation. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: A 702.

- 312.- Mal H, Dehoux M, Sleiman C. Role of tumor necrosis factor in the pathogenesis of early systemic hypotension after lung transplantation. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: A 602.
- 313.- Mal H, Dehoux M, Sleiman C, Bockowski T, Leseche G, Pariente R. Early release of proinflammatory cytokines after lung transplantation. *Chest* 1998; 113: 645 – 51.
- 314.- Martín MC. Fisiopatología: respuesta del huésped a la infección. Mediadores inflamatorios y antiinflamatorios. El óxido nítrico, citoquinas. En *Sepsis grave*. Ed: Torradabella P. Ediciones Experiencia, Barcelona 2002; Cap 2: 21 – 34.
- 315.- Torres T, Pérez H. Depresión miocárdica en la sepsis grave. Valoración incruenta de la función cardíaca. En *Sepsis grave*. Ed: Torradabella P. Ediciones Experiencia, Barcelona 2002; Cap 6: 67 – 77.
- 316.- Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzini A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M. Early Goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345: 19: 1368 – 77.
- 317.- Kimblad PO, Sjoberg T, Steen S. Pulmonary vascular resistance related to endothelial function after lung transplantation. *Ann Thrac Surg* 1994; 58: 416 – 20.
- 318.- Lázaro MT, Ussetti P, Merino JL. Atrial fibrillation, atrial flutter, or both after pulmonary transplantation. *Chest* 2005; 127: 1461 – 2.
- 319.- Malarkan N, Snook NJ, Lumb AB. New aspects of ventilation in acute lung injury. *Anaesthesia* 2003; 58: 647 – 67.
- 320.- The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342: 1301 – 8.

- 321.- De Perrot M, Imai Y, Volgyesi GA. Effect of ventilator-induced lung injury on the development of reperfusion injury in rat lung transplant model. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124: 1137 – 44.
- 322.- Matsuzaki Y, Waddell TK, Puskas JD. Amelioration of post-ischemic lung reperfusion injury by prostaglandin E1. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 882 – 9.
- 323.- Chiang CH, Wu K, Yu CP. Protective agents used as additives in University of Wisconsin solution to promote protection against ischaemia-reperfusion injury in rat lung. *Clin Sci (London)* 1998; 95: 369 – 76.
- 324.- Chiang CH, Wu K, Yu CP. Hypothermia and prostaglandin E(1) produce synergistic attenuation of ischemia-reperfusion lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1319 – 23.
- 325.- Naka Y, Roy DK, Liao H. cAMP-mediated vascular protection in an orthotopic rat lung transplant model. Insights into the mechanism of action of prostaglandin E1 to improve lung preservation. *Cir Res* 1996; 79: 773 – 83.
- 326.- Aoe M, Trachiotis GD, Okabayashi K. Administration of prostaglandin E1 after lung transplantation improves early graft function. *Ann Thorac Surg* 1994; 58: 655 – 61.
- 327.- Meade MO, Granton JT, Matte-Martyn A. A randomized trial of inhaled nitric oxide to prevent ischemia-reperfusion injury after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care* 2003; 167: 1483 – 9.
- 328.- Ardehali A, Laks H, Levine M. A prospective trail of inhaled nitric oxide in clinical lung transplantation. *Transplantation* 2001; 72: 112 – 5.
- 329.- Date H, Triantafillou AN, Trulock EP. Inhaled nitric oxide reduces human lung allograft dysfunction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111: 913 – 9.

- 330.- Adatia I, Lillehei C, Arnold JH. Inhaled nitric oxide in the treatment of postoperative graft dysfunction after lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 1311 – 8.
- 331.- MacDonald P, Mundy J, Rogers P. Successful treatment of life-threatening acute reperfusion injury after lung transplantation with inhaled nitric oxide. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 861 – 3.
- 332.- Murakami S, Bacha EA, Mazmanian GM. Effects of various timings and concentrations of inhaled nitric oxide in lung ischemia-reperfusion: the Paris-Sud University Lung Transplantation Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 454 – 8.
- 333.- Taylor RW, Zimmerman JL, Dellinger RP. Low-dose inhaled nitric oxide in patients with acute lung injury. *JAMA* 2004; 291: 1603 – 9.
- 334.- Sokol J, Jacobs SF, Bohn D. Inhaled nitric oxide for acute hypoxemic respiratory failure in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD002787.
- 335.- Neyrinck AP, Van De Wauwer C, Geudens N, Rega FR, Verleden GM, Wouters P, Lerut TE, Van Raemdonck DEM. Comparative study of donor lung binjury in heart-beating versus non-heart-beating donors. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 30: 628 – 36.
- 336.- Gómez FJ, Planas A, Ussetti P, Tejada JJ, Varela A. Factores pronósticos de morbimortalidad en el postoperatorio inmediato de trasplante pulmonar. *Arch Bronconeumol* 2003; 39 (8): 353 – 60.
- 337.- Fitton TP, Kosowski TR, Barreiro CJ, Chan V, Patel ND, Borja MC, Orens JB, Conte JV. Impact of secondary pulmonary hypertension on lung transplant outcome. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 1254 – 9.

- 338.- Franke U, Wiebe K, Harringer W. Tens years experience with lung and heart-lung transplantation in primary and secondary pulmonary hypertension. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 18: 447 – 52.
- 339.- Whelan TPM, Dunitz JM, Kelly RF, Edwards LB, Herrington CS, Hertz MI, Dahlberg PS. Effect of preoperative pulmonary artery pressure on early survival after lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 1269 – 74.
- 340.- Meyer DM, Bennett LE, Novick RJ, Hosepud JD. Single vs bilateral sequential lung transplantation for end-stage emphysema: influence of recipient age on survival and secondary endpoints. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 935 – 41.
- 341.- Saeto WY, Kreisel D, Karakousis CG. Cardiopulmonary bypass for bilateral sequential lung transplantation in patients with chronic obstructive pulmonary disease without adverse effect on lung function or clinical outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124: 241 – 9.
- 342.- De Boer WJ, Hepkema BG, Loeff BG. Survival benefit of cardiopulmonary bypass support in bilateral lung transplantation for emphysema patients. *Transplantation* 2002; 73: 1621 – 7.
- 343.- Triantafillou AN, Pesque MK, Huddleston CB. Predictors, frequency and indicators for cardiopulmonary bypass during lung transplantation in adults. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 1248 – 51.
- 344.- Cassivi SD, Meyers BF, Bataffarano RJ. Thirteen-year experience in lung transplantation for mechanically ventilated patients. *J Heart Lung Transplant* 1994; 13: 15-21.

- 345.- Winton TL, Miller JD, De Hoyos A, Snell G, Maurer J. Graft function, airway healing, rejection and survival in pulmonary transplantation are not affected by graft ischemia in excess of 5 hours. *Transplant Proc* 1993; 25: 1649 – 50.
- 346.- Vaquero JM, Lama R, Santos F, Sánchez R, Sánchez ML, Cerezo F. ¿Afecta el tiempo de isquemia a la supervivencia de pacientes?. *Arch Bronconeumol* 1998; 34: 90.
- 347.- Zander DS, Baz MA, Visner GA, Staples ED, Donnelly WH, Faro A, Scornik JC. Analysis of early deaths after isolated lung transplantation. *Chest* 2001; 120: 225 – 32.
- 348.- Gorman JH, Gorman RC, Kaiser LR. Appropriate indications for single and bilateral lung transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2001; 6: 243 – 7.
- 349.- Meyer DM, Bennett LE, Novick RJ, Hosenpud JD. Single vs bilateral, sequential lung transplantation for end-stage emphysema: influence of recipient age on survival and secondary end-points. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 935 – 41.
- 350.- Bando K, Paradis IL, Komatsu K, Matsushima M, Keena RJ, Hardesty RL, Armitage JM, Griffith BP. Analysis of time dependent risks for infection, rejection and death after pulmonary transplantation. *Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109: 49 – 57.
- 351.- Husain AN, Siddiqui MT, Reddy VB. Postmortem findings in lung transplant recipients. *Mod Pathol* 1996; 9: 752 – 61.

8. - Apéndice

Abreviaturas

AHA	American Heart Association.
ANOVA	Análisis de varianza de medidas repetidas.
ARN	Ácido ribonucleico.
ATP	Adenosín-trifosfato.
BIPAP	Biphasic positive airway pressure (presión positiva de doble nivel)
°C	Grado centígrado
Ca ²⁺	Calcio.
CCO	Continuous cardiac output (Gasto cardíaco continuo)
CEC	Circulación extracorpórea.
CFI	Cardiac function index (Índice de función cardíaca).
CH	Concentrados de hematíes.
CO	Gasto cardíaco.
CO ₂	Anhídrido carbónico.
CPAP	Continuous positive airway pressure (Presión positiva continua).
CPIS	Clinical Pulmonary Infection Score.
CPT	Capacidad pulmonar total.
CVF	Capacidad vital forzada.
DA	Donantes en asistolia.
DD.....	Distensibilidad dinámica.
DMC	Donantes con muerte cerebral.

DPI	Disfunción primaria del injerto.
DPIcs	Disfunción primaria del injerto clínicamente significativa.
DS	Desviación típica o estándar.
DSt	Tiempo de declive exponencial.
DSVM 30	Días sin ventilación mecánica durante los primeros 30 días.
DSVM 60	Días sin ventilación mecánica durante los primeros 60 días.
ERC	European Resuscitation Council.
ES	Estadísticamente significativo.
EVLW	Agua extravascular pulmonar.
EVLWI	Índice de agua extravascular pulmonar.
F	Tasa de filtración.
FA	Fibrilación auricular.
FEV ₁	Volumen espiratorio forzado en 1 segundo.
FiO ₂	Fracción inspiratoria de oxígeno.
FVD	Fracaso ventricular derecho.
GEDV	Global end-diastolic volumen (Volumen al final de la diástole).
GMPC	Guanidín-monofosfato cíclico.
HC	Hemorragia cerebral.
HLA	Complejo mayor de histocompatibilidad.
HTP	Hipertensión pulmonar.
HTPP	Hipertensión pulmonar primaria.
IMC	Índice de masa corporal.
IC	Índice cardíaco.
IC 95%	Intervalo de confianza del 95% para la media.

ICAM	Moléculas de adhesión intercelular
IFN- γ	Interferón gamma.
IL	Interleuquina.
ILCOR	International Liaison Comitee of Resucitation.
I/R	Isquemia – reperfusión.
ISHLT	International Society of Heart and Lung Transplantation (Sociedad Internacional de Trasplante Cardíaco y Pulmonar).
ITBV	Intratoracic blood volume (Volumen de sangre intratorácico).
ITBVI	Intratoracic blood volume index (índice de volumen de sangre intratorácico).
ITTV	Intrathoracic total volumen (volumen intra-torácico total).
IV	Vía intravenosa.
K ⁺	Potasio.
K _{fc}	Constante de permeabilidad capilar.
LPD	Low potasium dextran (Dextrano bajo en potasio).
MCP-1	Proteína 1 quimiotáctica de monocitos.
MMt	T ^o medio de tránsito.
Na ⁺	Sodio.
NADP	Fosfato de dinucleótido de adenina y nicotinamida.
NO	Óxido nítrico.
NO _c	Óxido nítrico constitutivo.
NO _i	Óxido nítrico inducible.
NS	No estadísticamente significativo.
O ₂	Oxígeno.
OR	Odds ratio.

PaCO ₂	Presión parcial arterial de anhídrido carbónico.
PAF	Factor activador plaquetario.
PAm	Presión arterial media.
PaO ₂	Presión parcial arterial de oxígeno.
PAP	Presión en arteria pulmonar.
PAPm	Presión media en arteria pulmonar.
PAPs	Presión sistólica en arteria pulmonar.
Pcov	Presión coloidosmótica capilar.
Pcoi	Presión coloidosmótica intersticial.
PCP	Presión capilar pulmonar o presión de enclavamiento pulmonar.
PCR	Parada cardio-respiratoria.
PEEP	Positive end-expiratory pressure (Presión positiva al final de la espiración).
Ph	Presión hidrostática capilar.
Pi	Presión intersticial.
PTV	Pulmonary total volumen (volumen pulmonar total).
PVC	Presión venosa central.
r	Coefficiente de reflexión.
RCP	Reanimación cardiopulmonar.
Relación P/F	Relación PaO ₂ /FiO ₂ .
RVPI	Índice de resistencias vasculares pulmonares.
RVSI	Índice de resistencias vasculares sistémicas.
SaO ₂	Saturación arterial de oxígeno.
SC	Vía subcutánea.

SDRA	Síndrome de distrés respiratorio del adulto.
SIDA	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida.
SIMV	Syncroniced intermitent mandatory ventilation (Ventilación mandatoria intermitente sincronizada).
SIRS	Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.
TAC	Tomografía axial computerizada.
TCE	Traumatismo craneoencefálico.
TNF- α	Factor de necrosis tumoral alfa.
TSE	Tendencia a la significación estadística.
T° VM	Tiempo de ventilación mecánica.
UCP	Unidad de cuidados postoperatorios o postquirúrgicos.
VO	Vía oral.
VM	Ventilación mecánica.

Escalas y unidades de medida

VARIABLE	ESCALAS NORMALES	UNIDADES
IC	2,5 – 4,0	l / min / Kg
PAm	70 – 120	mm Hg
PVC	2 – 10	mm Hg
PAPm	10 – 20	mm Hg
PCP	5 – 12	mm Hg
ITBVI	850 – 1000	ml / m ²
CFI	4,5 – 6,5	l / min
EVLWI	3,0 – 7,0	ml / kg
RVPI	200 – 400	din*seg / cm ⁵ / m ²
RVSI	1200 – 2000	din*seg / cm ⁵ / m ²