

Universitat Autònoma de Barcelona

Departament de Cirurgia

Estudis de Doctorat

***Factores de riesgo de mortalidad precoz
del Trasplante Pulmonar***

Germán Kreis Esmendi

Director:

Dr. Juan Solé Montserrat

Facultativo Especialista

Servicio de Cirugía Torácica

Hospital Universitari "Vall d'Hebron"

Co-Director:

Dr. Manuel Armengol Carrasco

Catedrático de Cirugía

Universitat Autònoma de Barcelona

Dr. Juan Solé Montserrat Facultativo Especialista del Servicio de Cirugía Torácica Hospital Universitario "Vall d'Hebron" y **Dr. Manuel Armengol Carrasco** Catedrático de Cirugía de la Universidad Autónoma de Barcelona.

Certifican:

Que la Tesis Doctoral titulada "FACTORES DE RIESGO DE MORTALIDAD PRECOZ DEL TRASPLANTE PULMONAR" elaborada por **Germán Kreis Esmendi** ha sido realizada bajo nuestra dirección y reúne las condiciones necesarias para ser presentada ante el Tribunal correspondiente, para optar al grado de Doctor.

Barcelona, 21 de mayo de 2006.

Fdo: Dr. Juan Solé Montserrat

Dr. Manuel Armengol Carrasco

AGRADECIMIENTOS

- Al Dr. JOSE A MAESTRE, Jefe del Servicio de Cirugía Torácica, por haberme ofrecido la oportunidad de trabajar a su lado y en su Servicio, enseñándome el sentido integral de la Cirugía Torácica, dándome de forma constante todas las oportunidades que estuvieran a su alcance.
- Al Dr. JUAN SOLE MONTSERRAT, Director de este trabajo, por su ayuda en la orientación, diseño y análisis informático de los datos de este trabajo.
- Al Dr. MANUEL ARMENGOL CARRASCO, Catedrático de Cirugía de la Universitat Autònoma de Barcelona Co-Director en la realización de este trabajo.
- A los Dres JOSE BARBERA, MERCEDES CANELA, JUAN TEIXIDOR, por contribución en mi formación profesional, que ha influido en el bien de hacer este trabajo.
- A Ma ROSA ROYO por darme ánimos constantemente para seguir adelante en este trabajo y estar dispuesta siempre a ayudarme.
- A la Dra. MARIA DEU amiga y compañera de trabajo, por su ayuda en la configuración gráfica de esta tesis.
- Al Dr. JOSE M DEL CAMPO, médico del Servicio de Oncología del Hospital Vall d'Hebron, por su amabilidad, generosidad y ayuda desinteresada hacia mí.
- Al Dr. LLUIS ARMADANS y NORA JARENO del Departamento de Epidemiología y Estadística del Hospital Vall d'Hebron, por su colaboración en el análisis estadístico.
- A MANUEL CRESPO, médico del servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Vall d' Hebron, por su apoyo en el análisis estadístico.
- A IKER LOPEZ y LAURA ROMERO residentes de Cirugía Torácica por su compañerismo.

- Un especial agradecimiento al Servicio de NEUMOLOGÍA del Hospital Vall d´Hebron, pilar fundamental del equipo de Trasplante Pulmonar.
- Al Servicio de CUIDADOS INTENSIVOS del Hospital Vall d´Hebron por su crucial implicación en el postoperatorio inmediato.
- Al Servicio de ANATOMÍA PATOLOGICA y Unidad de ENFERMEDADES INFECCIOSAS del Hospital Vall d´Hebron por su constante colaboración.
- A mis compañeros del Hospital J R Vidal de Corrientes (Argentina) A. ROBLES, L. DIAZ BELTRAN, M. EVERTZ, J.M. ZALOFF, L. MARIN, C. SANABRIA, A. VIZCAINO y G. BELLEZA por compartir los momentos de fatiga y tensión haciendo más llevaderos esos interminables días de trabajo.
- A los médicos compañeros de estudio M. IRSCHICK, S. ROMERO ARTAZA, y J.M. ESTOUP por su amistad y compañerismo.
- A todo el PERSONAL MÉDICO Y DE ENFERMERÍA pertenecientes al equipo de Trasplante Pulmonar del Hospital Vall d´Hebron sin cuya dedicación y entrega no sería posible la realización del Programa de Trasplante.
- A mis padres DANIEL A KREIS, y MARIA LIDA ESMENDI, y a mis hermanos, DANIEL y FEDERICO, por su apoyo incondicional en todas mis decisiones.
- A todos ellos y a aquellos amigos que no fueron nombrados, por contribuir en mi formación como persona y como cirujano y hacer posible esta Tesis Doctoral, muchas gracias.

ÍNDICE

	Página
Abreviaturas.....	9
1. Introducción.....	15
1.1 Definición y Conceptos	15
1.2 Tipos de trasplantes	16
1.3 Historia del trasplante pulmonar	16
1.4 Trasplante pulmonar en España	19
2. Fundamentos.....	23
2.1 Indicaciones del trasplante pulmonar	23
2. 1. 1. Enfermedades intersticiales difusas del pulmón	24
2. 1. 2. Enfermedades obstructivas del pulmón	25
2. 1. 3. Enfermedades Supurativas	28
2. 1. 4. Enfermedades del árbol vascular pulmonar	31
2. 1. 5. Otras enfermedades pulmonares	34
2. 2.- Contraindicaciones del trasplante	35
2. 2. 1. Contraindicaciones absolutas	35
2. 2. 2. Contraindicaciones relativas	37
2. 3.- Evaluación del candidato a trasplante	39
2. 4.- Criterios de aceptación del donante	40
2.4.1. Edad	41
2.4.2. Compatibilidad sanguínea	42
2.4.3. Radiografía de tórax	42

2.4.4. Oximetría arterial	43
2.4.5. Hábito tabáquico	43
2.4.6. Infección pulmonar	44
2.4.7. Otros aspectos a valorar	45
2. 5.- Conceptos técnicos quirúrgicos del trasplante	49
2. 5. 1. Trasplante unipulmonar	49
2.5.1.1. Técnica quirúrgica	50
2. 5. 2. Trasplante bipulmonar	55
2.5.2.1. Técnica quirúrgica	55
2. 6.- Cuidados postoperatorios en el trasplante pulmonar	58
2. 6. 1. Cuidados generales	58
2. 6. 2. Cuidados respiratorios	59
2. 6. 3. Tratamiento farmacológico	60
2. 7.- Complicaciones más frecuentes en el trasplante pulmonar	64
2.7.1. Complicaciones Precoces	64
2. 7. 1. 1. Complicaciones pulmonares	65
2. 7. 1. 2. Complicaciones del acto quirúrgico	67
2. 7. 1. 3. Complicaciones Infecciosas	71
2. 7. 1. 4. Complicaciones generales	74
2.7.2. Complicaciones Tardías	77
2. 7. 2. 1. Desarrollo de neoplasias	77
2. 7. 2. 2. Bronquiolitis Obliterante	77
2. 7. 2. 3. Rechazo crónico	78
2. 7. 2. 4. Toxicidad farmacológica	79

2.8. Supervivencia actual del trasplante pulmonar	80
2.9. Factores de riesgo de mortalidad del trasplante pulmonar	81
2.9.1 Factores del donante	81
2.9.2 Solución de mantenimiento	84
2.9.3 Factores del receptor	84
2.9.4 Factores intraoperatorios	85
3. Objetivos.....	89
4. Pacientes y métodos.....	93
4. 1.- Diseño del estudio	93
4. 1. 1. Serie estudiada	93
4. 1. 2. Período de seguimiento	94
4. 1. 3. Fuentes de información	94
4. 1. 4. Líquido de preservación	94
4. 1. 5. Características técnicas quirúrgicas	95
4. 1. 6. Cuidados perioperatorios	95
4. 1. 7. Definición de variables	96
4. 1. 8. Análisis de datos	98
4. 2.- Análisis Estadístico	99
5. Resultados.....	105
5. 1.- Características generales de los donantes	105
5. 2.- Características generales de los receptores	110
5. 3.- Características generales del acto quirúrgico	114
5. 4.- Mortalidad postoperatoria	116
5. 4. 1. Mortalidad a los 30 días	116

5. 4. 2. Mortalidad a los 90 días	117
5. 5.- Análisis de supervivencia	119
5. 6.- Análisis bivariante y multivariante de factores de riesgo de mortalidad a los 30 y 90 días	121
6. Discusión.....	131
➤ Serie analizada	131
➤ Criterios de exclusión	132
➤ Períodos de seguimiento	132
➤ Análisis descriptivo	133
➤ Análisis de supervivencia	133
➤ Variables del donante	137
➤ Variables del receptor	147
➤ Variables intraoperatorias	154
7. Conclusiones.....	161
8. Bibliografía.....	165

ABREVIATURAS

- **AIC:** Amplitud intercuantil.
- **ADVP:** Adicto a drogas por vía parenteral.
- **ATB:** Antibiótico.
- **ATS:** American Thoracic Society.
- **BO:** Bronquiolitis obliterante.
- **BTB:** Biopsia transbronquial.
- **CEC:** Circulación extracorpórea.
- **CMV:** Citomegalovirus.
- **CPT:** Capacidad pulmonar total.
- **DP:** Derrame pleural.
- **EC:** Euro-Collins[®]
- **ECG:** Electrocardiograma.
- **EPID:** Enfermedad pulmonar intersticial difusa.
- **EPOC:** Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- **ERS:** European Respiratory Society.
- **FBC:** Fibrobroncoscopia.
- **FEV₁:** Volumen de flujo espiratorio en el primer segundo.
- **FiO₂:** Fracción inspirada de oxígeno.
- **FPI:** Fibrosis pulmonar idiopática.
- **FP:** Fibrosis pulmonar.
- **FQ:** Fibrosis quística.
- **GCC:** Glucocorticoides.

- **HLA:** Antígeno linfocitario humano.
- **HPP:** Hipertensión arterial pulmonar primaria.
- **HTA:** Hipertensión arterial.
- **HV:** Herpes virus.
- **IC:** Índice de confianza.
- **IL₂:** Interleukina 2.
- **IMC:** Índice de masa corporal.
- **IOT:** Intubación orotraqueal.
- **ISHLT:** International Society of Heart and Lung Transplantation.
- **KCO:** Capacidad de difusión.
- **LBA:** Lavado bronquio alveolar.
- **NYHA:** New York Heart Association.
- **ONT:** Organización Nacional de Trasplante (España).
- **OR:** Odd ratio.
- **PaCO₂:** presión arterial de dióxido de carbono.
- **PaO₂:** Presión arterial de oxígeno.
- **PAP:** Presión arterial pulmonar.
- **PAPM:** Presión de arteria pulmonar media.
- **PEEP:** Presión pulmonar al final de la espiración.
- **PFX:** Perfadex[®]
- **PFR:** Pruebas funcionales respiratorias.
- **PGE₁:** Prostaglandina E 1.
- **PPD:** Derivado proteico purificado.
- **RA:** Rechazo agudo.

- **RX:** Radiografía.
- **TAC:** Tomografía axial computarizada.
- **TBC:** Tuberculosis
- **TC:** Tomografía computarizada.
- **TEP:** Tromboembolismo pulmonar.
- **TPB:** Trasplante pulmonar bilateral.
- **TPU:** Trasplante pulmonar unilateral.
- **UK:** United Kingdom.
- **UCI:** Unidad de Cuidados Intensivos.
- **UNOS:** United Network for Organs.
- **VEB:** Virus de Epstein Barr.
- **VHB:** Virus de hepatitis B.
- **VHC:** Virus de hepatitis C.
- **VIH:** Virus de inmunodeficiencia humana.
- **VM:** Ventilación mecánica.

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. DEFINICIÓN Y CONCEPTOS

Se define como trasplante¹ el proceso en el que se extrae un injerto (células, tejidos u órganos) de un individuo (*donante*) y se implanta en otro paciente receptor.

Se denomina trasplante *ortotópico* cuando el injerto se coloca en su localización anatómica habitual (por ej. corazón, pulmón) y *heterotópico* cuando se implanta en una zona diferente del organismo (por ej. riñón).

La relación genética entre donante y receptor se describe como:

- *Singénica*: cuando la relación se establece entre individuos de una cepa idéntica o gemelos homocigotos.
- *Alogénica*: entre individuos de la misma especie pero genéticamente diferentes.
- *Xenotrasplante*: cuando se realiza entre seres de diferentes especies (por ej. de cerdo a humano).
- *Autotrasplante*: cuando un injerto se trasplanta de un lugar a otro del organismo, en un mismo individuo.

En la actualidad, el trasplante pulmonar que se realiza de forma habitual es alogénico y ortotópico.

1.2. TIPOS DE TRASPLANTES

Los tipos de trasplante que se realizan en la actualidad son:

1. Unipulmonar, en el que se trasplanta un solo pulmón, derecho o izquierdo.
2. Bipulmonar, con sus variantes en bloque o secuencial.

En el trasplante bipulmonar en bloque se implantan ambos pulmones al mismo tiempo con anastomosis traqueal.

En el trasplante bipulmonar secuencial se implanta primero un pulmón y posteriormente, en el mismo acto quirúrgico, se injerta el pulmón contralateral. La anastomosis de la vía aérea se realiza en ambos bronquios principales.

3. Cardiopulmonar: se reemplaza en bloque el corazón y ambos pulmones con anastomosis traqueal.
4. Lobar: en el cual se trasplantan lóbulos pulmonares².

1.3. HISTORIA DEL TRASPLANTE PULMONAR

El trasplante pulmonar experimental se inició en la Unión Soviética en 1946, cuando Demikhov³ realizó el primer trasplante cardiopulmonar en un perro. Un año más tarde efectuaría un trasplante unipulmonar. Sus estudios fisiopatológicos iban dirigidos a conocer la repercusión hemodinámica, las posibilidades de supervivencia del perro sometido al trasplante y si el órgano trasplantado era capaz de asumir la función respiratoria.

A principios de 1950, Metras⁴ (Francia) y Kittle⁵ (EEUU) demostraron la viabilidad del trasplante pulmonar en perros.

En 1963 el grupo de Hardy⁶ publicó el primer trasplante pulmonar realizado en humanos. Se practicó un trasplante pulmonar izquierdo, y aunque el paciente falleció a los 18 días, se demostró que la técnica era posible. Durante los siguientes 15 años se realizaron unos 40 trasplantes en todo el mundo, con resultados poco favorables, debido a infecciones, rechazo y/o dehiscencia de la sutura bronquial.

En 1971 Derom⁷ (EEUU) logró dar de alta a un paciente trasplantado, pero falleció a los 8 meses por rechazo crónico, sepsis y estenosis bronquial. La mayoría de pacientes moría precozmente en las primeras semanas tras la intervención por fallo primario del injerto, sepsis o rechazo agudo. Si el paciente superaba este período, la causa de muerte más frecuente pasaba a ser la dehiscencia de la anastomosis bronquial.

En la década de los 80, Cooper⁸ (Toronto) demostró que los corticoides a dosis altas dañaban la anastomosis bronquial y que un colgajo de epiplón (omentopexia) podía revascularizar el bronquio isquémico del donante en pocos días, desarrollando circulación colateral y conteniendo dehiscencias parciales de la sutura.

En 1981 Reitz⁹ (Stanford) publicó una serie de casos de trasplantes cardiopulmonares en pacientes con enfermedad vascular pulmonar. Este grupo de Stanford basado en su propia experiencia en primates¹⁰ y en la de Norin en perros¹¹ demostró que los nuevos inmunosupresores (Ciclosporina A) asociados a la inmunoterapia convencional (corticoesteroides y azatioprina)

proporcionaban una mejor función pulmonar en pacientes con hipertensión pulmonar y fallo ventricular derecho. La Ciclosporina permitió reducir las dosis de corticoides con lo que disminuyeron los efectos adversos sobre la cicatrización bronquial. Dos años más tarde Goldberg¹² obtuvo resultados similares con dicha combinación de inmunosupresores.

Fue Cooper (grupo de Toronto) quien inició una política cuidadosa de selección del receptor y estrictos criterios de inclusión del donante. La omentopexia bronquial fue utilizada en cada trasplante y se suprimieron los corticoides en el postoperatorio temprano. Con estas estrategias se llevó a cabo, en 1983, el primer trasplante pulmonar con éxito en un varón de 58 años con fibrosis pulmonar idiopática¹³ que falleció seis años y medio más tarde por insuficiencia renal.

Tras esta experiencia, Dark¹⁴ (1986) en Europa y Patterson¹⁵ (1988) en EEUU realizaron sendos trasplantes bipulmonares en bloque en pacientes en los que estaba contraindicado efectuar un trasplante unipulmonar. Si bien ésta técnica permitía la preservación del corazón, era compleja y presentaba una alta incidencia de complicaciones con isquemia del injerto y denervación cardíaca¹⁶.

Las primeras experiencias en pacientes con EPOC fueron en 1989. Para ellos se consideró el trasplante bipulmonar, aunque no se descartó el unipulmonar¹⁷.

El trasplante cardiopulmonar fue indicado inicialmente, en pacientes con enfermedad pulmonar vascular. Sin embargo, Pasque¹⁸ demostró que el trasplante bipulmonar tenía resultados satisfactorios en estos pacientes.

1.4. TRASPLANTE PULMONAR EN ESPAÑA

En España se inició el programa de trasplante pulmonar en la década de los 90. El primer trasplante pulmonar con éxito se practicó en 1990 en el Hospital Vall d'Hebron de Barcelona y posteriormente iniciaron su actividad los restantes grupos de trasplante Españoles. El Hospital Puerta de Hierro de Madrid realizó el primer trasplante en 1991. El Hospital La Fe de Valencia hizo su primer trasplante en 1992; en 1993 se efectuó en el Hospital Reina Sofía de Córdoba, en 1997 en el Hospital Marqués de Valdecillas de Santander y en 1999 en el Hospital Juan Canalejo de La Coruña¹⁹.

Estos son los Centros donde se practica actualmente el trasplante pulmonar en España. Desde su inicio y hasta diciembre de 2004 hay registrados en la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) 1305 trasplantes pulmonares²⁰. En el Servicio de Cirugía Torácica del Hospital Vall d'Hebrón de Barcelona se han realizado 290 trasplantes pulmonares en 14 años (desde enero de 1990 hasta diciembre de 2004). En la actualidad se realizan una media de 30 trasplantes por año (Fig.1).

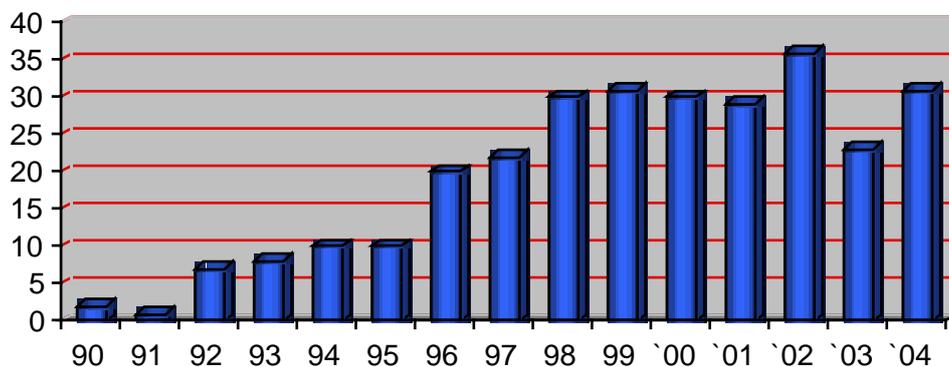


Fig. 1.- *Trasplantes pulmonares efectuados por el Servicio de Cirugía Torácica del Hospital Vall d´Hebron, detallados por año.*

FUNDAMENTOS

2. FUNDAMENTOS

2.1. INDICACIONES DEL TRASPLANTE PULMONAR

El trasplante pulmonar es un recurso terapéutico en el estadio final de patologías pulmonares de origen no neoplásico, en las cuales no hay posibilidad de mejoría o curación con otras medidas terapéuticas médicas o quirúrgicas ²¹.

Se consideran candidatos a trasplante pulmonar aquellos pacientes con una expectativa de vida inferior a los 2 años o cuando se estima que la supervivencia del paciente sin trasplante será inferior a la supervivencia con trasplante ²².

Las indicaciones se dividen en cuatro grandes grupos , dependiendo del componente fisiopatológico predominante. Algunas enfermedades presentan un patrón mixto y son difíciles de clasificar en uno de estos grupos.

- **Enfermedades intersticiales difusas del pulmón**
- **Enfermedades obstructivas pulmonares**
- **Enfermedades supurativas pulmonares**
- **Enfermedades del árbol vascular pulmonar**

2.1.1. ENFERMEDADES INTERSTICIALES DIFUSAS DEL PULMÓN

Las enfermedades pulmonares intersticiales del pulmón²³ (EPID) son un grupo heterogéneo de patologías (muchas de ellas de etiología desconocida), que pueden evolucionar hacia la fibrosis pulmonar (Fig. 2) causando fallo respiratorio²⁴. Dentro de este grupo la más frecuente es la **fibrosis pulmonar idiopática**^{25,26} (alveolitis fibrosante criptogénica). Esta enfermedad es de etiología desconocida, aunque se han involucrado factores genéticos, inmunológicos, víricos y ambientales. Su edad de aparición oscila entre los 40 y 70 años

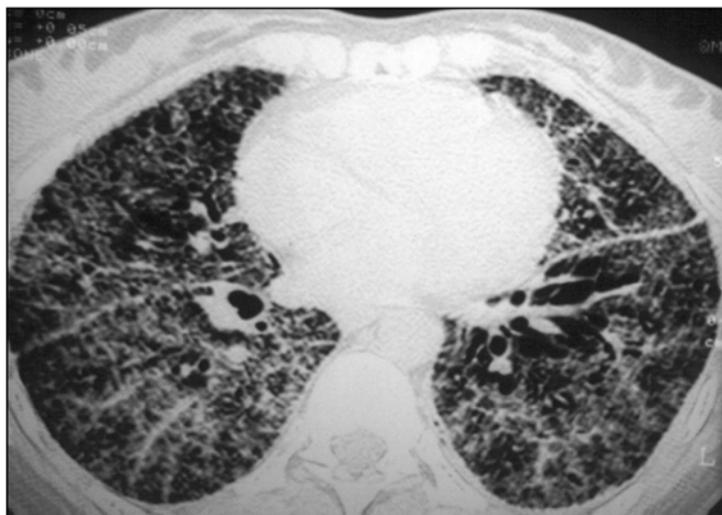


Fig. 2.- TAC torácica de mujer de 49 años con fibrosis pulmonar idiopática

Otra patología incluida en este apartado es la sarcoidosis^{27,28}, enfermedad multisistémica de etiología desconocida que se manifiesta por afectación de diferentes órganos por granulomas no necrotizantes. Aunque puede afectar a cualquier órgano, la

sarcoidosis es predominantemente una enfermedad pulmonar. El pronóstico es generalmente bueno y muchos de estos pacientes no precisan tratamiento pero un 5-10% de los pacientes evolucionan hacia la fibrosis pulmonar con áreas cicatriciales e insuficiencia respiratoria²⁹. El trasplante pulmonar es una alternativa en los estadios finales³⁰.

La fibrosis intersticial también puede presentarse en el curso de enfermedades sistémicas como la esclerodermia, artritis reumatoide, histiocitosis X, neumonía intersticial linfoide. Estas son entidades que afectan al pulmón produciendo un deterioro progresivo^{31,32}. Otras causas, son las fibrosis pulmonares secundarias a tratamiento farmacológico o radioterápico.

Aunque se debe realizar una evaluación individual para cada paciente, se consideran candidatos a trasplante pulmonar cuando se presentan las siguientes circunstancias:

- Enfermedad progresiva sintomática
- Enfermedad que no se controla con tratamiento médico
- Capacidad vital < 60-70%
- Capacidad de difusión (KCO) < 50-60%
- Deterioro grave de la función pulmonar

Fuente: Adaptada de la declaración conjunta de ASTP / ATS / ERS / ISHLT^{21,22}

2.1.2. ENFERMEDADES OBSTRUCTIVAS PULMONARES

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un término no específico. La *American Thoracic Society* (ATS)³³ la ha definido como una enfermedad caracterizada por una limitación al

flujo aéreo debido a bronquitis crónica o enfisema pulmonar. La obstrucción es generalmente progresiva, se suele acompañar de hiperreactividad bronquial y es parcialmente reversible. La *European Respiratory Society* (ERS)³⁴ la define como la reducción del flujo espiratorio máximo y de la capacidad pulmonar de evolución lenta, irreversible y generalmente mejorable con tratamiento médico³⁵.

El enfisema es una definición basada en una alteración anatomopatológica, en la que existe destrucción de las paredes alveolares (Fig. 3).

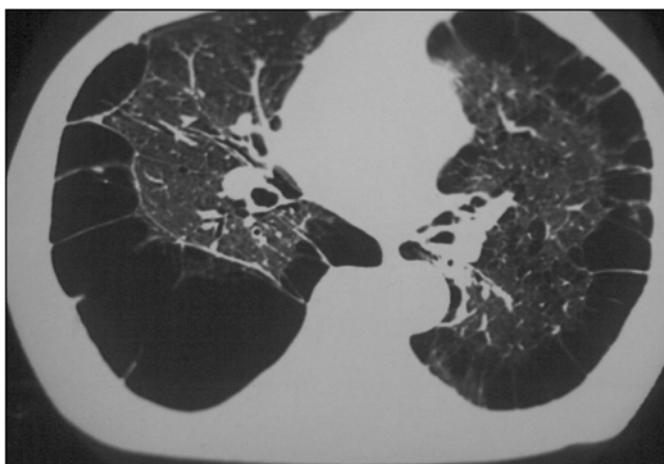


Fig. 3.- TAC torácico de un paciente de 55 años con enfisema pulmonar

El diagnóstico de bronquitis crónica se realiza, en cambio, en base a criterios clínicos, y se define por la presencia de tos con expectoración productiva durante 3 meses y durante dos o más años consecutivos.

A pesar del avance en el tratamiento médico, una parte de estos pacientes evolucionan hacia la insuficiencia respiratoria crónica^{36,37,38}.

En aquellos pacientes con enfisema pulmonar heterogéneo (con áreas diana, generalmente ápices) se ha planteado la cirugía de reducción de volumen como una alternativa quirúrgica^{39,40,41,42}, aunque sus resultados son discutibles⁴³.

El déficit de alfa 1 antitripsina es una alteración genética asociada específicamente con la EPOC. Supone aproximadamente un 2% de los enfisemas y la clínica se presenta en la cuarta década de la vida⁴⁴. La alfa 1 antitripsina actúa inhibiendo la elastasa de los neutrófilos, enzima capaz de degradar la elastina (presente en la estructura del parénquima pulmonar). Los niveles sanguíneos normales de alfa 1 antitripsina son de 20 a 48 $\mu\text{mol/L}$; por encima de 11 se consideran protectores, mientras que concentraciones bajas (2 a 7 $\mu\text{mol/L}$) son deficientes para contrarrestar la elastasa. Patológicamente predomina el enfisema panacinar, con afectación preferente de los lóbulos inferiores.

Al igual que en otras neumopatías, el recurso final de la EPOC, es el trasplante pulmonar^{45,46,47,48}.

En general se consideran candidatos a trasplante los pacientes que cumplen al menos uno de los siguientes criterios:

- FEV1 : < 25%.
- PaCO₂: \geq 55 mmHg.
- Hipertensión pulmonar con cor pulmonale crónico.

Fuente: Adaptada de la declaración conjunta de ASTP / ATS / ERS / ISHLT^{21,22}

2.1.3. ENFERMEDADES SUPURATIVAS PULMONARES

I. Fibrosis quística

En el grupo de las enfermedades supurativas pulmonares se incluye la fibrosis quística^{49,50,51} (FQ), también denominada mucoviscidosis. Es una enfermedad hereditaria de transmisión autosómica recesiva por alteración de un gen que codifica una proteína implicada en la conductancia del cloro en la membrana celular. La FQ se caracteriza por afectación pulmonar crónica (Fig. 4), insuficiencia pancreática exocrina, y elevada concentración de electrolitos en el sudor.

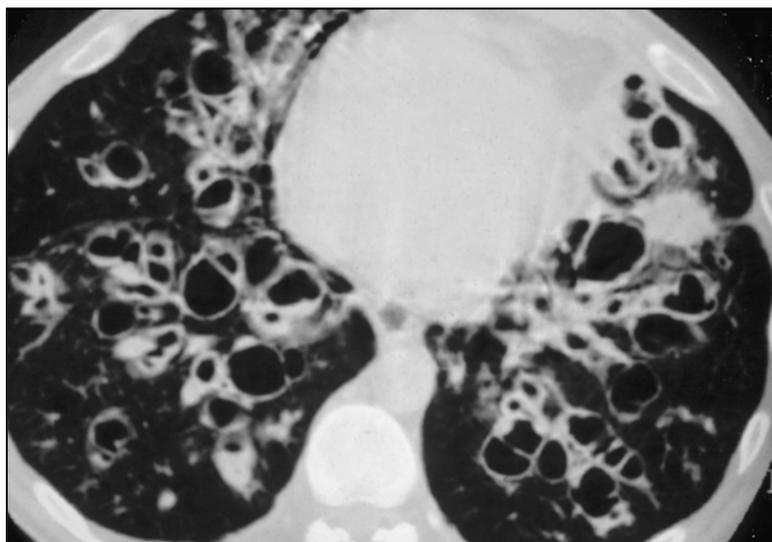


Fig. 4.-TAC torácico de mujer de 21 años con fibrosis quística

En las vías respiratorias inferiores, el primer síntoma es la tos, que con el tiempo se hace continua y productiva por causa de infecciones crónicas; finalmente evoluciona hacia la aparición de bronquiectasias y bronquiolectasias.

Hasta hace unos años era una enfermedad manejada casi exclusivamente por pediatras ya que estas alteraciones provocaban la muerte en la infancia. Debido al tratamiento dietético, al tratamiento de las complicaciones respiratorias⁵² y a la administración de enzimas pancreáticas se ha conseguido alargar la supervivencia más allá de los 30 años^{53,54}.

II. Bronquiectasias.

Las bronquiectasias son dilataciones anómalas y permanentes de los bronquios cartilagosos de tamaño mediano, con destrucción de los componentes muscular y elástico de la pared bronquial.

La clasificación que se emplea más frecuentemente es la propuesta por Reid en 1950, basada en hallazgos broncográficos y anatomopatológicos⁵⁵:

- Cilíndricas: el bronquio tiene la luz ensanchada de forma regular y ocluida por tapones de moco.
- Varicosas: Hay mayor dilatación de los bronquios y su contorno es irregular.
- Quísticas o saculares: porque los bronquios se dilatan a medida que progresan hacia la periferia terminando en estructuras redondeadas.

En las bronquiectasias se modifica la dinámica de las vías aéreas y del transporte mucociliar; el debilitamiento de la pared de los bronquios hace que éstos se colapsen durante la espiración, lo

que disminuye el flujo aéreo y la eficacia de la tos, favoreciendo la retención de secreciones

En fases avanzadas, muy evolucionadas y con afectación bilateral se debe plantear el trasplante pulmonar.

III. Otras

Las disfunciones estructurales o de la motilidad ciliar, el Síndrome de Kartagener⁵⁶, o las inmunodeficiencias también son responsables de bronquiectasias, y tienen la particularidad de favorecer la colonización por gérmenes, en ocasiones multiresistentes⁵⁷ (*Pseudomona aeruginosa*, *Burkholderia cepacea*^{58,59}, *Aspergillus*), debido, principalmente, a un mal funcionamiento mecánico (dilataciones o quistes), malfunción de la aclaración ciliar y/o trastornos inmunológicos a nivel de la mucosa respiratoria. Serán candidatos a trasplante los que presenten una expectativa de vida corta con:

- FEV1: < 30%.
- PaCO₂: > 50 mmHg.
- PaO₂ : < 55 mmHg.
- Episodios de hemoptisis masiva.
- Deterioro progresivo de la función respiratoria.
- Aumento del número de hospitalizaciones.
- Todo ello a pesar de un tratamiento médico adecuado.

Fuente: Adaptada de la declaración conjunta de ASTP / ATS / ERS / ISHLT^{21,22}

En toda patología séptica en fase terminal se debe plantear un trasplante bipulmonar⁶⁰.

2.1.4. ENFERMEDADES DEL ÁRBOL VASCULAR PULMONAR

Se considera que existe hipertensión vascular pulmonar (HTP), cuando el individuo, a nivel del mar y en condiciones de reposo, presenta una Presión media de la arteria pulmonar (PAPM), mayor de 25 mmHg⁶¹.

Se clasifican en dos tipos: HTP primaria (idiopática) e HTP secundaria.

La HTP primaria es de etiología desconocida y se caracteriza por la alteración de las pequeñas arterias musculares del pulmón. El registro americano (National Health Institute) incluye en la definición de HTP primaria a aquellos individuos con una PAPM igual o superior a 25 mmHg en reposo y superior a 30 mmHg durante el ejercicio.

Entre los factores fisiopatológicos causales de la HTP secundaria se encuentran:

- Disminución de la superficie vascular pulmonar, o de su distensibilidad (tromboembolia pulmonar, enfisema, resecciones pulmonares)
- Pérdida de distensibilidad o reclutamiento vascular pulmonar. (fibrosis pulmonar difusa, enfermedades que cursan con procesos fibróticos de tipo cicatrizal)
- Vasoconstricción vascular pulmonar (vasoconstricción hipóxica)
- Aumento de presión venosa pulmonar (fallo ventricular izquierdo, estenosis mitral, enfermedad venooclusiva pulmonar)

- Fármacos (anorexígenos)
- Cardiopatía congénita (Síndrome de Eisenmenger)

La Hipertensión arterial pulmonar (HTP) secundaria suele ser de mejor pronóstico que la HTP primaria (idiopática)^{62,63}.

La tomografía computarizada, suele mostrar arterias pulmonares de gran tamaño (Fig. 5)



Fig. 5.- TAC torácica de paciente con HTP. Se observa dilatación marcada del tronco arterial pulmonar, que duplica el diámetro de la arteria aorta (Ao)

La optimización del tratamiento⁶⁴ con prostaciclina⁶⁵ y derivados, en sus distintas vías de administración (Epoprosterenol[®]: intravenosa⁶⁶, Iloprost[®]: intravenosa o inhalada⁶⁷, Trepostinil[®]: subcutánea, Beraprost: oral),

oxigenoterapia, antagonistas Ca^+ (nifedipina, diltiazem), liberadores y potenciadores del óxido nítrico (sildenafil⁶⁸, L-arginina), antagonistas de la endotelina (bosentan[®]) o los anticoagulantes, ha abierto una nueva expectativa en el manejo de los pacientes con HTP primaria. Pero cuando no se logra el control adecuado se debe plantear el trasplante basándonos en los siguientes criterios^{69,70,71,72}:

- Enfermedad sintomática y progresiva.
- Insuficiencia cardíaca derecha, cianosis severa.
- Gasto cardíaco $< 2 \text{ l / min / m}^2$
- Disnea clase funcional grado III / IV en la escala NYHA.
- Presión arteria pulmonar media (PAP) $> 55 \text{ mmHg}$.
- Presión auricular derecha $> 15 \text{ mmHg}$.

Fuente: Adaptada de la declaración conjunta de ASTP / ATS / ERS / ISHLT^{21,22}

En estos pacientes parece lógico aconsejar el trasplante bipulmonar o el cardiopulmonar, ya que si se opta por el trasplante unipulmonar el flujo del circuito menor tenderá a ir al pulmón implantado, que tiene menos resistencia pulmonar, lo que aumenta la posibilidad de complicaciones⁷³. Sin embargo existen publicaciones en las que se han realizado trasplantes unipulmonares con buenos resultados⁷⁴.

En el caso de la HTP secundaria y enfermedad cardíaca congénita, la medicación vasodilatadora no está bien establecida, y deberíamos plantearnos el trasplante bipulmonar en clase funcional III / IV.

2.1.5. OTRAS ENFERMEDADES

El trasplante pulmonar también está indicado en otras enfermedades pulmonares en fases avanzadas. De ellas, podemos mencionar: linfangioleiomiomatosis⁷⁵, proteinosis alveolar⁷⁶ y la hemosiderosis.

La linfangioleiomiomatosis es una enfermedad infrecuente que afecta, de forma exclusiva a mujeres en edad fértil. En su estudio patológico observa una proliferación del músculo liso en vasos linfáticos, bronquiolos y vasos pulmonares. En su patogenia existen factores hormonales, ya que empeora con el embarazo, posparto y en el tratamiento con estrógenos. El tratamiento más comúnmente aceptado es medroxiprogesterona 400-800 mg mensuales. La mayoría de los casos evolucionan hacia la insuficiencia respiratoria en un periodo de años. Frecuentemente se asocia con la aparición de quilotórax.

La proteinosis alveolar⁷⁷ es una enfermedad de etiología desconocida. En la biopsia se observa un acúmulo de material acelular (lipoproteínas PAS +) en la luz alveolar. El tratamiento consiste en lavado broncoalveolar masivo con 25-30 litros de solución salina estéril. El curso de la enfermedad es variable y algunos casos evolucionan hacia la insuficiencia respiratoria grave.

La hemosiderosis es un síndrome de hemorragia pulmonar de etiología desconocida. Cursa con hemoptisis, infiltrados pulmonares, anemia y deficiencia de hierro. El tratamiento es sintomático de sostén. Pueden desarrollar fibrosis pulmonar y evolucionar hacia la insuficiencia respiratoria.

2.2. CONTRAINDICACIONES DEL TRASPLANTE PULMONAR

En el trasplante pulmonar existen contraindicaciones absolutas en las cuales no está justificado realizar este procedimiento, debido generalmente a características del paciente receptor (como la edad y morbilidad asociada) y contraindicaciones relativas en las que se puede llevar a cabo el trasplante a pesar de la comorbilidad asociada, valorando cada caso de forma personalizada.

2.2.1. CONTRAINDICACIONES ABSOLUTAS

Se consideran actualmente contraindicaciones absolutas del trasplante pulmonar las disfunciones graves de órganos vitales, las enfermedades neoplásicas no controladas y algunas infecciones virales.

Son aceptados por todos los grupos los siguientes criterios:

- I. **Insuficiencia renal** con aclaramiento de creatinina menor de 50 ml/min. La alteración severa de la función renal se considera contraindicación, debido al impacto negativo de la medicación inmunosupresora sobre la función renal. Además estos pacientes deben recibir esta medicación de forma continuada, siendo estos órganos una de las principales vías de excreción de los mismos.
- II. **Patología cardíaca:** Enfermedad coronaria severa no susceptible de tratamiento o insuficiencia ventricular izquierda evolucionada. En estos casos es posible valorar el trasplante cardiopulmonar.

III. **Patología infecciosa:**

- Infección bacteriana⁷⁸ o micótica⁷⁹ extra pulmonar activa no controlada.
- Infecciones víricas: Infección por virus de la inmunodeficiencia humana (en discusión en la actualidad), hepatitis B con antigenemias positivas, hepatitis C con biopsia que evidencie enfermedad hepática activa.

Se han realizado trasplantes en pacientes con serologías positivas para hepatitis sin mayores complicaciones; aunque actualmente no existe consenso en este punto.

IV. **Edad:** En la actualidad se acepta como límite para realizar un trasplante pulmonar la edad de: 65 años para el trasplante unipulmonar, 60 años para el bipulmonar y 55 años para el trasplante cardiopulmonar.

V. **Neoplasias:** Son contraindicaciones cualquier enfermedad neoplásica activa; o bien estar libre de enfermedad al menos 2 años (excepto epitelomas). En neoplasias más agresivas con mayor tendencia a presentar metástasis (melanomas, tumores de riñón, mama o colon), el periodo libre de enfermedad debe ser superior a 5 años. Existen series publicadas de trasplantes en estadio I de carcinoma broncogénico^{80,81}, carcinoma broncoalveolar multifocal⁸² y metástasis de leiomiomas⁸³ con buena supervivencia. También se ha descrito un trasplante cardiopulmonar en un sarcoma primario cardíaco⁸⁴ y en displasias ectodérmicas⁸⁵.

2.2.2. CONTRAINDICACIONES RELATIVAS

Además de tener en cuenta la comorbilidad⁸⁶, que en general afecta a estos pacientes, se consideran contraindicaciones relativas del mismo:

- Osteoporosis sintomática.
- Enfermedad músculo-esquelética severa, o neuromuscular progresiva.
- Uso de más de 20 mg / día de corticoides.
- Estado nutricional (IMC < 70% ó > 130%) de los valores teóricos.
- Hábitos adictivos: alcoholismo, tabaquismo, drogadicción.
- Problemas psicosociales.
- Colonización pulmonar por gérmenes (hongos o bacterias rebeldes al tratamiento farmacológico).

Debe tratarse cualquier alteración del metabolismo óseo, ya que este se agravará por la corticoterapia y la inactividad física del postoperatorio inmediato⁸⁷.

Los corticoides utilizados de forma crónica pueden ocasionar problemas en el postoperatorio (necrosis avascular, osteoporosis, diabetes, HTA, miopatías).

Las enfermedades neuromusculares y músculo esqueléticas influenciarán de forma negativa en la mecánica ventilatoria que será de gran importancia para la extubación y recuperación en el postoperatorio⁸⁸.

Tanto la desnutrición como la obesidad aumentan el riesgo de complicaciones, aunque este factor pueda corregirse en gran parte de los casos^{89,90,91,92}.

Los hábitos adictivos necesitan tras el periodo de desintoxicación, un mínimo de 6 meses de abstinencia.

Los problemas psicosociales cobran importancia a la hora de continuar el régimen de controles y cumplimiento de las pautas de tratamiento y rehabilitación a los que son sometidos estos pacientes.

El problema de la infección^{93,94,95} o colonización por gérmenes de difícil control terapéutico, es debido a que los pacientes trasplantados deben ser tratados con drogas inmunosupresoras para evitar el rechazo del injerto, situación que favorecería la diseminación del proceso infeccioso.

2.3. EVALUACIÓN DEL CANDIDATO A TRASPLANTE PULMONAR

La inclusión de un paciente en el programa de trasplante pulmonar requiere la evaluación exhaustiva del mismo, con especial énfasis en el sistema cardiopulmonar. Debemos realizar las exploraciones que nos permitan conocer el estado de los principales órganos (pulmón, corazón, hígado, riñón) y sistemas (metabólico, inmunológico, coagulación, etc.), sin olvidar los aspectos psicosociales⁹⁶.

Con los resultados obtenidos de estas exploraciones se realiza una valoración global, y si no hay contraindicaciones, se incluye al paciente en lista de trasplante.

2.4. CRITERIOS DE ACEPTACIÓN DEL DONANTE

La escasez de donantes de órganos hace que no se cubran las necesidades de los pacientes en lista de espera, además existen ciertas peculiaridades con respecto a los pulmones⁹⁷ que hacen disminuir el número de órganos potencialmente implantables.

De los donantes multiorgánicos, solo un 10-15% tienen pulmones aceptables para trasplante^{20,98}, esto es debido a que los pulmones son “agredidos” desde el primer momento. El potencial donador es sometido a intubación orotraqueal y ventilación mecánica con lo que favorece el daño pulmonar e infecciones⁹⁹.

Los criterios aceptados del donante⁹⁷ “óptimo o ideal” son los siguientes:

1. Edad < 55 años.
2. Compatibilidad ABO.
3. Radiografía de tórax normal
4. Oximetría arterial > 300 mmHg con FiO₂ de 1.0 y PEEP de 5 cm de H₂O durante 5 minutos.
5. Fumador de menos de 20 paq / año.
6. No evidencia de sepsis o broncoaspiración.
7. Ausencia de secreciones purulentas en la fibrobroncoscopia.
8. Tinción de Gram en esputo con ausencia de microorganismo.
9. Ausencia de patología pulmonar previa.
10. Sin antecedentes previos de cirugía cardiopulmonar.
11. Ausencia de traumatismo torácico.

La intención de incrementar el número de donantes y compensar la escasez de órganos ha ido ampliando los criterios de aceptación.

Se denomina donante "subóptimo o marginal" el que no cumple la totalidad de los criterios arriba indicados.

Existen múltiples estudios con conclusiones dispares, en cuanto a la supervivencia y resultados en función de la calidad del donante^{97, 100, 101, 102, 103, 104, 105}.

2.4.1. EDAD

Generalmente se acepta como ideal que el donante sea **menor de 55 años**, sin embargo, pulmones de donantes mayores fueron trasplantados con éxito^{106, 107}. Estos tendrían mayor susceptibilidad al desarrollo de neoplasias, infecciones o enfisema subclínico; como contrapartida la declinación en el sistema inmune con la edad debería disminuir el rechazo.

En la literatura no se ha demostrado que la edad mayor de 55 años del donante sea un predictor de menor supervivencia por sí sola¹⁰⁸. Una de las mayores revisiones hechas por Novick¹⁰⁹ de más de 5000 trasplantes mostró un aumento de la mortalidad en el primer año en donantes mayores de 55 años solo si se asociaba a un tiempo de isquemia mayor de 6 horas.

2.4.2. COMPATIBILIDAD SANGUÍNEA

La incompatibilidad de grupo **ABO** entre donante y receptor siempre se ha considerado contraindicación absoluta en órganos sólidos (no así en córnea y piel) ya que ocasionaría un rechazo hiperagudo debido a una inmediata reacción antígeno - anticuerpo.

En el trasplante pulmonar, el donante puede ser tanto ABO idéntico, es decir mismo grupo y factor o ABO compatible. En un estudio del grupo de Cleveland no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al edema de reperfusión, estancia hospitalaria, rechazo agudo o crónico así como supervivencia al año entre ambos grupos ¹¹⁰.

2.4.3. RADIOGRAFÍA DE TÓRAX

Tradicionalmente se considera necesaria una **radiografía de tórax normal**, aun teniendo en cuenta que con una Rx simple se pueden subestimar anomalías estructurales.

Al parecer no existen diferencias significativas cuando se trata de relacionar donantes con radiografías torácicas óptimas con las subóptimas (algún infiltrado unilateral o pequeño derrame pleural), estas alteraciones serían consideradas aceptables. En cambio cuando se trata de infiltrados difusos bilaterales en los que si habría un alto riesgo de fallo funcional del injerto habitualmente se desestiman los pulmones^{103,104}.

2.4.4. OXIMETRÍA ARTERIAL

El criterio estándar de los gases arteriales es: **Presión arterial de oxígeno > 300 mmHg** con FiO₂ de 100% y PEEP de 5 cm de H₂O mantenida al menos durante 5 minutos^{99,111}. Este dato se relaciona con la funcionalidad global pulmonar.

Un pulmón estructural y funcionalmente normal, en condiciones normales de presión y temperatura a nivel del mar puede con FiO₂ de 1.0 producir una Pa O₂ de 663 mmHg. Este valor proviene de la fórmula:

$$1,0 \times (760-47) - 1.25 \times \text{PaCO}_2 (40 \text{ mmHg}) = \\ = 713 - 50 = 663 \text{ mmHg}$$

Pero la experiencia indica que pocos donantes tienen una tasa de PaO₂ / FiO₂ > de 600 mmHg. Por el contrario muchos de ellos están próximos o ligeramente por debajo de los 300 mmHg. Algunos de estos, con tratamientos intensivos pueden alcanzar o superar los 300 mmHg pasando al grupo de donantes con pulmón aceptable para trasplante. Estos estarían dentro del grupo de pulmones los que llamaríamos subóptimos.

El límite mínimo aceptado sigue siendo de 300 mmHg de PaO₂.

2.4.5. HÁBITO TABÁQUICO

Otro de los criterios ideales es que el donante no sea fumador o al menos tenga una historia de tabaquismo que sea **menor de 20 paq / año**^{21,99}.

Uno de los riesgos potenciales para los receptores de pulmones de donante fumador es el desarrollo de cáncer de pulmón o de EPOC en el órgano trasplantado. Pero, hasta la actualidad, existen pocos casos documentados^{112,113}, aunque cabe pensar que el riesgo de padecer alguna de estas complicaciones estaría incrementado.

Los investigadores concluyen en que no hay diferencias significativas entre donantes fumadores y no fumadores; tanto en quirófano, UCI, tiempo de IOT, estancia hospitalaria o supervivencia, pareciendo ilógico descartar un donante con historia de tabaquismo y sin hallazgos patológicos en la radiología de tórax^{98,99,103,104}.

2.4.6. INFECCIÓN PULMONAR

Las **infecciones pulmonares en el donante**^{21,99} fueron consideradas contraindicación absoluta para el trasplante pulmonar y fue una de las principales razones por la que los donantes multiorgánicos no eran aptos para ofertar los pulmones.

Esto estaría en relación con varios factores que afectan directa o indirectamente a dicho órgano:

- Muerte cerebral ⇒ riesgo de broncoaspiración.
- Intubación orotraqueal (IOT) ⇒ riesgo de infección.
- Mayor tiempo de IOT ⇒ riesgo de infección.

Para la valoración de las infecciones pulmonares en el donante se obtienen secreciones por medio de fibrobroncoscopia y cultivo. Secreciones estériles en los donantes son raras ya que la colonización ronda en torno al 80%, siendo los gérmenes más frecuentes los Gram positivos (*Staphylococcus* 43%), Gram negativos 35% (*Haemophilus* 20%) y hongos (*Candida* 23%)¹¹⁴.

La neumonía bacteriana es causa frecuente de morbilidad en las primeras dos semanas post-trasplante, pero origina menos mortalidad que las neumonías micóticas y virales^{115,116,117}.

Por lo anterior se recomienda cobertura antibiótica adecuada en los donantes basándose en la sensibilidad de los cultivos^{117,118}.

Un cultivo positivo en un aspirado bronquial no necesariamente excluye los pulmones como aptos para la donación (grupo subóptimo). La presencia de secreciones purulentas abundantes habitualmente excluyen al donante pero no es determinante.

2.4.7. OTROS ASPECTOS A VALORAR

Es importante mencionar otros aspectos importantes a tener en cuenta al momento de aceptar un pulmón.

I. CORRELACIÓN ANATÓMICA

Un factor a valorar es la adecuación del tamaño del injerto con la caja torácica del receptor. Existen múltiples parámetros para la **valoración y correlación del tamaño pulmonar**^{99,119} entre

donante y receptor, para ello se pueden utilizar: Radiografía de tórax, peso, perímetro submamario, volúmenes pulmonares, altura, capacidad pulmonar total (CPT) y estimar con precisión el tamaño adecuado.

La CPT ideal del donante debería estar entre el 75% y 125% del correspondiente receptor, prefiriendo los pulmones pequeños para enfermedades restrictivas y los grandes para los receptores con enfermedades obstructivas (hiperinsuflación).

Cuando se implantan pulmones pequeños, las posibles complicaciones se manifiestan a nivel pleural: pérdidas fluidas mantenidas a través de los drenajes torácicos y mayor riesgo de empiema. Además, la hiperinsuflación del pulmón pequeño reduce la compliance y aumenta el trabajo respiratorio.

Con pulmones grandes existe dificultad en la expansión, ocasionando compresión y desplazamiento de estructuras vecinas con la consiguiente dificultad en el retorno venoso, posible taponamiento cardiaco, compromiso hemodinámico, atelectasias y problemas obstructivos.

En los casos de pulmones excesivamente grandes para el receptor las complicaciones se pueden paliar con resecciones parciales del pulmón implantado.

II. HISTORIA ONCOLÓGICA

Si hablamos de la **historia oncológica del donante**^{99,120}, se considera que pacientes con enfermedad neoplásica activa son candidatos inaceptables para la donación.

Está documentado que los tumores renales, pulmonares, melanoma, coriocarcinoma y mama pueden ser transmitidos del donante al receptor¹²¹.

La excepción incluye los tumores de bajo grado de malignidad de piel y los carcinomas "in situ" de cérvix, que si se consideran tributarios de donación. Tumores primarios del sistema nervioso central (SNC) también habían sido considerados aceptables, pero varios casos de transmisión en duda esta excepción¹²².

Los tumores del sistema nervioso central en el donante, en general tienen muy bajo riesgo de transmisión según estudios de la United Network for Organs (UNOS)¹²³ y en otras series¹²⁴ en los cuales no se han registrado casos de transmisión del donante al receptor.

El carcinoma renal es el tumor más común que se transmite del donante al receptor¹²⁵. En principio se consideraba que un paciente con carcinoma de células pequeñas sin invasión capsular ni vascular extirpado ampliamente podría ser considerado como de seguridad a la hora de calificar un donante. Esto fue recientemente cuestionado debido a estar documentado la transmisión de tumores pequeños (carcinoma papilar renal de 17 mm)¹²⁶. Por lo tanto estos donantes entrarían dentro del grupo de subóptimos debiendo valorarse cada caso individualmente.

La decisión más difícil es cuando el donante tiene historia de tratamiento por neoplasia previa.

III. ASMA BRONQUIAL

De los pocos casos descritos de **donantes asmáticos**, la mayoría tuvieron resultados desfavorables, presentaron una mayor incidencia de broncoespasmo durante la cirugía y en el postoperatorio; siendo en algunos casos refractarios al tratamiento médico. Sin embargo algunos estudios refieren que los pacientes asmáticos pueden ser donantes¹²⁷.

Actualmente, los criterios que contraindican la aceptación de los pulmones del donante son:

1. Edad mayor de 60 años.
2. Radiografía de tórax con condensaciones bilaterales.
3. Secreciones purulentas con abundantes microorganismos o más de 15 leucocitos por campo (400 x).
4. $PaO_2 < 300$ mmHg (FiO_2 al 100%- PEEP 5 cm H_2O).
5. Enfermedad infecciosa transmisible o ADVP activa.
6. Traumatismo torácicos severos.
7. Enfermedad crónica pulmonar o antecedentes de cirugía torácica o pleurodesis.
8. Enfermedad neoplásica (excepto carcinomas cutáneos localizados, neoplasias in situ de cérvix uterino o de SNC no metastatizante).
9. Fumador de más de 20 paquetes al año.

2.5. CONCEPTOS TÉCNICOS DEL TRASPLANTE PULMONAR

2.5.1. TRASPLANTE UNIPULMONAR

El trasplante unipulmonar (TPU), se practica en pacientes sin patología infecciosa pulmonar.

Se han realizado TPU en los siguientes casos:

- **Enfermedades intersticiales:** Fibrosis pulmonares difusas por la escasez de donantes debido a que estos pacientes con un pulmón tienen una evolución favorable.

Enfermedades obstructivas. La técnica de elección en el paciente EPOC es el trasplante pulmonar bilateral, ya que presenta mejores resultados de supervivencia a largo plazo^{45,46}. Sin embargo, se aconseja el trasplante unipulmonar en pacientes mayores de 60 años y en aquellos que presentan una mayor comorbilidad asociada, en los que un trasplante pulmonar bilateral sería peor tolerado, por ser ésta una cirugía de mayor envergadura (mayor tiempo quirúrgico y anestésico). También se opta por el trasplante unipulmonar cuando se prevén dificultades técnicas (por ejemplo, en pacientes con cirugías torácicas previas en un hemitórax). Como inconvenientes encontramos la compresión que sufre el pulmón implantado cuando el pulmón nativo sigue hiperinsuflándose.

- **Hipertensión pulmonar primaria (HTP):** En la HTP también es de elección el trasplante bipulmonar¹²⁸. Cuando se opta por un TPU en estos pacientes la mayor parte del flujo de la

circulación menor va hacia el pulmón implantado, que tiene menor resistencia que el nativo, favoreciendo el edema de reperfusión^{129,130}. Sin embargo se han realizado TPU en estos pacientes con buenos resultados¹³¹.

o **Patología no infecciosa** con contraindicación técnica quirúrgica al trasplante bipulmonar (cirugía previa en un hemitórax).

Es claro que **NO** se debe realizar TPU en patologías sépticas pulmonares, como la fibrosis quística y bronquiectasias bilaterales, por la alta posibilidad de contaminación desde el pulmón nativo al implantado.

Siempre que sea posible, se trasplanta el pulmón con peor función. Esto también está condicionado por patologías pleuropulmonares, diafragmáticas y/o dificultades técnicas a la hora de decidir el lado a trasplantar. En igualdad de condiciones la conducta difiere en los diferentes grupos de trasplante. El lado derecho tendría menores dificultades técnicas (hilio pulmonar más expuesto), mientras que el izquierdo tiene más posibilidades de expansión desplazando el diafragma.

2.5.1.1.- TÉCNICA QUIRÚRGICA¹³²

- Monitorización del paciente.
- Anestesia general con intubación selectiva del bronquio contralateral al del pulmón a trasplantar.

- Se coloca al paciente en decúbito lateral (si se realiza toracotomía posterolateral), o decúbito supino (toracotomía anterior).
- Si se realiza una toracotomía posterolateral se aborda a través del 5º espacio intercostal, con sección de músculo dorsal ancho y del serrato mayor a demanda.
- Se practica una neumonectomía reglada, dejando un muñón amplio de arteria pulmonar. El bronquio se recorta realizando hemostasia de los vasos bronquiales y dejando un muñón corto (Fig. 6). La disección, ligadura y sección de las venas pulmonares se realiza intrapericárdicamente.

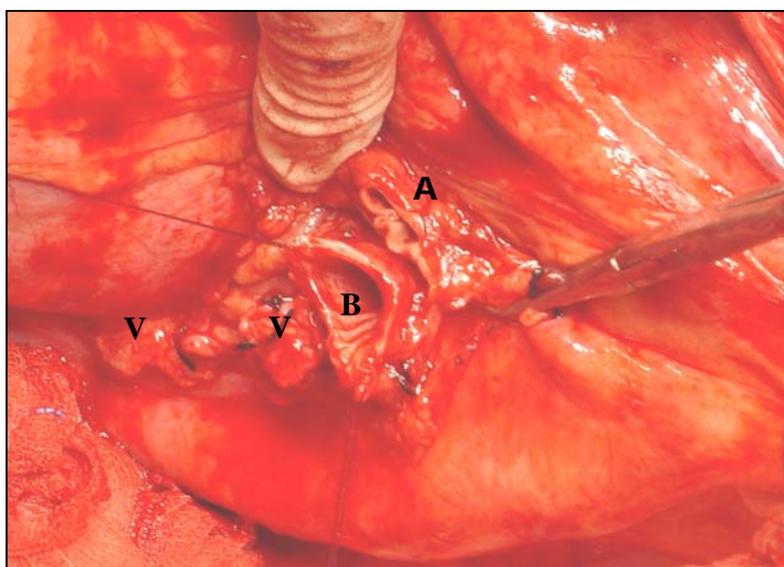


Fig. 6.- Hilio pulmonar izquierdo tras la neumonectomía. Venas pulmonares ligadas (V), bronquio principal (B) y arteria pulmonar con clamp vascular (A).

- Se prepara el hilio del injerto pulmonar para ser implantado (Fig. 7).

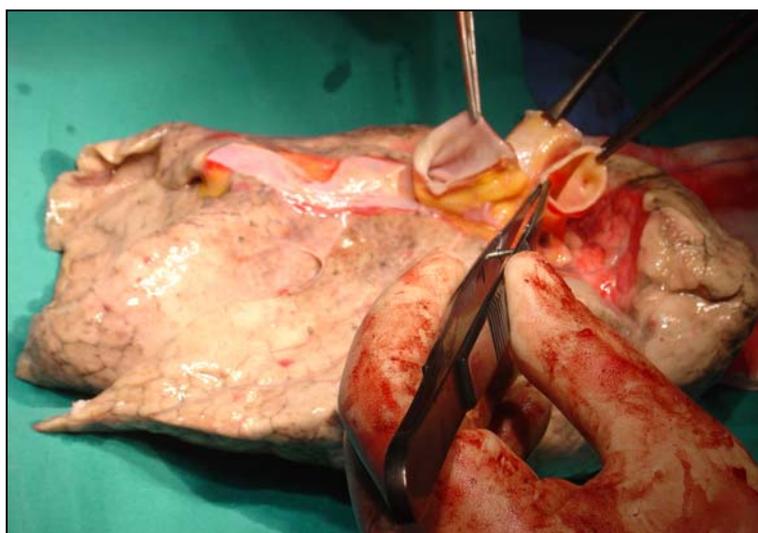


Fig. 7.- Injerto de Pulmón izquierdo. Preparación del hilio

- El implante pulmonar comienza por el bronquio, habitualmente se realiza una anastomosis termino-terminal (Fig.8), o bien telescopada con puntos simples de sutura, la porción membranosa se puede realizar con sutura continua^{133,134}. También se puede proteger la sutura con colgajos de epiplón (omentopexia), pleura, o músculos intercostales; todas estas pequeñas variaciones quedan a criterio y preferencia del cirujano. Se continúa con la anastomosis arterial para lo que es preferible sutura continua irreabsorbible monofilamento y por último la sutura auricular izquierda (venas), con el mismo material (Fig.9). Antes de finalizar esta última sutura se desclampa la arteria pulmonar para eliminar del pulmón implantado

el líquido de preservación, posteriormente se finaliza el cierre de la sutura auricular y el desclampaje de la aurícula.

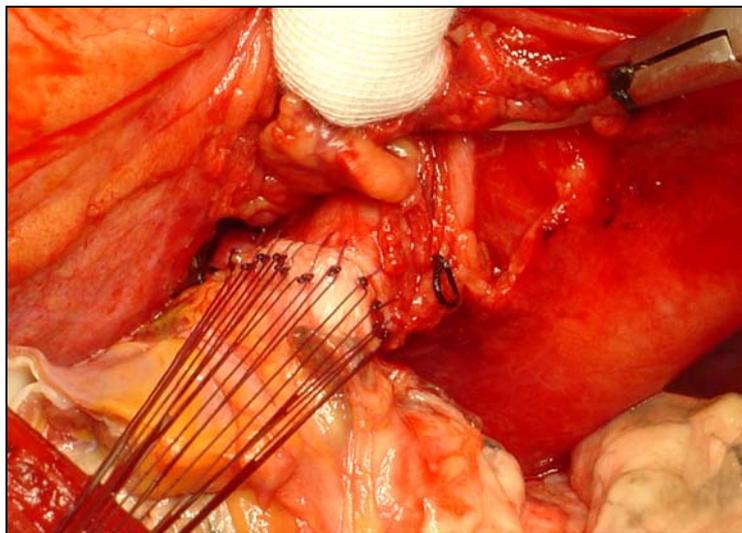


Fig. 8.- Sutura bronquial término-terminal con puntos simples.

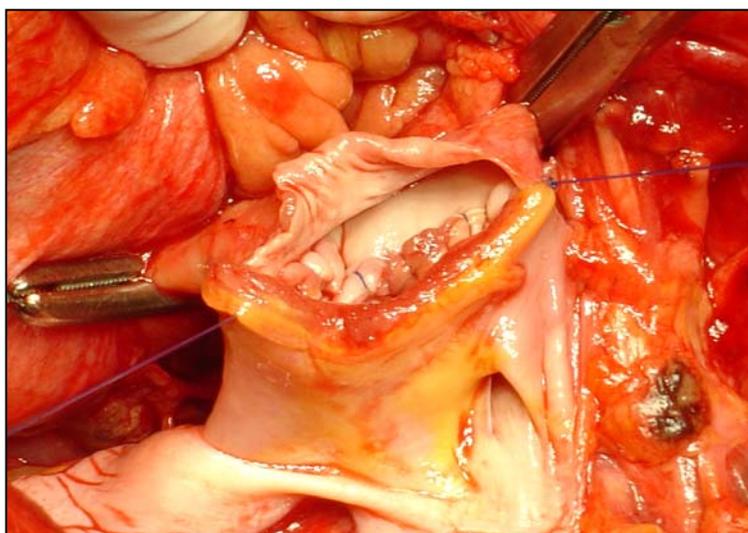


Fig. 9.- Sutura continua término-terminal de aurícula izquierda (venas pulmonares)

- Realizado el implante, se ventila el pulmón injertado (Fig. 10) y se efectúa el cierre de la toracotomía previa colocación de los drenajes pleurales pertinentes¹³⁵.

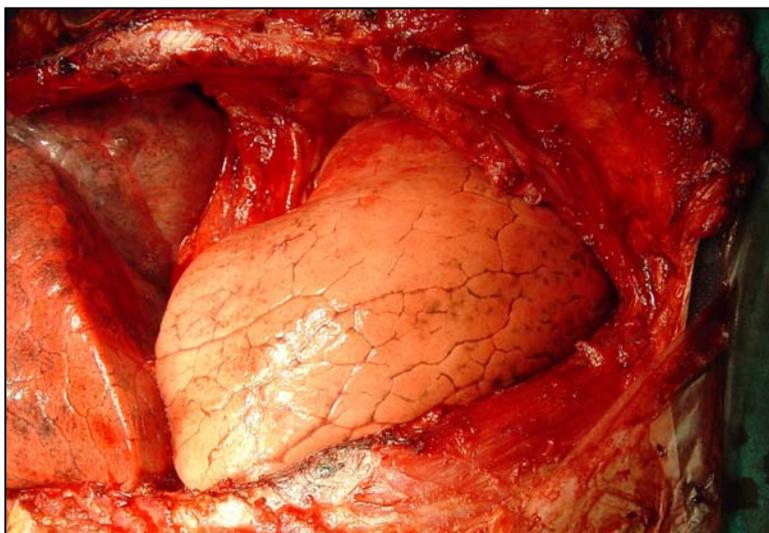


Fig. 10.- Pulmón izquierdo implantado e insuflado. Se observa el pulmón enfisematoso contralateral.

2. 5. 2. TRASPLANTE BIPULMONAR

En el caso de realizarse un trasplante bipulmonar (TPB) la técnica secuencial es la más común; el fundamento consiste en realizar un doble trasplante unilateral en el mismo acto quirúrgico^{135,136}.

2.5.2.1. TÉCNICA QUIRÚRGICA

El abordaje se realiza con el paciente en decúbito supino mediante una toracotomía anterior bilateral, con sección transversal del esternón (Clamshell) a nivel del 4º o 5º espacio intercostal, basándose en la constitución del paciente y en la patología subyacente, siendo habitualmente más adecuado el 4º espacio para las enfermedades restrictivas con cajas torácicas pequeñas e hilio alto, y el 5º espacio para las enfermedades obstructivas crónicas en las que el hilio está desplazado hacia abajo (Fig. 11).

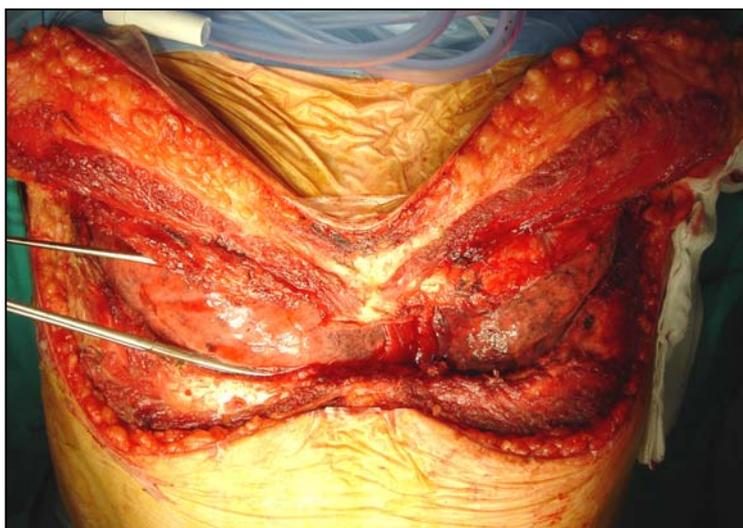


Fig. 11.- Toracotomía anterior bilateral con sección transversal del esternón (Tipo Clamshell).

Primero, con intubación traqueal selectiva contralateral, se realiza la neumonectomía e implante del pulmón con mayor alteración funcional, en base a la gammagrafía pulmonar de ventilación perfusión.

La técnica de implante es similar a la descrita para trasplante unipulmonar, en el lado derecho, el hilio esta más expuesto que en el lado izquierdo, donde si bien el bronquio principal es mas largo, el ventrículo izquierdo y el cayado aórtico dejan más oculto el hilio pulmonar.

La secuencia de anastomosis es la misma, bronquio, arteria y aurícula (venas), con los materiales ya señalados, aunque siempre pueden existir pequeñas variaciones, dependiendo del calibre y grosor del bronquio, los vasos o de la preferencia del cirujano^{135,137,138}.

Una vez realizado el implante del primer pulmón se repetirá la misma técnica en el otro hemitórax. Tras realizar los implantes se practica el cierre de la toracotomía y se colocan drenajes adecuados en ambas cavidades pleurales (Fig. 12).

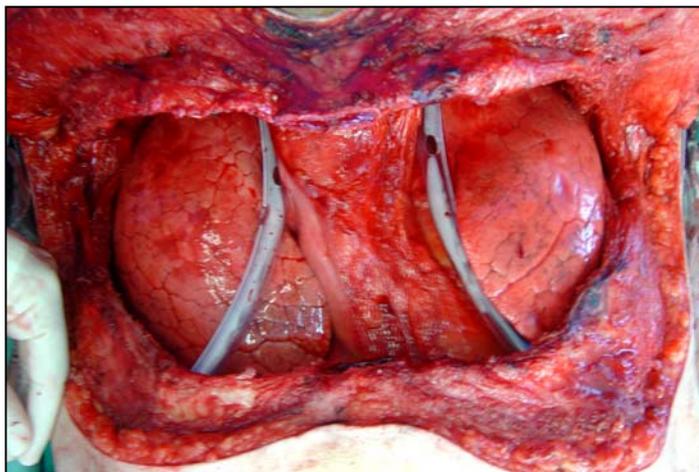


Fig. 12.- Pulmones implantados e insuflados, previo al cierre de la toracotomía, con los drenajes pleurales.

Durante el acto quirúrgico pueden presentarse alteraciones hemodinámicas y de la función ventilatoria que precisen el soporte de la circulación extracorpórea (CEC).

Mención especial merece la hipertensión pulmonar por precisar circulación extracorpórea desde el inicio de la intervención por las alteraciones hemodinámicas que comporta el clampaje de la arteria pulmonar.

La necesidad de CEC, obliga a mantener anticoagulado al paciente durante su utilización, lo que implica un mayor sangrado y duración del acto quirúrgico; requiriendo en general un mayor número de transfusiones. Aunque no existe consenso si esto empeora el pronóstico^{139,140,141,142,143}.

2. 6. CUIDADOS POSTOPERATORIOS EN EL TRASPLANTE PULMONAR

El pulmón al ser un órgano en contacto con el exterior es susceptible de sufrir mayor tipo de agresiones externas, teniendo en cuenta que los pacientes trasplantados reciben tratamiento inmunosupresor y por ende tienen menor capacidad de defensa a gérmenes infecciosos.

2. 6. 1. CUIDADOS GENERALES

Hay que extremar las medidas de asepsia y antisepsia en estos pacientes.

La monitorización en las primeras horas y días se lleva a cabo en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), y requiere controles constantes (ECG, frecuencia cardiorrespiratoria continua, presión arterial invasiva, presión venosa central, diuresis, saturación de oxígeno, temperatura, presión de la arteria pulmonar y capilar pulmonar por catéter de Swan-Ganz).

Se debe controlar la función renal debido a las alteraciones hemodinámicas sufridas y la sobrecarga farmacológica que reciben estos pacientes.

La alimentación se reinicia tan pronto como se pueda; si la intubación orotraqueal (IOT) dura más de 24 a 48h se debe colocar sonda nasogástrica para alimentación enteral o iniciar alimentación parenteral y agregar protección gástrica.

Hay que administrar analgesia adecuada y profilaxis de la trombosis venosa profunda y el TEP.

2. 6. 2. CUIDADOS RESPIRATORIOS:

En UCI en las primeras horas se instaura un soporte ventilatorio total por medio de respirador en modo ventilación mecánica (VM) controlada asistida. La presión pico idealmente deberá ser inferior a 40 cm de H₂O, con el fin de no dañar la anastomosis bronquial. La frecuencia ventilatoria se establecerá de manera que se mantenga la PCO₂ habitual del paciente. A medida que la PO₂ va mejorando se disminuye la FiO₂.

El comportamiento frente a la VM varía dependiendo, de si el trasplante es bipulmonar o unipulmonar, sobre todo en este último, ya que en este caso, el pulmón implantado presenta diferentes características mecánicas con respecto al nativo; el flujo aéreo tiende a ir al pulmón implantado en el caso de una fibrosis pulmonar (mejor compliance) y al nativo en el caso de un enfisema.

En el caso excepcional de trasplante unipulmonar en la HTP, el mayor flujo sanguíneo tiende a ir al pulmón implantado, con mayor riesgo de edema pulmonar y mayor resistencia al flujo aéreo. Se aconseja aplicar valores de PEEP de 10 cm de H₂O durante 24 a 36 horas así como vasodilatadores (prostaglandinas y óxido nítrico).

En el caso del trasplante bipulmonar, en principio no habrá diferencias mecánicas, pero estas pueden ir variando, por ejemplo en el caso de rechazo o infecciones.

El manejo de la ventilación mecánica es mucho más amplio y complejo, estos son solo unos ejemplos de las posibles variaciones.

Si no existen complicaciones se intenta extubar en las primeras 24 a 48 horas y tan pronto como se pueda se debe iniciar fisioterapia respiratoria.

El pulmón implantado esta denervado, con alteración en el reflejo tusígeno y la movilidad mucociliar, lo que condiciona la aparición de complicaciones, tales como atelectasias e infecciones.

A las medidas de fisioterapia respiratorias, se puede agregar la realización de FBC, con el objeto de aspirar secreciones, control de la evolución de las suturas y realizar biopsias del injerto en caso de sospecha de rechazo pulmonar.

2. 6. 3. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

- **Control hemodinámico:** Aporte hidroelectrolítico adecuado, expansores plasmáticos, inotrópicos cardíacos, diuréticos, drogas vasoactivas, dependiendo de cada paciente en particular.
- **Profilaxis antibiótica**¹⁴⁴: Con el fin de evitar infecciones, tanto banales como oportunistas.

Los fármacos antibacterianos se administran a partir la inducción anestésica; los antimicóticos^{145,146,147} y antivirales¹⁴⁸ a partir de las primeras semanas del trasplante.

En caso de cultivos positivos en el pulmón del donante o enfermedad pulmonar séptica, se adecuará el tratamiento a los gérmenes aislados.

- **Inmunosupresión**^{149,150}: Su objetivo es evitar el rechazo, tanto agudo como crónico.

Podemos diferenciar dos periodos consecutivos, el primero o de "inducción" que comienza antes del trasplante e incluye los primeros días postoperatorios (en el que el riesgo de rechazo agudo es mayor) y el siguiente o de "mantenimiento".

Inducción: En el periodo de inducción se incluyen los siguientes fármacos:

- Inhibidores de la calcineurina^{151,152}: *Ciclosporina* y *tacrolimus*, *sirolimus* y *everolimus*.
- Inhibidores de la síntesis de purinas¹⁵³: *Azatioprina* y *micofenolato*.
- Corticoides: *Prednisona*, *prednisolona*.
- Anticuerpos antilinfocitarios: *OKT3* y *ATG/ALG*.
- Bloqueantes de los receptores IL2: *Daclizumab* y *Basiliximab*.

La pauta habitual de inicio y con la que más experiencia hay es con la combinación de fármacos de diferentes grupos. (Ej.: ciclosporina, azatioprina y prednisona).

Los anticuerpos antilinfocitos se añadieron con intención de disminuir la incidencia de rechazo agudo temprano¹⁵⁴, pero su

adición se relacionó con un aumento de infecciones y neoplasias¹⁵⁵. Tienen un papel importante en los receptores con mayor riesgo de rechazo agudo como son los pacientes politransfundidos, multíparas o como sustitución a los inhibidores de la calcineurinas en pacientes con necrosis tubular aguda. Con los bloqueantes de la IL2 hay menos experiencia.

Mantenimiento: Para el periodo de mantenimiento se emplea la combinación de dos o más inmunosupresores, generalmente, *ciclosporina o tacrolimus + azatioprina o micofenolato + prednisona o Prednisolona*. Aquí se trata de suprimir alguno de los fármacos o disminuir la dosis pero siempre manteniendo su efecto, con el fin de lograr un equilibrio entre una adecuada inmunosupresión para evitar el rechazo, no excederse favoreciendo infecciones y evitar en lo posible los efectos colaterales de estos fármacos, monitorizando los mismos estrechamente, siendo las pautas para ello "individualizadas".

Las dosis media para la ciclosporina es de 2,5 mg/kg/día, para obtener niveles plasmáticos de 300-450ng/ml en plasma.

Para la azatioprina es de 2 mg/kg/día, esta requiere la monitorización de leucocitos, debiendo mantener un nivel mayor de 4000/mm³.

Con respecto a la prednisolona se administra 0,5 mg/kg/día al inicio, e ir disminuyendo progresivamente a dosis de 0,1-0,25 mg/kg/día.

EL ATG/ALG se administra a dosis de 10-15 mg/kg/día, y el OKT3 a 5 mg/kg/día.

La utilización de uno u otro y las dosis adecuadas están en función de la respuesta y/o de los efectos colaterales, buscando siempre el equilibrio antes mencionado.

2. 7. COMPLICACIONES MÁS FRECUENTES DEL TRASPLANTE PULMONAR

Las complicaciones pueden aparecer en el periodo postoperatorio inmediato (complicaciones precoces), o bien al cabo de un tiempo (complicaciones tardías).

Pueden ser derivadas del acto quirúrgico, del órgano trasplantado, por la adaptación del organismo a la nueva situación o como consecuencia del tratamiento que se aplica.

2.7.1. COMPLICACIONES PRECOCES

Pulmonares	Fracaso agudo del injerto, rechazo agudo, edema de reperfusión.
Atribuibles al acto Quirúrgico	Neumotórax y fuga de aire persistente, derrame pleural, hemorragia, dehiscencia o estenosis de sutura bronquial, estenosis de suturas vasculares, lesiones nerviosas, alteraciones de la herida quirúrgica.
Infeciosas	Pleurales, pulmonares y extrapulmonares.
Generales	Inestabilidad hemodinámica, hipertensión pulmonar, fallo renal agudo prerrenal, tromboembolismo pulmonar, coagulopatía con diátesis hemorrágica, miopatía, complicaciones abdominales.

Tabla I.- Complicaciones precoces más frecuentes

2. 7.1.1 Complicaciones pulmonares

o *Fracaso agudo del injerto* (Primary graft failure): Es un término que se refiere al fallo de la función y deterioro progresivo del órgano recién implantado^{156,157,158}.

Se le atribuye la responsabilidad de un tercio de la mortalidad postoperatoria temprana^{159,160,161}.

No se conoce el mecanismo de producción, aparece en las primeras 24 a 72 horas, cursa de forma similar al edema de reperfusión pero con mala respuesta al tratamiento.

o *Rechazo agudo* (RA)¹⁶²: Este tipo de rechazo es muy frecuente; más de un 70% de los pacientes trasplantados presentan algún episodio en los primeros 3 meses¹⁶³. Su incidencia post-intervención es máxima en el primer mes postrasplante, aunque puede ocurrir en cualquier momento.

Su clínica es inespecífica, puede manifestarse con tos, fiebre, disnea, hipoxemia, radiografía de tórax normal o con infiltrados difusos, leucocitosis. Un parámetro de importancia y que acompaña al RA es el descenso del FEV₁ que suele ser de un 10-15% y/o descenso de CVF de 8-13%.

El diagnóstico específico se hace con biopsia transbronquial (BTB) por medio de fibrobroncoscopia (FBC). Esta a su vez sirve para realizar aspirado y lavado bronquio alveolar (LBA), con tomas de muestras para bacteriología para descartar infección (principal diagnóstico diferencial). De todos modos muchas veces no se puede hacer un diagnóstico histológico y el tratamiento se hace con la sospecha clínica de forma empírica. Se trata con dosis altas de prednisona (500mg) administrada cada 12 horas durante 3 días; la

respuesta suele evidenciarse en las primeras 12 horas, de no ser así debe sospecharse que se deba a otra causa.

o *Edema de reperfusión*^{164,158}: Consiste en un edema pulmonar de baja presión por extravasación de líquido al espacio extra vascular.

Se define como una alteración del parénquima pulmonar a consecuencia del trasplante, secundario a isquemia de reperfusión o bien a factores relacionados con la preservación^{165,166}.

Su incidencia aumenta con el mayor tiempo de isquemia y la circulación extracorpórea (CEC), aunque también influye la interrupción del drenaje linfático en el pulmón implantado.

En la radiografía se observa un infiltrado alveolo intersticial difuso, con deficiente intercambio gaseoso. Afortunadamente, su incidencia ha disminuido notablemente con los nuevos líquidos de preservación con características de líquido extracelular, bajos en potasio^{167,168} (perfadex[®]).

Las medidas que deben tomarse a fin de disminuir su incidencia son reducir el tiempo de isquemia, evitar la manipulación excesiva de los pulmones y mantener un balance hídrico adecuado (principalmente, no sobrehidratar al paciente).

Si el edema pulmonar ya está establecido, se deben adoptar medidas adecuadas de soporte, administrar diuréticos y mantener un balance hídrico negativo. Con estas medidas el edema de reperfusión suele resolverse en 36 a 72 h.

2.7.1.2. Complicaciones del acto quirúrgico

- o *Neumotórax / fuga de aire persistente*: Pequeñas lesiones durante el despegamiento en la extracción del injerto, bullas o blebs subpleurales, pequeñas dehiscencias a nivel de la sutura bronquial podrían ser las causas de esta complicación. El tratamiento debe ser inicialmente conservador, manteniendo durante más tiempo el drenaje pleural en aspiración, bajo sello de agua; requiriendo corrección quirúrgica en raras ocasiones¹⁶⁹.
- o *Derrame pleural (DP)*: Un DP seroso y recurrente es frecuente en pacientes trasplantados. Habitualmente se relaciona con una mayor permeabilidad capilar y el drenaje linfático deficitario de los injertos. Pulmones pequeños para la cavidad también se asocian a esta complicación. Del mismo modo el rechazo frecuentemente se acompaña de un aumento de débito de los drenajes. Habitualmente se trata de un exudado que va disminuyendo en los 10 primeros días. El tratamiento consiste en mantener los drenajes pleurales hasta objetivar ausencia de débito o disminución con débito < de 80 ml/día.
- o *Hemorragia*: Si ocurre en las primeras horas del trasplante y es de una cuantía importante que afecta hemodinámicamente al enfermo, requiere reexploración quirúrgica.

El sangrado es favorecido por varios factores. Entre los más importantes están las patologías pleuropulmonares del receptor, lo que supone un despegamiento más cruento de adherencias pleurales firmes. La necesidad de CEC^{139,142} puede aumentar también el riesgo de sangrado.

La persistencia de sangrado genera problemas hemodinámicos, ocasiona restricción respiratoria por ocupación pleural, y aumenta los requerimientos de líquidos y transfusiones que perjudicarían aún más al injerto.

Esta complicación se asocia a un mayor índice de morbilidad y mortalidad postoperatoria^{117,142}.

o *Estenosis bronquial*: La estenosis bronquial¹⁷⁰, puede ocurrir tanto en una fase temprana como tardía del postoperatorio. Se atribuye a isquemia de la mucosa por pérdida de la irrigación proveniente de las arterias bronquiales. Esta anomalía se puede observar mediante una fibrobroncoscopia (desde cianosis de la mucosa hasta una franca necrosis) o con una reconstrucción tomográfica (Fig. 13).

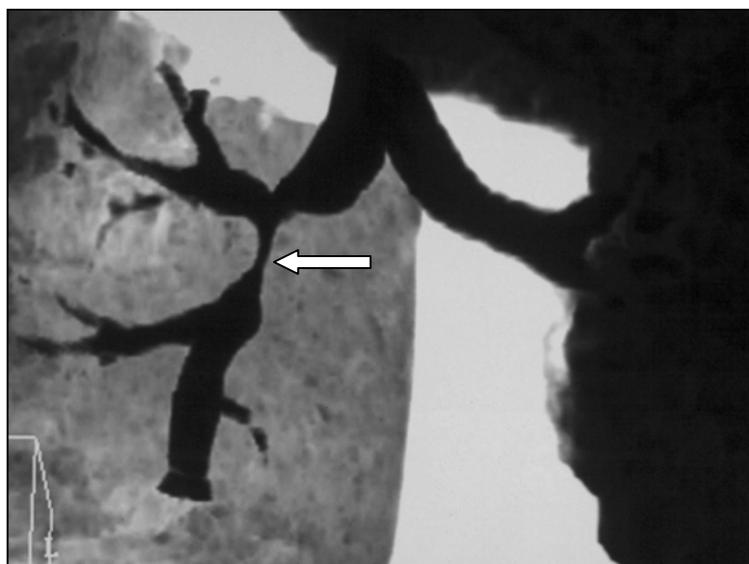


Fig. 13.- TC con reconstrucción. Se observa estenosis bronquial derecha del pulmón trasplantado

Su tratamiento habitual consiste en efectuar dilataciones endoscópicas y/o con la colocación de stents intraluminales^{171,172,173} (Fig. 14 A y B).

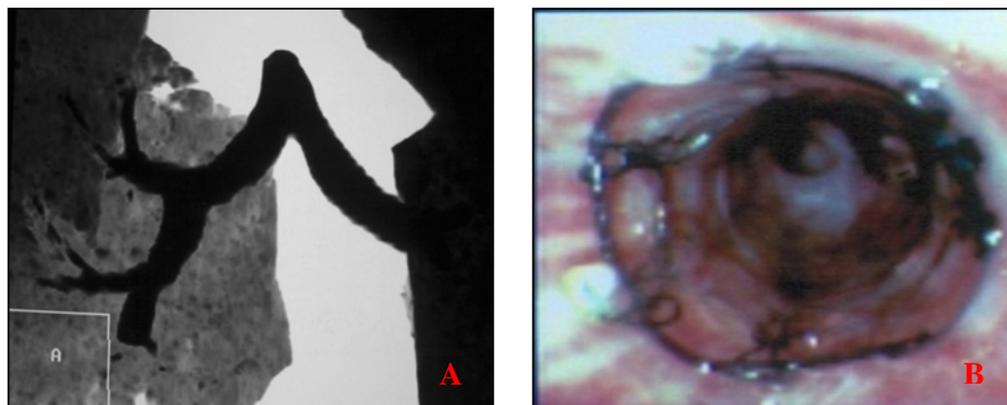


Fig. 14.- A.- TC con reconstrucción. Se observa la corrección de la estenosis mediante la prótesis endobronquial. B. Visión endoscópica de stent endoluminal

o *Lesiones nerviosas:* Los nervios frénicos se pueden lesionar durante las maniobras de despegamiento del pulmón nativo, principalmente en aquellas patologías supurativas crónicas en las que existen firmes adherencias pleurales. Esto ocasionará dificultades en el destete del respirador por mala mecánica ventilatoria.

La lesión del nervio recurrente izquierdo se produce durante la disección del hilio homolateral y es causa de disfonía.

o *Las alteraciones de la herida quirúrgica* se observan con poca frecuencia, aunque el paciente está inmunosuprimido, lo que nos haría pensar en un mayor riesgo de infección.

Una osteomielitis del esternón, añade, a la gravedad de una infección ósea, una inestabilidad esternal con alteraciones de la mecánica ventilatoria y un alto riesgo de mediastinitis¹⁷⁴.

La mala fijación del esternón produce aumento del dolor por la movilización en la zona de la esternotomía, que también altera la mecánica ventilatoria y en casos extremos puede llegar a producir una dehiscencia y desplazamiento del mismo (Fig. 15).



Fig. 15.- TC de paciente con dehiscencia de la esternotomía transversa

La forma de evitar esto es respetar las medidas de asepsia, disminuir en lo posible la devascularización excesiva, realizar una buena fijación del esternón (que en algunos casos suele estar osteoporótico por el tratamiento con corticoides que recibe el paciente) y una profilaxis antibiótica adecuada.

2. 7. 1. 3. Complicaciones infecciosas

a) *El empiema*^{169,175} afortunadamente, no es muy frecuente en los pacientes trasplantados y tiene una incidencia del 3-5%, probablemente ésto es debido a la profilaxis antibiótica. Cuando aparece es una infección grave con una alta mortalidad.

Esta complicación puede presentarse de forma bilateral en los trasplantes bipulmonares. La incisión "clamshell" permitiría la comunicación del empiema entre ambas cavidades. Está, sin duda, favorecido por la existencia de dehiscencia de la sutura del bronquio y/o la presencia de infecciones pulmonares.

El tratamiento consiste en mantener bien drenada la cavidad empiemática y proporcionar una adecuada cobertura antibiótica.

b) *Neumonía*: Se presenta con mayor frecuencia en trasplantes pulmonares que en otros tipos de trasplantes (corazón, hígado, riñón) y constituye una de las principales causas de morbimortalidad^{176,177,178}.

Ésta puede ser adquirida desde:

- el pulmón del donante.
- el pulmón nativo contralateral en los TPU.
- los senos paranasales o de las vías aéreas superiores.
- del exterior.

Está favorecida por la inmunosupresión, la disminución del reflejo tusígeno, y las alteraciones ciliares y del drenaje linfático.

Las infecciones pulmonares post trasplante según el germen causal, pueden ser:

b.1) BACTERIANAS. La neumonía es la infección más frecuente. Aparece en las primeras semanas postrasplante y su incidencia es alta, pero puede reducirse con profilaxis antibiótica adecuada.

La bronquitis bacteriana representa el 25% de las infecciones bacterianas del trasplante pulmonar y es más frecuente en pacientes con fibrosis quística¹⁷⁹.

Las mediastinitis son raras en el TPB y más aún en el TPU.

La infección tuberculosa es rara, para evitarla, los pacientes con PPD (+) o PPD (-) con anergia deben realizar profilaxis durante un periodo de 9 a 12 meses con isoniacida.

b.2) VÍRICAS: El citomegalovirus (CMV) es globalmente la segunda infección en frecuencia, generalmente aparece después del 2º mes del trasplante¹⁸⁰. Su incidencia está en relación con la serología del donante y del receptor, siendo menor cuando ambos son negativos. Si estos pacientes adquieren la infección presentan clínica en el 80% de los casos. Un receptor seropositivo con donante negativo puede reactivar la infección por la inmunosupresión^{181,182}.

La forma de presentación es variable y generalmente insidiosa¹⁸³: un cuadro pseudogripal, una gastroenteritis o una colitis. En etapas más tardías puede manifestarse como retinitis o hepatitis, no obstante la neumonía es la manifestación más frecuente.

La profilaxis depende de la serología del donante (D) y del receptor (R):

- R (+): Ganciclovir e.v. 2 a 3 semanas y continuar por vía oral 3 meses.
- R (-) y D (+): Idem + gammaglobulina anti CMV semanas 1 a 8 y 10 a 12.
- R (-) y D (-): Si hay datos de infección dar gammaglobulina.

El seguimiento se hace mediante antigenemias en sangre o LBA por técnica de PCR o Shell-Vial, que anticipan la replicación viral, si alguna determinación es positiva debe realizarse tratamiento antiviral.

El tratamiento¹⁸⁴ se efectúa con ganciclovir por vía oral durante 4 semanas, si la serología no se negativiza se pasa a ganciclovir endovenoso por 3 semanas más y después por vía oral durante 3 meses o hasta que los cultivos sean negativos.

El fármaco de segunda elección es el foscarnet.

Otros virus también pueden afectar al paciente trasplantado¹⁸⁵. Los más frecuentes son el Virus Sincytial Respiratorio¹⁸⁶, los Paramixovirus¹⁸⁷, el Herpes (HV)¹⁸⁸ y el Epstein Barr (VEB), este último está relacionado con el desarrollo de procesos linfoproliferativos¹⁸⁹. También hay publicaciones que los relacionan con el rechazo crónico¹⁹⁰.

b.3) HONGOS: Las infecciones fúngicas pueden afectar en el postoperatorio inmediato o tardío. Las más frecuentes son las producidas por *Cándida Albicans* o *Aspergillus*^{191,192}.

La neumonía por *Candida* es rara pero si se produce puede ser fatal. Se trata con fluconazol o anfotericina B.

El *Aspergillus*^{193,194} (*fumigatus* principalmente) se adquiere por inhalación de esporas y son responsables de una alta mortalidad, producen bronquitis ulcerada o pseudo membranosa, neumonía o aspergilosis diseminada. La infección bronquial se relaciona con la aparición de estenosis o fístula bronquial, y se incrementa el riesgo de dehiscencia de la sutura bronquial. El diagnóstico¹⁹⁵ es por fibrobroncoscopia aislando el hongo en las lesiones ulceradas, últimamente se hacen detecciones de antígenos del *Aspergillus* (galactomanano). Se trata con anfotericina endovenosa y anfotericina B lipídica aerolizada. La profilaxis se realiza con anfotericina B nebulizada, también puede utilizarse itraconazol o fluconazol¹⁹⁶.

Se han descrito asimismo infecciones por *Coccidioidomycosis* (diseminada) adquiridas del donante y casos fatales por *Absidia Corymbifera*¹⁹⁷.

b.4) OTROS GÉRMENES: Con respecto al *Pneumocitis carinii* (jiroveci) se debe hacer profilaxis desde el día 15 del postoperatorio con trimetoprim-sulfametoxazol 3 veces por semana¹⁹⁸.

Por último, hay que tener en cuenta las enfermedades infecciosas según el área geográfica. Existen casos descritos en España de *Leishmaniasis visceral* en pacientes trasplantados¹⁹⁹.

2. 7. 1.4. Complicaciones generales

a) *Inestabilidad hemodinámica*: es frecuente cuando el sangrado es importante y al usar CEC^{117,142}. No se debe

sobrehidratar al paciente para evitar el edema pulmonar de reperfusión, por lo que es muy importante realizar un balance hídrico estricto. Habitualmente estos pacientes precisan tratamiento con drogas inotrópicas y vasoactivas.

b) *Hipertensión pulmonar*: puede ser producida por la reestructuración de la circulación pulmonar o por la colocación de pulmones grandes que aumentan la presión intratorácica, esto causa alteración en el retorno venoso; la mayoría de las veces no precisa de medidas terapéuticas, aunque en ocasiones se recurre a derivados de la prostaciclina PGE1 y al Oxido nítrico.

c) *Arritmias cardíacas*: Las más frecuentes son las supraventriculares, como la fibrilación²⁰⁰ o el flutter auricular²⁰¹ esto podría estar relacionado con la manipulación quirúrgica y las suturas que se llevan a cabo en la aurícula izquierda.

d) *Fallo renal agudo*: Es factible debido a las variaciones del flujo plasmático renal al que es sometido un paciente durante el trasplante (sangrado introperatorio, transfusiones, etc.); a lo anterior se suma la sobrecarga de drogas que requieren estos pacientes y la toxicidad renal de los inmunosupresores; en algunos casos puede ser necesario realizar diálisis transitoria hasta estabilizar al paciente²⁰².

e) *Tromboembolismo pulmonar (TEP)*²⁰³: Es de extrema gravedad. Se deben realizar maniobras profilácticas físicas (compresión elástica de extremidades inferiores) y con anticoagulantes (enoxaparina o fraxiparina), manteniéndose estas medidas hasta el inicio de la deambulación del paciente.

f) *Coagulopatías*: Aparecen con más frecuencia en pacientes con sangrados importantes y/o sometidos a mayor tiempo de CEC^{142,143} (anticoagulados) que requieren politransfusión (exceso de consumo de factores de coagulación). Se les trata con maniobras de sostén, administración de plasma y factores de coagulación.

g) *Complicaciones abdominales*^{204,205}: Se presentan en alrededor de un 20% de los casos. Su incidencia es mayor en pacientes con fibrosis quística siendo las más frecuentes: íleo paralítico prolongado, obstrucción intestinal, colitis, colelitiasis (y/o colecistitis) e isquemia intestinal. El tratamiento varía dependiendo de la patología.

h) *Miopatías*: Estas se han relacionado con dosis elevadas de GCC, que dificultarán el weaning (destete del respirador) y la rehabilitación. El tratamiento consiste en reducir en lo posible los GCC y realizar rehabilitación motora.

2.7.2. COMPLICACIONES TARDÍAS

En este apartado se comentan las complicaciones tardías más frecuentes.

2.7.2.1. Desarrollo de neoplasias

Las enfermedades linfoproliferativas son una de las causas de mortalidad en estos pacientes. Su incidencia aumenta a medida que aumenta la supervivencia^{206,207}, y es relativamente alta en el caso del trasplante pulmonar. En su patogenia se ven implicados la infección por el virus de Epstein Barr¹⁸⁹ y la inmunosupresión a que son sometidos estos pacientes²⁰⁸.

Las principales neoplasias detectadas son las linfoproliferativas. También se han descrito neoplasias pulmonares en pacientes trasplantados^{209,210}.

2.7.2.2. Bronquiolitis obliterante

La principal limitación de la supervivencia a largo plazo es la bronquiolitis obliterante^{211,212}. Los hallazgos histológicos en la biopsia transbronquial de fibrosis intraluminal y a menudo de placas de fibrosis en los bronquiolos posibilitan el diagnóstico. La etiología es desconocida, aunque se han aceptado como factores de riesgo el rechazo agudo (principalmente dentro del 1º trimestre postrasplante) y la bronquitis/bronquiolitis linfocítica. Potenciales factores de riesgo descritos son la neumonitis por CMV, las infecciones pulmonares, las lesiones por isquemia, la incompatibilidad del HLA y las características del donante²¹³.

En la espirometría se objetiva un descenso progresivo del FEV₁.

Sharples (Cambridge, UK), concluye, en una revisión que la bronquiolitis obliterante se desarrolla a partir de una lesión aloinmunológica marcada por la aparición de episodios de rechazo agudo y que pueden influir condiciones inflamatorias, incluyendo infecciones virales o lesiones por isquemia.

Se describieron tratamientos con ciclosporina en aerosol²¹⁴ y Azitromicina²¹⁵; la utilización de 250 mg de este macrólido tres veces por semana durante 3 meses disminuyó en algunos estudios²¹⁶ el número de exacerbaciones respiratorias, con mejora en la calidad de vida y en la FEV₁. Estos datos sugieren que el mantenimiento de este antibiótico puede tener un rol importante en el tratamiento de la bronquiolitis obliterante, de todos modos sus resultados no son aun concluyentes.

2. 7. 2. 3. Rechazo crónico

Es una entidad que se presenta habitualmente con un patrón radiológico de fibrosis pulmonar progresiva periférica de predominio en lóbulos superiores²¹⁷. En la biopsia predominan áreas de intensa fibrosis. Los síntomas no se diferencian de la bronquiolitis obliterante (BO). En la espirometría predomina un componente restrictivo a diferencia de la BO en la que predomina la obstrucción al flujo aéreo, si bien pueden coexistir ambas.

Al igual que la BO se piensa que son el estadio final de las múltiples noxas que sufre el pulmón trasplantado.

2. 7. 2. 4. Toxicidad farmacológica

La toxicidad farmacológica depende de cada fármaco y paciente en particular. Los pacientes trasplantados deben recibir tratamiento inmunosupresor de forma crónica; esto aumenta la susceptibilidad a padecer infecciones y procesos linfoproliferativos, además de otros efectos adversos^{218,219} (cuadro II).

Fármaco	Principales efectos adversos
Ciclosporina	Nefrotoxicidad, hipertricosis, hipertensión, temblor, hiperplasia gingival, hepatotoxicidad, fatiga, trastornos gastrointestinales.
Tacrolimus	Hipertensión, angina de pecho, taquicardia, trastornos gastrointestinales, nefrotoxicidad, leucopenia, dislipidemia, diabetes.
Azatioprina	Mielosupresión, aumento del riesgo de neoplasias e infecciones, hepatotoxicidad, náuseas, vómitos.
Micofenolato	Diarrea, gastritis, anorexia, elevación de fosfatasa alcalina, leucopenia
Bloqueantes IL2	Hipersensibilidad, náuseas, vómitos, estreñimiento, edema periférico, nefrotoxicidad, hipercalcemia cefalea.
Prednisona	Similar al resto de esteroides: Síndrome de Cushing, HTA, diabetes, acné, retención de agua y sodio, atrofia suprarrenal, necrosis ósea, retraso en el crecimiento y cicatrización de heridas, debilidad muscular, amenorrea.

Cuadro II . Efectos adversos de los inmunosupresores más utilizado

2. 8. SUPERVIVENCIA ACTUAL DEL TRASPLANTE PULMONAR

Desde el inicio del trasplante pulmonar hasta la actualidad ha habido una mejora en la supervivencia, aun así la tasa de mortalidad temprana del trasplante pulmonar es elevada. Según datos publicados por Trulock²²⁰ en julio de 2004 del registro internacional ISHLT (International Society of Heart and Lung Transplant) la tasa de supervivencia del trasplante pulmonar en los primeros 3 meses es del 84% y del 74% en el primer año. Posteriormente la mortalidad disminuye considerablemente con tasas de supervivencia a los 3 años del 58%, a los 5 años del 47% y a los 10 años del 24%. En otras series internacionales como la de Bavaria la mortalidad es del 21,3% a los 60 días para los trasplantes unipulmonares, en la serie de Burton la mortalidad es de un 11% a los 90 días y de un 19% y 32% al primer y tercer año respectivamente. El grupo de Perrot¹³⁰ (Toronto), con una experiencia de más de 20 años en el trasplante pulmonar publicó en mayo de 2004 una mortalidad dentro de los primeros 6 meses que oscila entre un 8% y un 33% dependiendo del diagnóstico del receptor. Este mismo grupo describe una supervivencia a largo plazo en sus pacientes del 55%, 35% y 26% a los 5, 10 y 15 años respectivamente. Dentro de las series nacionales, Gómez y col (Madrid) obtienen una supervivencia del 78% tras el postoperatorio inmediato, Calvo y col²²¹ (Valencia) publican una supervivencia de 72%, 58% y 51% a los 1, 3 y 5 años respectivamente.

Como se puede ver en todas las series, en la supervivencia del trasplante pulmonar existe una etapa crítica que es el post-operatoprio temprano en el cual la mortalidad es importante.

2.9. FACTORES DE RIESGO DE MORTALIDAD DEL TRASPLANTE PULMONAR

Existen muchos estudios como veremos más adelante que encuentran asociación entre las características del donante, las del receptor y/o las incidencias intraoperatorias con mayor o menor mortalidad en el trasplante pulmonar. Como se dijo anteriormente, desde el inicio de este tipo de trasplante hasta la actualidad ha habido una mejora en la supervivencia. Los factores independientes que han contribuido a esta mejor supervivencia son difícil de demostrar, en sentido estrictamente científico. No existen estudios controlados que incluyan todas las variables y que nos permitan conocer la influencia exacta de cada una de ellas. La multiplicidad de factores que pueden interaccionar junto a las influencias sociodemográficas y política de cada centro hacen aun más complejo su estudio.

2. 9. 1. Factores del donante

Si bien, los criterios de aceptación del donante están bien establecidos, en los últimos años, estos se han ampliado con el fin de extender el número de donantes. Estos criterios incluyen factores que pueden o no asociarse a una mayor mortalidad y son los siguientes:

- Edad < 55 años.
- Compatibilidad ABO.
- Radiografía de tórax normal
- Oximetría arterial > 300 mmHg con FiO₂ de 1.0 y PEEP de 5 cm de H₂O durante 5 minutos.
- Fumador de menos de 20 paq / año.
- Ausencia de traumatismo torácico
- Ausencia de secreciones purulentas en la fibrobroncoscopia.
- Tinción de Gram en esputo con ausencia de microorganismo.
- Ausencia de patología pulmonar previa.

o La edad del donante mayor de 55 años en algunos estudios^{108,109} se asocia a una mayor mortalidad, otros grupos en cambio no encuentran dicha asociación^{106,107}.

o El grupo sanguíneo ABO debe ser idéntico o compatible, en cualquiera de las dos situaciones la mortalidad no varía según algunos autores^{110,131}. No hay descritos series de trasplantes pulmonares con injertos de pulmón con incompatibilidad sanguínea.

o No parece haber diferencia en la supervivencia en pacientes que reciben pulmones de donantes con radiografía de tórax patológicas (atelectásias laminares pulmonares, discreto patrón intersticial o pequeño derrame pleural) comparadas con donantes con radiografías de tórax normales^{98,99,107,127}.

o El tiempo que permanece el donante con intubación orotraqueal y ventilación mecánica puede influir en los resultados en el postoperatorio inmediato según algunos autores, esto difiere con otras series^{99,237}.

-
- o La oximetría arterial antes de la extracción pulmonar es un parámetro de funcionalidad global respiratoria, por tanto este es un factor discriminatorio cuando su valor es inferior a 300mmHg en donantes ventilados con oxígeno al 100%. Sin embargo, hay estudios que muestran buenos resultados en algunos pacientes con valores inferiores al mencionado^{98,104,235}.
 - o El antecedente de hábito tabáquico del donante es otro factor que en algunas series está asociado a una menor supervivencia del trasplante pulmonar^{230,231}, sin embargo otros autores publican lo contrario^{98,103,104}.
 - o Una de las causas más frecuentes de exitus, en los donantes órganos es debida a accidentes violentos. El traumatismo torácico en estos pacientes en muchos casos hace desestimar los pulmones, sin embargo donantes con traumatismos torácicos leves pueden tener pulmones aceptables. Los receptores de estos órganos, en la serie de Gabbay, tienen similar supervivencia que el resto de trasplantados pulmonares.
 - o Las secreciones pulmonares en el pulmón del donante tienen mayor susceptibilidad a ser colonizadas y desarrollar una infección en el receptor^{237,238}, éste factor influye de forma deletérea en el paciente trasplantado aumentando la mortalidad^{242,241}. Por el contrario, algunas series publican que con una adecuada cobertura antibiótica iniciados en el donante y continuando en el receptor, se puede revertir esta situación^{103,104}.
 - o La calidad del pulmón del donante es uno de los factores más estudiado y al igual que los factores anteriores los resultados son discordantes, así varios autores no encuentran diferencias al comparar los receptores que reciben pulmones óptimos con los que

reciben pulmones subóptimos^{98,103,104,102,117}, otros en cambio si encuentran diferencias.

2. 9. 2 Solución de mantenimiento del órgano

o El tipo de solución de perfusión empleada para el mantenimiento de los pulmones durante el traslado es otro factor que según algunos autores puede asociarse a una mayor incidencia de fallo primario del injerto^{156,158,157,165}, sin embargo ciertos grupos no encuentran diferencia en la mortalidad en relación a el tipo de solución de preservación utilizado^{246,249}.

2. 9. 3 Factores del receptor

o La edad del receptor fue asociada a mayor mortalidad en series como el registro internacional ISHLT y otras^{251,252,253}, en cambio otros autores no encuentran dicha asociación^{117,130,131}.

o El sexo del receptor no influye en la mortalidad del trasplante pulmonar^{220,252}.

o El estado nutricional medido a través del índice de masa corporal (IMC) del receptor, es un factor que se asocia a mayor mortalidad temprana cuando este es extremo, tanto en la desnutrición^{89,90,91} como en la obesidad^{90,91,252}.

o El grupo sanguíneo del receptor (ABO) no influye en la mortalidad según la experiencia de algunos grupos.

o La enfermedad de base (diagnóstico) por la que el receptor es sometido a un trasplante pulmonar es un factor importante. Hay autores que no encuentran diferencias con significación estadísticas al analizar la supervivencia según el diagnóstico^{258,250}. En el registro internacional ISHLT la hipertensión arterial pulmonar

primaria (HTPP) se asocian a mayor mortalidad en el primer año. Otras series también encuentran una peor supervivencia en los pacientes con este diagnóstico con respecto al resto de pacientes trasplantados^{131,252,251,262}. Dentro de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) y la sarcoidosis también se asocian a un peor pronóstico en el registro internacional ISHLT. Perrot obtiene una alta mortalidad en los receptores con EPID trasplantados. Dentro de los diagnósticos, la fibrosis quística (FQ) es el que se asocia a una mejor supervivencia en varias series^{131, 223,260,261}. Podemos observar que existen tendencias favorables o desfavorables dependiendo de la enfermedad de base del receptor, estas diferencias pueden tener significación estadística.

2. 9. 4. Factores intraoperatorios

- o Casi la totalidad de los trasplantes pulmonares que se realizan en la actualidad son del tipo bipulmonar secuencial (en el mismo acto quirúrgico se implanta primero un pulmón y luego se injerta el pulmón contralateral) o unipulmonar. El trasplante bipulmonar se asocia a una mejor supervivencia a largo plazo en muchas series^{45,46,104,220,266}, por el contrario dicha asociación no coincide con los resultados de algunos grupos de trasplante^{131,252}.
- o La utilización de circulación extracorpórea es ineludible durante la realización de algunos trasplantes. No existe un criterio definido en la literatura que aclare si este procedimiento aumenta la incidencia de mortalidad en los pacientes sometidos a un trasplante pulmonar; así algunos autores no encuentran un peor pronóstico en los receptores sometidos a este procedimiento

durante el trasplante^{141,143,222}. Esto no concuerda con las publicaciones de otros grupos de trasplante^{142,156,117,266,267,268}.

Como se puede observar en las grandes series internacionales y nacionales, en la actualidad hay una etapa crítica con una elevada **mortalidad** en el trasplante pulmonar. Esta ocurre en los primeros meses del postoperatorio y dentro de este período es mayor en los primeros 30 días. Existe además una gran **controversia** en los resultados de las series cuando se trata de identificar los factores de riesgo que influyen en estos resultados.

Debido a esta situación actual, creo muy interesante evaluar en nuestro centro la supervivencia de los pacientes sometidos a trasplante pulmonar e identificar los principales factores de riesgo de mortalidad del postoperatorio temprano.

OBJETIVOS

3.- OBJETIVOS

Los objetivos de este estudio son revisar la serie de trasplantes pulmonares realizados en el Servicio de Cirugía Torácica del Hospital Vall d´Hebrón para establecer:

- La supervivencia acumulada de los pacientes sometidos a trasplante pulmonar en este centro.
- Los factores de riesgo predictores de mortalidad precoz a los 30 días en el trasplante pulmonar.
- Los factores de riesgo predictores de mortalidad a los 90 días del transplante pulmonar.

PACIENTES Y MÉTODOS

4. PACIENTES Y MÉTODOS

4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

4. 1. 1. Serie estudiada

Se valoraron 231 trasplantes pulmonares consecutivos realizados en el Servicio de Cirugía Torácica del Hospital Vall d'Hebron, en un período de 8 años, desde enero de 1997 hasta diciembre de 2004, ambos inclusive.

Con el fin de homogeneizar la muestra, se excluyeron dos pacientes que fueron sometidos a un segundo trasplante pulmonar (retrasplante): un varón de 49 años con enfisema pulmonar, que tras un rechazo agudo recibió un retrasplante a los 12 días del primero y una mujer de 16 años que se retrasplantó después de tres años. Se eliminaron estos casos por tener características diferentes al resto del grupo estudiado, estar sometidos a dos intervenciones y expuestos a factores de dos donantes.

También se descartaron los doce trasplantes pulmonares pediátricos. Si bien fueron realizados por el mismo equipo quirúrgico, el control intraoperatorio (anestésico) y postoperatorio fue efectuado por equipos diferentes a los de la serie analizada; además dichos pacientes presentan características y peculiaridades poco comparables a los adultos.

Además, se eliminaron del estudio los 8 pacientes fallecidos durante el acto quirúrgico, debido a que el objetivo del análisis es

la valoración de los factores de riesgo de mortalidad postoperatoria a 30 y a 90 días.

4.1. 2. Período de seguimiento

Se eligió el periodo comprendido entre enero del 1997 y diciembre del 2004 porque durante el mismo se siguieron los mismos protocolos de selección y evaluación para el donante y el receptor (Cuadro III y IV).

4. 1. 3. Fuentes de información

De forma retrospectiva, se hizo una revisión minuciosa y recolección de datos de las historias clínicas de los pacientes trasplantados, incluidos las hojas anestésica y quirúrgica de cada trasplante.

4.1.4. Líquido de preservación

Para la preservación del pulmón, a todos los donantes se les administró heparina sódica (3mg/Kg) y prostaglandina E1 (1mg), previo a la perfusión de la solución de mantenimiento. En un grupo (1997-2001) se utilizó la solución Euro-Collins[®], instilándose a través de la arteria pulmonar (anterógrada) y por las venas pulmonares en cirugía de banco (retrograda). En el período (2002-2004) la solución empleada fue Perfadex[®], instiladas de la misma manera que la anterior. Durante el traslado, todos los pulmones se mantuvieron insuflados al 50% y en un baño de la solución de preservación correspondiente a 4° C, envueltos por separado de forma estéril.

4.1. 5. Características técnicas quirúrgicas

Los trasplantes fueron realizados por el mismo equipo quirúrgico y anestésico. En los trasplantes bipulmonares se realizó el abordaje quirúrgico mediante incisión tipo Clamshell. En los unipulmonares se utilizó la toracotomía posterolateral estándar del lado seleccionado. El implante unipulmonar secuencial fue la técnica empleada en los trasplantes bipulmonares. En todos los implantes la secuencia de anastomosis fue primero el bronquio, luego la arteria pulmonar y finalmente la aurícula izquierda.

La necesidad de circulación extracorpórea (CEC) fue en todos los casos por hipoxemia, alteraciones hemodinámicas (incluyendo la hipertensión arterial pulmonar) o ambas.

4.1. 6. Cuidados perioperatorios

Los cuidados del perioperatorio y el seguimiento fueron efectuados por Servicios de este mismo Centro. Unidad de Cuidados Intensivos, Neumología y Cirugía Torácica con el apoyo de otras unidades (diagnóstico por imágenes, microbiología, enfermedades infecciosas, anatomía patológica).

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

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

La inmunosupresión que recibieron fue basada en los protocolos de Trasplante Pulmonar (Ciclosporina, Azatioprina, Tacrolimus, OKT3, en combinación dependiendo del paciente, más corticoides en pautas decrecientes).

Las profilaxis antibacterianas y antimicóticas también se realizaron según el protocolo establecido. Ajustándose a los cultivos del donante y receptor.

4. 1. 7. Definición de variables

En el **donante** se analizaron, además de la edad y el sexo, las siguientes variables:

- El tiempo que estos pacientes permanecieron con intubación orotraqueal (IOT) y ventilación mecánica (VM), previos a la extracción pulmonar. El mismo se expresó en días en el análisis descriptivo y para su análisis estadístico se los categorizó en menos de dos días, de 2 a 4 días y más de 4 días.
- La presencia o ausencia de secreciones bronquiales. Se consideró como positiva cuando estas eran abundantes y espesas (no purulentas) y como negativa en aquellos injertos sin secreciones o con escasa mucosidad de aspecto normal.
- El hábito tabáquico. Se categorizó como donante fumador aquellos con exposición igual o superior a 20 paquetes/año y como no fumador a los que tenían una exposición inferior a esta cantidad o no tenían este hábito.

- o La saturación arterial de oxígeno (oximetría arterial). Esta se obtuvo en el momento previo a la extracción pulmonar. Estando el donante con IOT y VM, fracción inspirada de oxígeno al 100% y una presión espiratoria pulmonar (PEEP) con 5 cm de H₂O, al menos durante 5 minutos (protocolo de actuación durante la extracción del pulmón). Los valores se expresan en mmHg. Para su análisis estadístico se categorizaron en igual o menor de 300mmHg o mayor a 300mmHg.
- o También se tuvo en cuenta el antecedente o no de traumatismo torácico del donante.
- o La radiografía de tórax del donante. Clasificando como normal la que no presentaba ninguna alteración evidente y como patológica la presencia de cualquier alteración del parénquima pulmonar, espacio pleural y/o caja torácica.
- o La calidad del pulmón del donante, tomada como variable de diseño (para su categorización incluye a más de una variable). Se consideraron como pulmones "óptimos" los que provenían de donantes con edad < de 55 años, radiografía de tórax normal, compatibilidad ABO, sin traumatismo torácico previo, ausencia de sepsis, ausencia de secreciones purulentas o Gram de esputo sin gérmenes patógenos, PaO₂ mayor de 300 mmHg (con FiO₂ de 100% y PEEP de 5 cm de H₂O) e historia de tabaquismo menor de 20 paquetes / año. Fue considerado pulmón subóptimo, la alteración de uno o más de estos criterios.
- o La solución de preservación utilizadas para el traslado del órgano fueron Euro-Collins[®] o Perfadex[®], del modo antes descrito.

(Ver cuadro II protocolo n° 7 datos del donante)

En el **receptor** se analizaron la edad el sexo, el grupo sanguíneo (ABO), así como:

- o El índice de masa corporal (IMC), obtenidos a partir del peso de cada paciente dividido por su talla expresada en metros elevada al cuadrado. Se consideró desnutrición un valor inferior 18, peso normal o sobrepeso valores entre 18 y 29 y obesidad aquellos con IMC superior a 29).
- o El diagnóstico por el que fue sometido a trasplante. Se los agrupó según las características fisiopatológicas de la enfermedad de base del receptor en: obstructivas (EPOC, bronquiolitis obliterante), intersticiales (fibrosis pulmonar y EPI), supurativas (fibrosis quística, bronquiectasias y síndrome de Kartagener), hipertensión pulmonar idiopática (primaria) y otras, aquellas con componente mixtos difícil de clasificar (hemosiderosis, linfangioleiomiomatosis, proteinosis alveolar).

Las variables **intraoperatorias** que se tuvieron en cuenta fueron además de la fecha del acto quirúrgico fueron:

- o El tipo de trasplante efectuado, unipulmonar o bipulmonar.
- o El requerimiento o no de apoyo con circulación extracorpórea durante la cirugía.
- o El tiempo de intervención quirúrgica (tomado desde el inicio de la toracotomía hasta el final del cierre de la misma).

4. 1. 8. Análisis de datos

Todos los datos fueron recogidos en una base de datos (Cuadro V), que posteriormente se introdujeron en un paquete estadístico (SPSS v 13.0[®]) para su análisis estadístico.

4. 2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

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

El último control corresponde a la fecha en la cual, el paciente acudió a consultas externas hasta octubre de 2005, o la fecha de muerte del paciente.

Para la descripción de las variables nominales (categóricas y ordinales) se utilizan medidas de frecuencia absoluta y porcentajes. Las variables cuantitativas se expresan mediante estadísticos de centralización (media, mediana, amplitud y amplitud intercuantil) y de dispersión (desviación estándar).

Mediante análisis bivalente se identifican las variables asociadas con la mortalidad del postoperatorio precoz, en los 30 y a los 90 días posteriores al trasplante.

Los resultados se expresan en Odds ratios (OR) con el intervalo de confianza 95 % (IC 95%), estimado a través de regresión logística.

Se considera un valor significativo una " p " menor de 0.05.

Todos los datos obtenidos fueron analizados mediante el paquete estadístico SPSS v 13.0[®].

***Cuadro III. Protocolo N° 2 de evaluación del
receptor candidato a trasplante***

ANALÍTICA SANGUÍNEA

- a. Hemograma completo y tiempos de coagulación
- b. Bioquímica general incluyendo función renal, hepática y metabolismo lipídico.
- c. Grupo sanguíneo y factor Rh.
- d. Serologías: HIV, VHB, VHC, VEB, CMV, HSV, Toxoplasmosis, rubéola, varicela.
- e. Poblaciones linfocitarias.
- f. Tipaje de complemento y HLA.

EVALUACIÓN CARDIORESPIRATORIA

1. Rx. Tórax PA y lateral.
 2. T.A.C. tórax abdominal
 3. Espirometría completa y gasometría arterial.
 4. Prueba de esfuerzo
 5. Gammagrafía pulmonar de ventilación / perfusión.
 6. ECG
 7. Ecocardiograma doppler.
 8. Ecocardiograma de estrés *
 9. Coronariografía*
- (*) Solo en pacientes de riesgo (fumadores) y en mayores de 55 años.

OTRAS VALORACIONES

1. Metabolismo óseo: Densitometría, Rx. columna dorso lumbar.
2. Estado nutricional.
3. Psicológica.
4. Maxilofacial (Corrección de focos sépticos: boca y senos paranasales).
5. Estudio hemodinámico completo, neurofisiológico y electro.
6. Miografía (condicional).

Cuadro IV. Protocolo N° 7. Evaluación del donante

TRASPLANTAMENT PULMONAR.	
HOSPITAL GENERAL VALL D'HEBRON. BARCELONA	
PROTOCOL DE RECOLLIDA DE DADES EN EL DONANT	
(a emplear per l'equip extractor)	
(PROTOCOL NUMERO 8)	
DATA:	
HOSPITAL GENERADOR	
COORDINADOR DEL HTAL. GENERADOR:	
INTEGRANTS DE L'EQUIP EXTRACTOR:	

NON DEL DONANT:.....	EDAT:...
CAUSA DE LA MORT:.....	
PES I TALLA:	HORES
D'INTUBACIÓ.....	
TRAUMATISME TORACIC:	
RX TORAX:	
SECRECTIONS BRONQUIALS (BRONCOSCÒPIA):	
GASOMETRIA A QUIROFAN AMB EL 100% DE O2:	
Ph	PCO2 PO2
PRESIO ARTERIAL A QUIROFAN: ESTABLE.	
PRESIÓ VENOSA CENTRAL A QUIROFAN:	
PERFUSIÓ	
BOLUS DE PROSTACICLINA.....	
SOL.LUCIÓ D´PERFUSIÓ.....	
VOLUMEN D´ PERFUSIÓ.....	
CIRUGÍA DE BANC A L´HTAL GENERADOR:.....SI.....NO.....	
HORA DE ARRIBADA A L´HTAL VALL D´HEBRON.....	

Cuadro V. Ficha de recolección de datos de cada paciente

FACTORES DE RIESGO DE TRASPLANTE PULMONAR

DATOS DEL DONANTE:

Edad:..... Sexo:..... Fumador: No / Si
Tiempo de intubación orotraqueal con ventilación mecánica:.....h.
Oxígeno arterial en el momento de la extracción pulmonar:.....mmHg
Secreciones bronquiales: No / Si
Radiografía de tórax: Normal / patológica.
Traumatismo torácico: No / Si
Solución de perfusión: Euro-Collins® / Perfadex ®
Calidad de los pulmones: Óptimos / subóptimos

DATOS DEL RECEPTOR:

Sexo:..... Edad:..... Grupo sanguíneo:.....
Talla..... Peso:..... IMC:.....
DIAGNOSTICO PRINCIPAL:.....

Grupo según características fisiopatológicas de la enfermedad

H.T.P. / SUPURATIVA / OBSTRUCTIVA / EPI / OTRAS

ACTO QUIRÚRGICO: TRASPLANTE

Fecha del trasplante:
Unipulmonar D / Unipulmonar izq. / Bipulmonar
Circulación extracorpórea: No / Si
Tiempo de intervención:

DATOS POSTOPERATORIO DEL TRASPLANTE PULMONAR:

Mortalidad a los 30 días: vivo / exitus
Mortalidad a los 90 días: vivo / exitus
Fecha de muerte:
Fecha de último control:
Días de supervivencia post Trasplante:

RESULTADOS

5. RESULTADOS

5. 1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS DONANTES

ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Todas las extracciones fueron realizadas por el equipo de Cirugía Torácica del Hospital "Vall d'Hebron" en diversos centros hospitalarios de España acreditados por la ONT.

➤ Sexo

Hubo una pequeña diferencia en el sexo de los donantes con una relación hombre / mujer de 1.2/1. Siendo 114 varones (54,8 %), y 94 mujeres (45,2 %) .

➤ Edad

La edad media de los donantes fue de 34,9 años (AIC, 22-45). Siendo el menor de 9 y el mayor de 65 años.

➤ **Hábito tabáquico**

Del total de 208 donantes ciento setenta y cinco (84%) no tenían hábito de fumar y 33 (16%) eran fumadores.

➤ **Traumatismo torácico**

Solo presentaban antecedentes de traumatismo torácico 16 donantes (8%), el resto no sufrió traumatismo 192 (92%).

➤ **Radiografía de tórax**

La radiografía de tórax era normal en 164 pacientes (79%) y presentaba alteraciones en 44 casos (21%), estas se debían a atelectásias segmentarias, pequeño derrame pleural o discreto patrón intersticial, relacionados con maniobras de sostén y ventilación mecánica.

➤ **Tiempo de intubación orotraqueal**

El 81% de los donantes permanecieron intubados menos de 48 h (2 días) y solo en alrededor del 6% la duración de la intubación superó las 96 horas (4 días). El 51 % estuvieron intubados menos de un día, el 30 % entre 1 y 2 días (tabla I). La mediana en horas de intubación fue de 24 horas (desviación estándar 44.8) con límites entre 6 y 456 horas (19 días) (Fig. 16).

Tabla I. Días de intubación del donante

Días de IOT	N = 208	%
Menos de 1 día	107	51
De 1 a 2 días	62	30
De 2 a 3 días	12	6
De 3 a 4 días	14	7
Más de 4 días	13	6

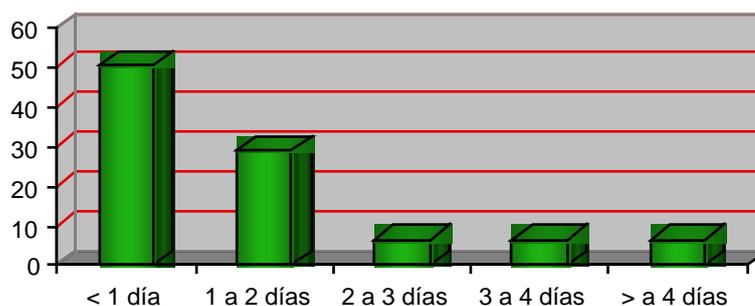


Fig. 16. - Distribución en % según días de intubación orotraqueal del donante previo a la extracción

➤ Oximetría arterial

Los valores de oxígeno arterial de la gasometría, en el momento de la extracción; con fracción inspirada de oxígeno (FIO₂) al 100 %, durante un tiempo mayor a 5 minutos y PEEP (presión al final de la espiración) de 5 cm. de H₂O, fue en la mayoría de los donantes superior a 300 mmHg, (*criterio de pulmón óptimo*). De estos, 58 donantes (28%), tenían niveles de oxígeno entre 300 – 400 mmHg,. Setenta entre 400 – 500 mmHg (34 %), 53 valores

comprendidos entre 500-600 mmHg (25%) y 13 superaban los 600 mmHg (6 %). Solo 14 donantes tenían niveles de oxígeno menor de 300 mmHg (7 %) (*subóptimos*). Tabla II

Tabla II. Oxígeno arterial en la extracción

Oximetría arterial	N=208	%
De 300 a 400 mmHg	58	28
De 400 a 500 mmHg	70	34
De 500 a 600 mmHg	53	25
Más de 600 mmHg	13	6
Menos de 300 mmHg	14	7

➤ **Secreciones pulmonares**

Presentaban abundantes secreciones pulmonares 55 donantes (26%), los otros 153 tenían el árbol bronquial limpio o con escasas secreciones mucosas (74%). Tabla III

Tabla III. Secreciones en el pulmón del donante

	N=208	%
Con secreciones	55	26
Sin secreciones	153	74

➤ Calidad del pulmón

De los datos anteriores y basándose en los criterios de selección de donantes, se agruparon a los mismos en óptimos 116 (56%) y aquellos que no cumplían los criterios ideales (ver página 31) como subóptimos 92 (44%). [Tabla IV](#)

Tabla IV. Calidad del donante

Donante	N=208	%
Óptimo	116	56
Subóptimo	92	44

➤ Solución de perfusión

Las soluciones de perfusión utilizadas para el mantenimiento durante el traslado de los pulmones fueron: Euro-Collins® en el periodo de 1997 a 2001, [127 trasplantes (61%)] y Perfadex® desde el año 2002 al 2004, [81 trasplantes (39%)].

5. 2. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS RECEPTORES

ANÁLISIS DESCRIPTIVO

➤ Edad

La mediana de edad fue de 51 años (AIC 40-56); con un mínimo de 13 y un máximo de 66 años. El grupo por edad más frecuente sometido a trasplante fue el comprendido entre 50 y 59 años, con un total de setenta y nueve pacientes (39%) (Fig. 17).

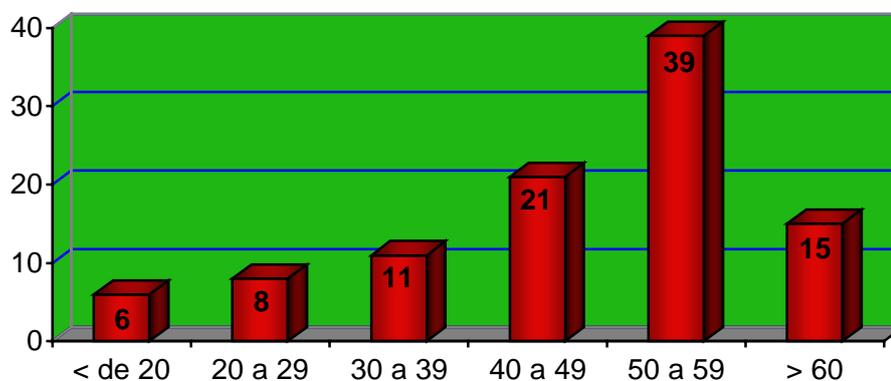


Fig. 17.- Distribución por edades en porcentaje de los receptores pulmonares

➤ Sexo

De los 208 trasplantes pulmonares 125 eran hombres (60%) y 83 mujeres (40%). La relación hombre / mujer de los receptores de trasplante de pulmón fue de 1.5/1. Tabla V.

Tabla V. Sexo de los receptores

Sexo	N = 208	%
Hombre	125	60
Mujer	83	40

➤ Índice de Masa Corporal

Respecto al índice de masa corporal (IMC) la mediana era 24,1 (AIC 20-27). El valor mínimo fue de 13,1 y el máximo de 33,7. Tenían un peso adecuado o mínimo sobrepeso 162 pacientes (78%), con IMC entre 18 y 29. Sobrepeso importante (obesidad) con IMC superior a 29, 23 receptores (11%) y desnutrición 23 con IMC inferior a 18 (11%). Tabla VI

Tabla VI. Índice de masa corporal de los receptores

IMC	N=208	%
18 – 29	162	78
> 29	23	11
< 18	23	11

➤ Grupo Sanguíneo

El grupo sanguíneo más frecuente era el "A" en 93 pacientes (45%), seguido del "0" en 90 pacientes (43%), del grupo "B" 15 (7%) y del "AB" 10 (5%). Tabla VII

Tabla VII. Grupo sanguíneo de los receptores

Grupo sanguíneo	N = 208	%
A	93	45
O	90	43
B	15	7
AB	10	5

➤ **Diagnóstico**

Los diagnósticos de los pacientes que se sometieron a trasplante fueron:

a) Enfermedades obstructivas: **82 (40%)**

- EPOC: 45 (22%)
- enfisema: 33 (16%)
- bronquiolitis obliterante: 2 (1%)
- déficit de alfa 1 antitripsina: 2 (1%)

b) Enfermedades intersticiales: **66 (32 %)**.

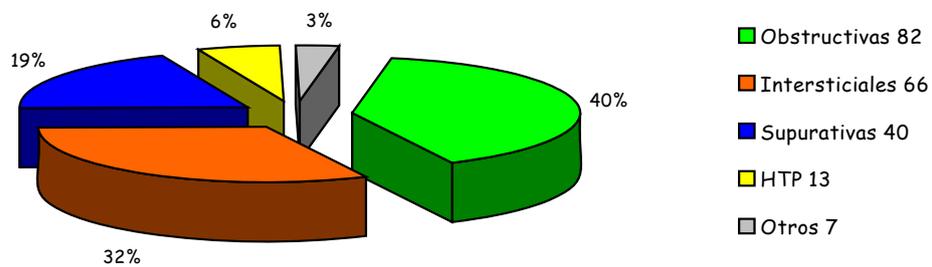
c) Enfermedades supurativas: **40 (19%)**.

- fibrosis quística: 26 (12,5%)
- bronquiectasias: 13 (6%)
- Síndrome de Kartagener: 1 (0,5%).

d) Hipertensión vascular pulmonar: **13 (6 %)**.

e) **Siete** enfermos (**3 %**) presentaron otras patologías entre las que se incluyen hemosiderosis, linfangioleiomiomatosis y proteinosis alveolar. (Fig. 18)

Fig 18. - Distribución según diagnóstico del receptor



5. 3. CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL ACTO QUIRÚRGICO

ANÁLISIS DESCRIPTIVO

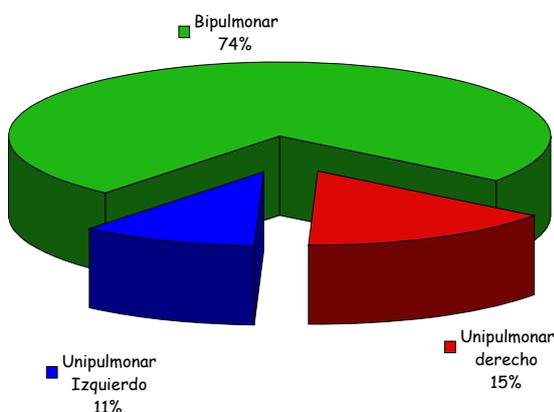
Todos los implantes pulmonares fueron llevados a cabo por el equipo de Cirugía Torácica del Hospital "Vall d'Hebron" y realizados en el mismo hospital.

➤ Tipo de trasplante

De los 208 trasplantes de esta serie 154 (74%) fueron bipulmonares y 54 (26%) unipulmonares (Fig. 19); de estos últimos 32 (15%) derechos y 22 (11%) izquierdos. Tabla VIII

Tabla VIII. Tipo de trasplante

Trasplante	N= 208	%
Bipulmonar	154	74
Unipulmonar derecho	32	15
Unipulmonar Izq.	22	11

Fig 19. - Tipo de trasplante

➤ **Necesidad de soporte con circulación extracorpórea**

Requirieron apoyo con circulación extracorpórea 63 pacientes (30%) y en 145 (70%) no fue necesaria.

➤ **Tiempo de intervención quirúrgica**

La duración media de la cirugía (desde el inicio de la toracotomía hasta el final del cierre de la misma) fue de 6 horas 32 minutos, con extremos entre 3 h. 45´ y un máximo de 11 h. 30´. Para lo trasplantes unipulmonares la media fue de 4 horas y 46 minutos (mínimo 3 h. 45´ y máximo 6 h. 15´). En el caso de los bipulmonares la media de tiempo fue de 7 h. 21´ (mínimo 4 h. 45´ y máximo de 11 h. 30´).

5. 4. MORTALIDAD POSTOPERATORIA

ANÁLISIS DESCRIPTIVO

5.4.1. Mortalidad a los 30 días postrasplante

En esta serie, la mortalidad global post operatoria a los 30 días fue del 18% con un total de 38 exitus y 170 pacientes vivos.

En los receptores que recibieron un pulmón subóptimo, la mortalidad fue del 26%, frente a un 12% de los que recibieron un pulmón ideal. También fue mayor la mortalidad a los 30 días en los receptores que recibieron pulmones con mayor tiempo de intubación orotraqueal (IOT), con secreciones pulmonares, con oximetría menor de 300mmHg, con radiografía de tórax patológica o antecedentes de traumatismo torácico. No hubo diferencias en relación a la solución de perfusión de mantenimiento utilizada. Ver tabla IX.

Si comparamos entre sexos de los receptores las diferencias son mínimas entre mujer y hombre, 18% y 19% respectivamente. Las enfermedades obstructivas tuvieron un menor índice de mortalidad 16% y la hipertensión pulmonar el más alto 23%, las enfermedades intersticiales y supurativas un 20% y 22% respectivamente. Con respecto al índice de masa corporal del paciente, los receptores desnutridos fallecieron en un 26%, los obesos en un 9% y los de peso normal o leve sobrepeso un 19%. La mortalidad a los 30 días para los trasplantes bipulmonares fue del 16% y del 24% para los unipulmonares. Los que requirieron

circulación extracorpórea tuvieron el mayor índice de mortalidad 30% frente a un 13% en los que no fue necesaria. Ver tabla X.

5.4.2. Mortalidad a los 90 días postrasplante

De los 208 pacientes trasplantados, el número total de exitus a los 90 días postoperatorio fue de 53, un 25%.

En esta serie, la mortalidad fue discretamente mayor a los 90 días, en los receptores que recibieron pulmones de donantes con: más de 96h de IOT, secreciones pulmonares, hábito tabáquico, oximetría arterial inferior a 300mmHg, radiografía de tórax patológica, recibieron un pulmón subóptimo y en los que se utilizó Euro-Collins como liquido de preservación. Ningún factor del donante tuvo significación estadística con la mortalidad del receptor a los 90 días. Ver tabla XII.

El porcentaje de exitus a los 90 días de hombres y mujeres fue de 28 y 24 respectivamente. Las enfermedades obstructivas mantuvieron el menor índice de mortalidad 21% y la hipertensión pulmonar el mas alto 38%, las enfermedades intersticiales y supurativas un 27% y 30% respectivamente (Fig. 20). Los obesos (IMC >29) murieron menos 13%, que los de peso normal 25% y desnutridos (IMC < 18) 39%. La mortalidad a los 90 días en los unipulmonares casi duplicó el porcentaje con respecto a los bipulmonares 38% y 20%. Los que recibieron circulación extracorpórea continuaron con un mayor índice de mortalidad 38% frente a un 20% en los que no fue necesaria. Ver Tabla XIII

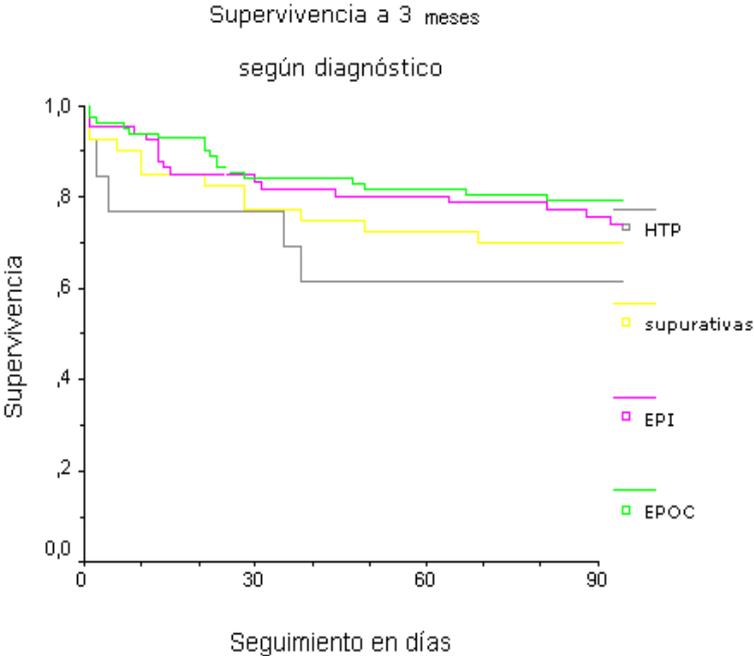


Fig. 20

5. 5. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

La amplitud del tiempo de seguimiento de los pacientes fue 1 a 2940 días con una mediana de 452 días, (amplitud intercuantil de 89-1310 días). Todas las muertes fueron atribuidas a causas relacionadas con el trasplante pulmonar.

Han existido 6 pérdidas, pero no se han encontrado diferencias en las características de estos y la del resto de pacientes.

Los tiempos censurados corresponden a pacientes que permanecen vivos en la fecha de cierre del estudio.

Durante el periodo de estudio han fallecido 105 pacientes (50,5 %) y 103 pacientes permanecen vivos (49,5%). La mediana de la probabilidad de la supervivencia acumulada fue de 1249 días (IC 95%, 952-1546 días); la probabilidad de supervivencia acumulada a los 30, 60 y 90 días fue: 82%, 78% y 75 %, respectivamente, y la probabilidad de supervivencia acumulada durante el primer, segundo, tercer y quinto año fue, respectivamente: 64%, 55%, 52% y 43% (Fig. 26).

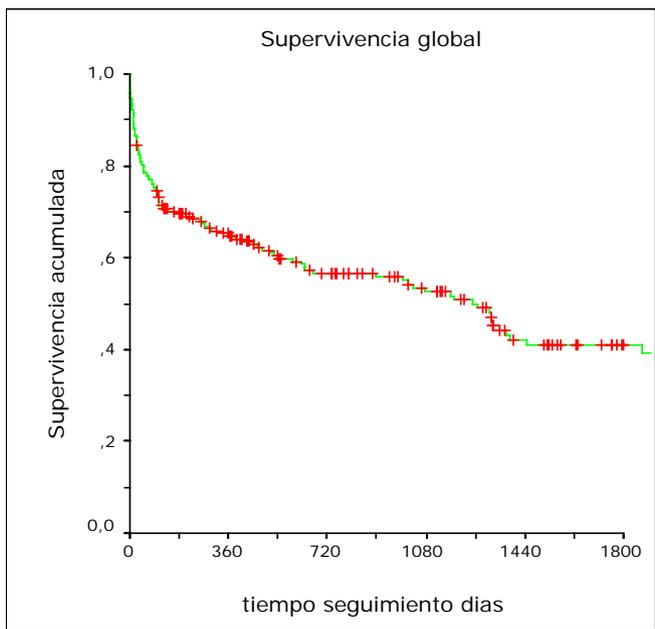


Fig. 26

Supervivencia global del trasplante pulmonar. Los casos censurados corresponden a paciente que continúan vivos al momento del último control

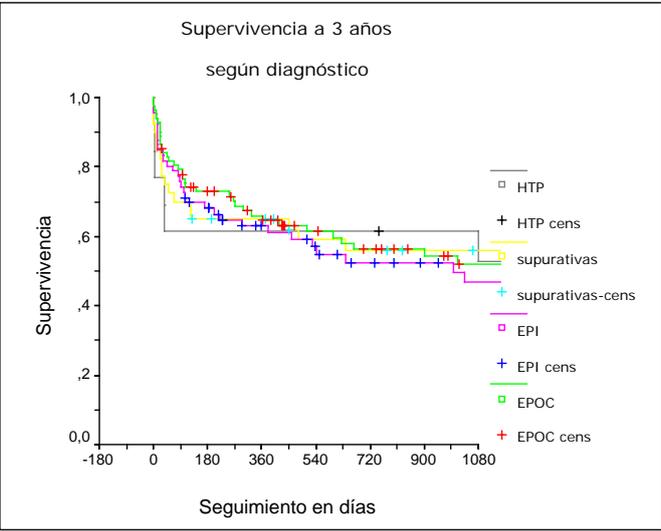


Fig. 27

Supervivencia según diagnóstico del receptor, los casos censurados corresponden a los pacientes que permanecen vivos al cierre del estudio

5. 6. ANÁLISIS BIVARIANTE Y MULTIVARIANTE DE FACTORES DE RIESGO DE MORTALIDAD

A LOS 30 y 90 DÍAS

1) En el análisis **bivariante** a los **30 días**, la presencia de secreciones (Fig. 21), la calidad subóptima del donante y la necesidad de realizar circulación extracorpórea durante el acto operatorio fueron las variables relacionadas con la mortalidad precoz, posteriores al transplante (Tablas IX y X).

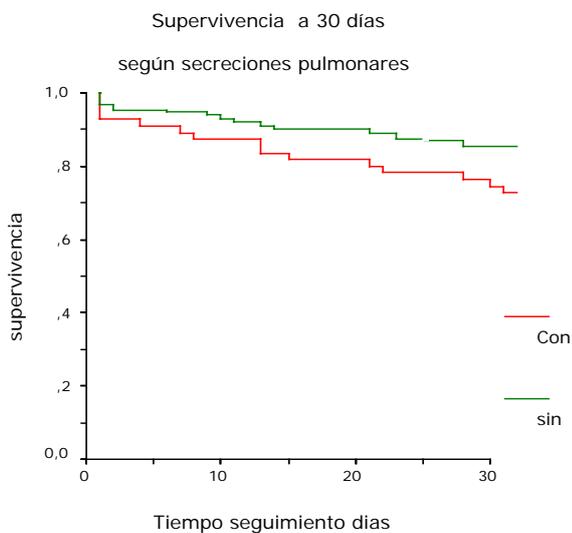


Fig. 21

2) En el análisis **multivariante** (Tabla XI) ajustado por edad y sexo, los predictores independientes de mortalidad precoz, a los **30 días** post-transplante fueron, la calidad subóptima del injerto (Fig. 22) y la circulación extracorpórea (Fig. 23).

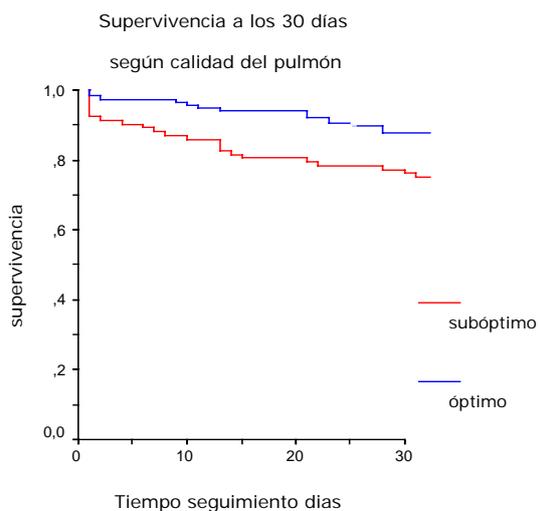


Fig. 22

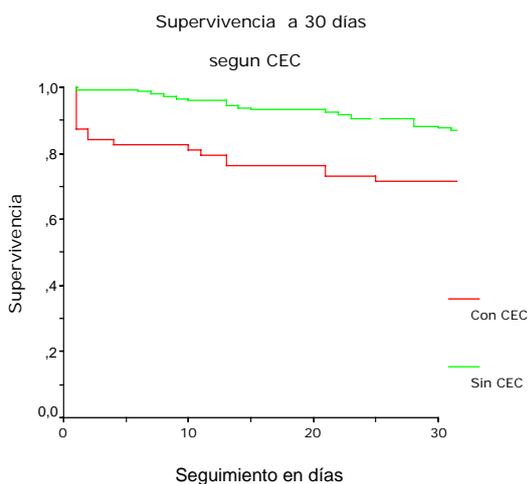


Fig. 23

Tabla IX. Análisis bivariante de factores de mortalidad del donante a los 30 días.

VARIABLE	Mortalidad a los 30 d		O.R.	I.C. 95%	"p"
	Vivos 170	Exitus 38			
Días de IOT del donante					
Menos de 2 días	140 (83%)	29 (17%)	1		
De 2 a 4 días	21 (81%)	5 (19%)	1.15	0.40 – 3.30	0.79
Más de 4 días	9 (69%)	4 (31%)	2.14	0.62 – 7.44	0.22
Secreciones en pulmón					
Sin	130 (85%)	23 (15%)	1		
Con	40 (73%)	15 (27%)	2.12	1.01 - 4.45	0.047
Donante fumador					
No	147 (84%)	28 (16%)	1		
Si	23 (70%)	10 (30%)	2.28	0.98 - 5.32	0.56
Oximetría Arterial					
Mas de 300 mmHg	159 (82%)	35 (18%)	1		
Menos de 300 mmHg	11 (79%)	3 (21%)	1.24	0.33 – 4.68	0.75
Traumatismo torácico					
No	157 (82%)	35 (18%)	1		
Si	13 (81%)	3 (19%)	1.04	0.28 - 3.83	0.95
Radiografía de tórax					
Normal	135 (82%)	29 (18%)	1		
Patológica	35 (79%)	9 (21%)	1.02	0.35 – 3.72	0.66
Calidad del donante					
Óptimo	102 (88%)	14 (12%)	1		
Subóptimo	68 (74%)	24 (26%)	2.57	1.24 – 5.32	0.011
Solución de perfusión					
Euro-Collins®	104 (82%)	23 (18%)	1		
Perfadex®	66 (82%)	15 (18%)	1.03	0.50 - 2.11	0.94

Tabla X. Análisis bivariante de factores de mortalidad del receptor y del acto quirúrgico a los 30 días.

VARIABLE	Mortalidad a los 30 d		O R	I. C. 95%	"P"
	Vivos 170	Exitus 38			
Sexo receptor					
Mujer	103 (82%)	22 (18%)	1		
Hombre	67 (81%)	16 (19%)	1.12	0.55 - 2.29	0.75
IMC del receptor					
Peso normal	132 (81%)	30 (19%)	1		
Obesidad	21 (91%)	2 (9%)	0.42	0.57 - 4.27	0.26
Desnutrición	17 (74%)	6 (26%)	1.55	0.09 - 1.88	0.39
Diagnóstico del receptor *					
Obstructivas	69 (84%)	13 (16%)	1		
Intersticiales	53 (80%)	13 (20%)	1.30	0.58 - 3.04	0.54
Supurativas	31 (78%)	9 (22%)	1.54	0.60 - 3.98	0.37
Hipertensión pulmonar	10 (77%)	3 (23%)	1.59	0.52 - 1.60	0.52
Tipo de trasplante					
Bipulmonar	129 (84%)	25 (16%)	1		
Unipulmonar	41 (76%)	13 (24%)	1.66	0.77 - 3.49	0.20
Circulación extracorpórea					
No	126 (87%)	19 (13%)	1		
Si	44 (70%)	19 (30%)	2.8	1.39 - 5.90	0.04

* Se excluyen del análisis estadístico por diagnóstico 7 pacientes (clasificados como "otros") por tener estas características heterogéneas entre si

Tabla XI: Análisis multivariante de mortalidad a los 30 días

VARIABLE	Mortalidad 30 días		O.R.	I.C. 95%	" P "
	Vivo 170	Exitus 38			
Circulación extracorpórea					
No	126 (87%)	19 (13%)	1		
Si	44 (70%)	19 (30%)	2.8	1.28 - 6.13	0.009
Calidad del donante					
Óptimo	102 (88%)	14 (12%)	1		
Subóptimo	68 (74%)	24 (26%)	2.6	1.21 - 5.37	0.013

3) Tanto en el análisis **bivariante**, como en el **multivariante** ajustado por edad y sexo, el trasplante unipulmonar (Fig. 24) y la necesidad de realizar circulación extracorpórea (Fig. 25) durante el acto operatorio, fueron las variables relacionadas con la mortalidad, en los **90 días** posteriores al trasplante (Tablas XII, XIII y XIV).

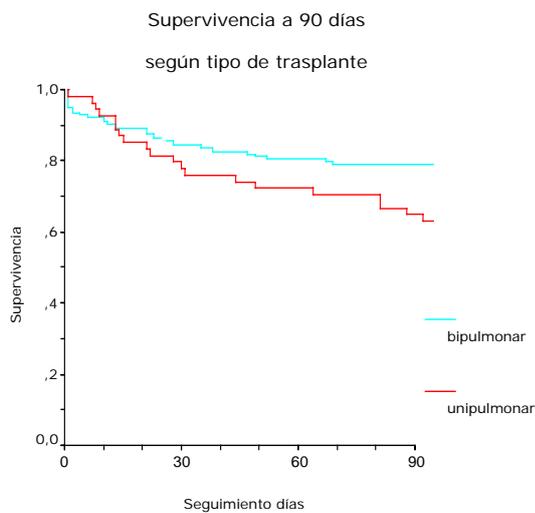


Fig. 24

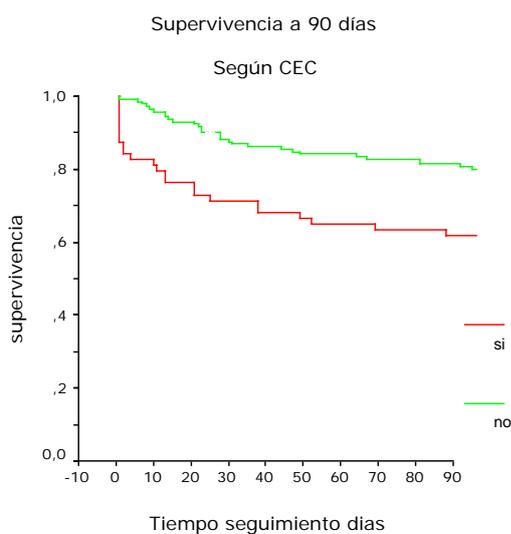


Fig. 25

Tabla XII. Análisis bivariante de factores de mortalidad a los**90 días del donante**

VARIABLE	Mortalidad a los 90 días		O. R.	I. C. 95%	"P"
	Vivos 155	Exitus 53			
Días de IOT del donante					
Menos de 2 días	127 (75%)	42 (25%)	1		
De 2 a 4 días	20 (77%)	6 (23%)	0.91	0.34 – 2.41	0.84
Más de 4 días	8 (62%)	5 (38%)	1.89	0.59 – 6.10	0.27
Secreciones en pulmón donante					
Sin	119 (78%)	34 (22%)	1		
Con	36 (66%)	19 (34%)	1.85	0.94 – 3.62	0.07
Donante fumador					
No	133 (76%)	42 (24%)	1		
Si	22 (67%)	11 (33%)	1.58	0.51 - 3.53	0.26
Oximetría Arterial					
Más 300 mmHg	145 (75%)	49 (25%)	1		
Menos 300 mmHg	10 (71%)	4 (29%)	1.18	0.36 – 3.95	0.78
Traumatismo torácico					
No	143 (74%)	49 (26%)	1		
Si	12 (75%)	4 (25%)	0.97	0.30 - 3.16	0.96
Radiografía de tórax					
Normal	124 (76%)	40 (24%)	1		
Patológica	31 (71%)	13 (29%)	1.04	0.29 – 3.87	0.48
Calidad del pulmón donante					
Óptimo	91 (78%)	25 (22%)	1		
Subóptimo	64 (70%)	28 (30%)	1.59	0.85 – 2.98	0.14
Solución de perfusión					
Euro-Collins	92 (72%)	35 (28%)	1		
Perfadex	63 (78%)	18 (22%)	1.33	0.69 - 2.56	0.39

Tabla XIII. Análisis bivariante de factores mortalidad a los 90 días del receptor y del acto quirúrgico.

VARIABLE	Mortalidad a los 90 días		O.R.	I.C. 95%	"P"
	Vivos N=155	exitus N=53			
Sexo receptor					
Mujer	95 (76%)	30 (24%)	1		
Hombre	60 (72%)	23 (28%)	1.21	0.65 - 2.29	0.54
IMC del receptor					
Peso normal	121 (75%)	41 (25%)	1		
Obesidad	20 (87%)	3 (13%)	0.40	0.13 - 1.57	0.20
Desnutrición	14 (61%)	9 (39%)	1.90	0.76 - 4.13	0.16
Diagnóstico del receptor *					
Obstructivas	65 (79%)	17 (21%)	1		
Intersticiales	48 (72%)	18 (27%)	1.43	0.67 - 3.07	0.35
Supurativas	28 (70%)	12 (30%)	1.64	0.69 - 3.88	0.26
Hipertensión pulmonar	8 (62%)	5 (38%)	2.39	0.69 - 8.24	0.18
Circulación extracorpórea					
No	116 (80%)	29 (20%)	1		
Si	39 (62%)	24 (38%)	2.46	1.29 - 4.72	0.007
Tipo de trasplante					
Bipulmonar	122 (79%)	32 (20%)	1		
Unipulmonar	33 (61%)	21 (39%)	2.46	1.24 - 4.79	0.010

* Se excluyen del análisis estadístico por diagnóstico 7 pacientes (clasificados como "otros") por tener estas características heterogéneas entre si.

Tabla XIV. Análisis multivariante de mortalidad a los 90 días

VARIABLE	Mortalidad 90 días		O.R.	I.C. 95%	" P "
	Vivos 155	Exitus 53			
Circulación extracorpórea					
No	116 (80%)	29 (20%)	1		
Si	39 (62%)	24 (38%)	3.22	1.52 - 6.81	0.006
Tipo de trasplante					
Bipulmonar	122 (79%)	32 (21%)	1		
unipulmonar	33 (61%)	21 (39%)	4.13	1.87 - 9.12	0.008

DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

El trasplante pulmonar está considerado actualmente una alternativa válida en la práctica clínica, para el tratamiento de múltiples enfermedades pulmonares en su fase final.

➤ **Serie analizada**

La serie estudiada en esta tesis doctoral incluye a 208 trasplantes pulmonares realizados en un período de 8 años, desde enero de 1997 hasta diciembre de 2004. Todos fueron llevados a cabo por el Servicio de Cirugía Torácica del Hospital Universitario Vall d'Hebron de Barcelona. Para adecuar los resultados a lo que se realiza en la actualidad se eliminaron los primeros 48 trasplantes (efectuados entre los años 1990 y 1996), por considerar esta primera fase como de aprendizaje y perfeccionamiento, en una técnica de gran complejidad. La frecuencia de trasplantes pulmonares, sobre todo en los primeros años, era baja y las intervenciones muy espaciadas en el tiempo. Esta fase inicial permitió adaptar y homogeneizar los protocolos que se emplean desde 1997, además de agilizar la coordinación de los diferentes equipos implicados en este procedimiento.

Cabe mencionar que se han incluido en el estudio los receptores con gran morbilidad y extrema gravedad (en fase terminal irreversible), ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos, con intubación orotraqueal y ventilación mecánica asistida. Estos pacientes, considerados de máxima prioridad en la lista de espera, son los denominados "urgencia cero".

➤ **Criterios de exclusión**

Aunque se trata de una serie consecutiva, se han excluido del estudio a dos pacientes que fueron sometidos a un segundo trasplante pulmonar (retrasplante). Se eliminaron estos casos por tener características diferentes al resto del grupo estudiado, por estar sometidos a dos intervenciones y expuestos a factores de dos donantes.

Con el fin de dar más uniformidad a la muestra, también se excluyeron del estudio los doce trasplantes pulmonares pediátricos. Si bien han sido realizados por el mismo equipo quirúrgico, el control intraoperatorio (anestésico) y postoperatorio fue efectuado por equipos diferentes a los de la serie analizada; además dichos pacientes presentan características y peculiaridades en nada comparables a los adultos.

➤ **Período de seguimiento**

Esta Tesis Doctoral está basada en el análisis de factores de riesgo de mortalidad precoz, referida a los treinta días y a los tres meses post-trasplante. Se ha elegido este periodo como objetivo fundamental, debido a que el postoperatorio inmediato es el periodo de máximo riesgo y en el que se produce la mayor incidencia de mortalidad. A partir de los tres meses, el riesgo de mortalidad disminuye ostensiblemente en todas las series internacionales, y nacionales^{20, 117}

➤ **Análisis descriptivo**

El análisis descriptivo de esta serie se compara con trabajos de la literatura, y especialmente con los resultados de la serie de la International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT)²²³ y de la Organización Nacional de Trasplantes de España (ONT).

La ISHLT agrupa los registros de la ANZCOTR (Australia and New Zealand Cardiothoracic Organ Transplant Registry), de la ET (Eurotransplant), de la Scandiatransplant, de la UKTSSA (United Kingdom Transplant Services Authority), de la UNOS (United Network for Organ Sharing) y de otros 72 centros repartidos en América del Norte, América Central, Sudamérica y Asia.

➤ **Análisis de supervivencia**

Muchos estudios han analizado la supervivencia del trasplante pulmonar. Es importante conocer cuales son las complicaciones postoperatorias que van a condicionar una mortalidad elevada, pero parece más importante aún reconocer que pacientes tienen más probabilidad de presentarlas para evitar su aparición.

El trasplante pulmonar tiene una particularidad que lo diferencia del resto de los trasplantes de órganos y tejidos internos del cuerpo (corazón, hígado, riñón, intestino, huesos, médula ósea, etc.). El aparato respiratorio, desde el momento en que comienza su función, produce un intercambio gaseoso en promedio de 7 litros por minuto, lo que equivale a 420 litros por hora y más de 10000 litros por día. Con ello, podemos imaginar la exposición a que están sometidos los pulmones desde que son injertados (todo

tipo de sustancias y partículas volátiles ambientales: humos, vapores, tóxicos, etc.). En una persona inmunocompetente, los mecanismos de defensa se encargan de depurar estas partículas sin mayores inconvenientes. En un paciente al que se le realiza un trasplante pulmonar y que recibe inmunosupresión para no rechazar el órgano implantado, estas toxas actúan de forma desfavorable, haciendo más complejo el control de la inmunosupresión y las infecciones. Esta característica, que actúa en contra de este tipo de intervención, difiere del trasplante del resto de los órganos internos, que se encuentran en un medio estéril, aislados del exterior, o bien protegidos por alguna barrera de defensa natural, ya sea la piel o el jugo gástrico en el caso del trasplante de intestino. Todo ello explicaría la elevada tasa de mortalidad por causa infecciosa en este tipo de trasplante.

La probabilidad global de supervivencia referida a los 30, 60 y 90 días post-trasplante fue de 82%, 78% y 75% respectivamente. Nuestros resultados son similares a otras series retrospectivas, que reportan supervivencias en los primeros meses entre el 75% y 90%^{46,117,130,131,223,252,224}, las variaciones dentro de este rango pueden estar influenciadas por varias causas.

Primero, la proporción de diagnósticos de los receptores varía en cada serie y como discutimos antes la mortalidad temprana es más alta en los pacientes con hipertensión arterial pulmonar primaria (HTPP) y en las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID); así vemos que la serie Burton (Dinamarca) publica una supervivencia global de 89,7% a los 90 días; pero si observamos con detalle, solo el 2% de sus pacientes tienen diagnóstico de HTPP y un 8% de EPID, ambas con una mortalidad del 25% a los 90

días, en nuestra serie estos dos grupos de enfermos suman un 38% (32% EPID y 6% HTPP).

Segundo, otros autores con supervivencias globales a 30 días cercanas al 90% excluyen en el análisis los pacientes con HTPP.

La probabilidad de supervivencia acumulada en nuestra serie durante el primer, segundo, tercer y quinto año fue respectivamente de 64%, 55%, 52% y 43%.

Muchos programas de trasplante en la actualidad presentan índices de supervivencia al año entre 70% y 80%^{131,223,241,250,224} y a los 5 años alrededor de 50%^{130,224}, en el ISHLT es del 47%. Cuando valoramos la supervivencia actuarial de las diferentes series, ha de valorarse paralelamente y de forma específica, la gravedad de los receptores sometidos a este procedimiento, ya que este hecho tiene influencia en los resultados definitivos. En este estudio, por ser una serie consecutiva, se incluyeron todos los pacientes con urgencia "0" (pacientes en extrema gravedad en situación terminal irreversible, con intubación orotraqueal y ventilación mecánica). Series como la de Calvo muestran una clara diferencia con peor pronóstico en este grupo de pacientes con una mortalidad perioperatoria del 36,4% en comparación con el resto de pacientes trasplantados con una mortalidad perioperatoria del 8,7%. El hecho de excluir estos pacientes se diferencia de otras series^{143,250} en que solo incluyen en su análisis receptores en lista de espera que ingresan desde su domicilio para el trasplante, lo que supone un mejor estado general y mayor reserva respiratoria en estos receptores.

Solo se excluyeron los dos retrasplantes, estos suponen un 0,9% de nuestra serie. Algunos grupos incluyen los pacientes sometidos

a retrasplante, que varían desde un 5% hasta un 10% sumando la supervivencia tras los 2 procedimientos. Harringer¹³¹ (Alemania) publica en su serie un 10% de retrasplantes, con supervivencia al año del 70% en este subgrupo. Este equipo utiliza como opción terapéutica el retrasplante en pacientes con bronquiolitis obliterante (BO) que estén en buen estado nutricional y que puedan acudir ambulatoriamente al retrasplante, sin esperar al deterioro dramático al que pueden evolucionar estos pacientes; de todos modos considera que es muy difícil predecir cual de estos pacientes desarrollara nuevamente BO. Creo que estos resultados esperanzadores, podrían ser un gran paso en el trasplante pulmonar pero es un tema aún controvertido ya que en la actualidad, el porcentaje de retrasplantes es muy bajo en la mayoría de las series publicadas y con resultados dispares^{225,226,227,228} para llegar a conclusiones definitivas.

Cabe recordar, que en nuestra serie se excluyeron además los pacientes pediátricos, de mejor pronóstico relativo en comparación a los adultos, esto difiere de otras series que los incluyen en el análisis global^{130,131,251}.

Debido a que las publicaciones y las comunicaciones a los registros internacionales son un hecho voluntario, en muchas de estas existe una selección de pacientes. La política particular de cada centro en cuanto a los criterios de inclusión y exclusión de pacientes puede influir en los resultados; es así que existen series que publican excelentes resultados del trasplante pulmonar, incluyendo en el análisis solo un grupo selecto de pacientes. Hay serie que analizan la supervivencia de pacientes trasplantados con enfisema pulmonar (de mejor pronóstico en comparación al resto), descartando dentro de este grupo los que presentan infección pulmonar o hipertensión

arterial pulmonar (comorbilidad asociada muy frecuente en estos receptores) y excluyendo también los que reciben pulmones con calidad subóptima. Creo que estas condiciones ideales de trasplante en el receptor y en el donante no se pueden traspolar a toda una serie.

➤ **VARIABLES DEL DONANTE**

Hábito tabáquico

Existen muy pocas publicaciones que analicen de forma específica la influencia del “hábito tabáquico del donante” en relación a la supervivencia del trasplante pulmonar. Entre los criterios de selección del donante se considera que el hábito de fumar más de 20 paquetes/año es criterio de calidad subóptima del pulmón^{21,229}. Nuestra serie presenta 33 donantes (16%) con estas características. En los receptores de estos pulmones, se observa un pequeño aumento de la mortalidad a los 30 días con respecto a la de los no fumadores (16% vs. 30%), aunque dicha diferencia no es estadísticamente significativa. Esta tendencia disminuye cuando se analiza a los 90 días (24% vs. 33%).

El registro internacional (ISHLT) no discrimina este parámetro de forma independiente. Los datos de nuestra serie se asemejan a los de Oto²³⁰ (Australia), quien encuentra mayor mortalidad a los 30 días en los pacientes que reciben pulmón de pacientes fumadores con respecto a los de donantes no fumadores, esta diferencia se mantiene a los 90 días, en su estudio ambas sin significación estadística. Este mismo grupo no observa diferencias en la

supervivencia a los 3 años. Waddel²³¹ de la base de datos de la Organ Procurement Trasplant Network (OPTN) y la UNOS compara la supervivencia de pacientes que recibieron pulmones de donantes con exposición de más de 20 paquetes/año y aquellos de menos de 20 paq/año o no fumadores. La supervivencia hallada fue de 73%, 55%, y 42% versus 76%, 49%, y 45% a los 1, 3 y 5 años respectivamente; concluye así que esta pequeña pero significativa diferencia es debida al hábito de fumar.

En la supervivencia a largo plazo no hay diferencias significativa en los 2 grupos, datos que coinciden con Bhorade, Sunderaesan y Gabbay.

Esta mayor tendencia de mortalidad en el postoperatorio temprano podría deberse los efectos fisiopatológicos que ejerce el tabaco sobre la función pulmonar. El tabaco induce la liberación de mediadores inflamatorios incluyendo la interleuquina 8²³², además de aumentar la permeabilidad del epitelio alveolar²³³. Los niveles elevados de interleuquina 8 han sido asociados con fallo primario del injerto²³⁴, la cual es una de las causas de mortalidad precoz del trasplante pulmonar; si esto se suma a la peor oxigenación en el postoperatorio inmediato, el requerimiento de mayor tiempo de asistencia con ventilación mecánica y estancia en UCI que suelen necesitar estos pacientes podría explicar la mayor tasa de mortalidad precoz en nuestra serie.

Radiografía de tórax

De nuestros pacientes, 44 casos (21% de todos los donantes) tenían una radiografía de tórax patológica (atelectásias segmentarias, pequeño derrame pleural o discreto patrón intersticial). Si comparamos con los pacientes que obtuvieron

pulmones de donantes con radiografías normales presentan similares tasas de mortalidad a los 30 y 90 días. Varios estudios obtienen resultados similares en estos dos grupos de pacientes^{98,99,107,235}

La evaluación de la radiografía de tórax es obligada según el protocolo establecido. Este criterio tiene sus limitaciones; en primer lugar, los hallazgos radiográficos suelen ser poco precisos y no indican la funcionalidad del pulmón, además las radiografías son obtenidas en pacientes con ventilación asistida, en decúbito supino y con aparatos portátiles en la UCI los cuales no suelen ser de buena calidad. Teniendo en cuenta estas imprecisiones, el cirujano que va a realizar la extracción del órgano valora las lesiones parenquimatosas y clasifica la radiografía como normal o patológica. Si bien, no hay un criterio establecido para desestimar un pulmón donante por los hallazgos radiológicos²³⁶, un cierto número de injertos son aceptados con radiografías que muestran una mínima alteración, siendo este parámetro criterio de calidad subóptima del pulmón. La literatura es poco específica en los hallazgos radiográficos^{104,236}, estos suelen estar en relación al tratamiento de soporte de estos donantes, como la hidratación (discretos infiltrados o pequeño derrame pleural) y el mantenimiento de la ventilación mecánica (atelectásias segmentarias), que pueden ser revertidos con un adecuado control en el postoperatorio. Por tal motivo, no parece que este criterio de forma independiente influya en la mortalidad temprana.

Horas de intubación

En nuestra serie, en el 81% de los donantes se realizó la extracción con menos de 48 horas de intubación orotraqueal (IOT)

y ventilación mecánica (VM) y sólo el 6% se efectuó con donantes intubados más de 4 días. El tiempo de intubación no influyó en la mortalidad de forma estadísticamente significativa, ni a los 30 ni a los 90 días. Sin embargo, debemos señalar que se observó cierta tendencia desfavorable en los que permanecieron más horas intubados. Esto podría deberse a que, una prolongada IOT y ventilación asistida puede aumentar el riesgo de neumonías o complicaciones relacionadas con la misma ventilación, además la vía aérea superior de estos pacientes es más susceptible a ser colonizada por microorganismos. Avlonitis obtiene peores resultados con los pulmones en los que el lavado broncoalveolar es positivo para bacterias. También encuentra que un mayor tiempo de IOT y VM se relaciona con una tasa más alta de contaminación por bacterias Gram negativas y hongos, estos pacientes en su serie tienen peor supervivencia. Una posible explicación de la tendencia desfavorable sería, que estas bacterias pueden originar una infección subclínica en el pulmón del donante que posteriormente se manifiesta en el receptor. Una limitación en nuestro estudio para este factor, es que no se determinó la incidencia de neumonías y los cultivos positivos del LBA.

Otros autores han publicado buenos resultados en donantes con más de 5 días de intubación, con radiografía normal, buena oximetría arterial y cultivos negativos de las vías respiratorias. Cuilli²³⁷ no encontró asociación entre la utilización de donantes con más de 15 días de IOT y aumento de incidencia de infección en el receptor.

A pesar de las controversias e hipótesis dispares, no parece adecuado excluir un donante pulmonar, basado solo en el tiempo de intubación orotraqueal y ventilación mecánica.

Traumatismo torácico

La aplicación del Real Decreto 339/1990, Ley sobre Tráfico, Circulación de Vehículos a Motor y Seguridad Vial, cambió en años posteriores el tipo de lesiones que llevaban a la muerte cerebral del donante. Antes de esta ley era habitual la extracción en donantes fallecidos por accidente de motocicleta con traumatismo craneal por no protegerse con casco. En la actualidad se ha equilibrado el porcentaje de donantes con traumatismo craneoencefálico con los donantes con hemorragias cerebrales. El traumatismo torácico ha disminuido igualmente su incidencia.

Al analizar este antecedente en los donantes de nuestra serie, no se encontró que fuera factor de riesgo de mortalidad a los 30 ni a los 90 días.

En nuestra serie solo 16 donantes presentaban antecedentes de traumatismo torácico (8%). Esta baja incidencia en nuestra serie de donantes aceptados es debida, a la frecuente desestimación de los pulmones donantes con traumatismos torácicos graves. Este hecho se asemeja con la serie de Gabbay, que un 36% de sus donantes son rechazados de entrada por hemoneumotórax secundario a traumatismo torácico. Debemos aclarar que en nuestra serie, sólo se aceptan traumatismos torácicos leves, sin afectación del parénquima pulmonar o casos con lesión contralateral al pulmón aceptado. Creo que esta es la causa por la cual, este antecedente no influye en la supervivencia.

Oximetría arterial

En la aceptación del donante, la oximetría arterial (PaO₂) es el principal factor discriminatorio, ya que es un parámetro de

funcionalidad respiratoria global. Se considera criterio de aceptación, un valor superior a 300 mmHg con fracción inspirada de oxígeno (FiO_2) al 100% durante al menos 5 minutos y PEEP de 5 cm de H_2O .

Durante el periodo estudiado se han aceptado 14 donantes (7%) con una PaO_2 menor de 300 mmHg, valorados de forma individual. De ellos, 11 casos presentaban una PaO_2 superior a 280 mmHg, 13 superaban los 250 mmHg y solo 1 tenía un valor inferior. Los 3 donantes con valores inferior a 280 tenían alteraciones en la radiografía localizadas en un hemotórax (atelectasia, neumotórax o derrame pleural) y se aceptó el pulmón contralateral, limpio en la radiografía de tórax.

Al realizar el estudio de riesgo de mortalidad no se observan diferencias entre los dos grupos, ni a 30 ni a 90 días.

En Australia, Gabbay adoptó una política de tratamiento intensivo (antibioticoterapia, fisioterapia, aspiración de secreciones, balance hídrico adecuado) en potenciales donantes, con el fin de obtener mayor número de órganos; en su serie, un 31% (20 de 64 donantes subóptimos) al inicio tenían una oximetría < 300 mmHg; con este tratamiento logro mejorar la gasometría, superando este valor y maximizando así la utilización de sus donantes. Este grupo no encontró diferencias al comparar estos pacientes con los que recibieron pulmones ideales, tanto en la estancia en UCI como en la mortalidad postoperatoria temprana ni a los 3 años. Sundaresan en St Louis, en 6 de sus 44 donantes subóptimo con gasometría inferior a 300 mmHg, tampoco encuentra diferencias. El grupo de Shumway (Minnesota), en 1991 liberó sus criterios y desde entonces utiliza como límite una oximetría mayor de 100mmHg,

pero con una fracción inspirada de oxígeno menor (FiO_2 40%) lo que equivaldría a $PaO_2/FiO_2 > 250$ mmHg; con esta política no encontró diferencias en la mortalidad en sus pacientes.

En nuestra serie vemos que el porcentaje de pacientes con valores inferior a 300 mmHg es bajo (7%), de los cuales más de la mitad superaban los 280 mmHg, cada caso fue evaluado de forma individual y aceptado teniendo en cuenta el resto de criterios clínicos y radiológicos; si bien el número es pequeño, al igual que el resto de los grupos de trasplante creemos que se debe seguir haciendo un juicio clínico caso por caso cuando el valor de la oximetría está próximo al límite inferior. Posiblemente cabría revisar los criterios de aceptación en relación a la gasometría.

Secreciones en el pulmón

Históricamente, la infección del pulmón donante se consideró una contraindicación absoluta, para evitar así la transmisión en un receptor inmunosuprimido. Por ello, la presencia de secreciones purulentas desestima la aceptación del órgano. No obstante, se aceptan pulmones con secreciones mucosas.

En nuestra serie se aceptaron 55 órganos (26%) con presencia de secreciones pulmonares no purulentas. Este factor se asoció con una mayor mortalidad a los 30 días, de forma estadísticamente significativa en el análisis bivariante. En cambio, no presentó asociación en el análisis multivariante en este tiempo ni a los 90 días.

La presencia de secreciones en los donantes de nuestra serie se asoció con un mayor tiempo de intubación orotraqueal (IOT), casi la totalidad de los pacientes con más de 48 h. de IOT presentaban

secreciones bronquiales. En varios estudios la incidencia de colonización de estas secreciones es aproximadamente del 80%^{238,239,240}, por lo tanto secreciones estériles en los pulmones de donantes son raras. A pesar del tratamiento antibiótico estos gérmenes pueden desarrollar neumonía en el receptor.

Los mecanismos de defensa de la vía aérea superior pierden eficacia durante el postoperatorio inmediato. La abolición del reflejo de la tos, la alteración de la función ciliar debido a la denervación del injerto y la inmunosupresión farmacológica, junto con la presencia de secreciones susceptibles de ser colonizadas por gérmenes patógenos favorecería la infección. La neumonía bacteriana es una de las principales causa de mortalidad en el postoperatorio temprano^{241,242}, se presenta en algunas series hasta en un 33%, en un 23% en el ISHLT. Si extrapolamos estos eventos a nuestros paciente se explicaría la asociación encontrada.

Con el paso de los días y la extubación del paciente, el mecanismo de la tos se restablece y la función ciliar se recupera y consecuentemente mejora la eliminación de las secreciones pulmonares, lo que explicaría la pérdida de la asociación estadística a 90 días.

Calidad del pulmón del donante

La Calidad del pulmón del donante es una variable de diseño, que agrupa diferentes parámetros que permiten categorizar el órgano como óptimo (ideal) o subóptimo (marginal).

La gran demanda de órganos y la mortalidad de los pacientes en lista de espera, hace imprescindible explorar nuevas vías para

expandir el número de donantes. Una de las alternativas válidas es la aceptación de pulmones subóptimos^{98,103}.

Nuestra serie recoge 92 donantes con pulmones subóptimos (44%), similar a otras series publicadas en los últimos años^{98,103} y el resto, 116 (54%) con condiciones ideales.

Tanto en los análisis bivalente y multivalente se aprecia una asociación entre injertos de calidad subóptima con un mayor riesgo de mortalidad a los 30 días postoperatorios. Esto coincide con los resultados de Avlonitis, aunque difiere de las series de Bhorade, Sundaresan y otras^{102,98,117}.

Debemos recordar que la calidad del pulmón es una variable de diseño que agrupa diferentes parámetros, los cuales tienen distintos grados de relevancia. Uno de los de mayor peso es la presencia de secreciones pulmonares contaminadas con gérmenes patógenos. Como dijimos antes, hay estudios que demuestran que la presencia de microorganismos en el aspirado traqueal del donante está asociado a infección temprana y disminución de la supervivencia del receptor. Sin embargo, el uso de antibioticoterapia intensiva en el donante y en el receptor han provocado la disminución de la incidencia de neumonías tempranas. Con ello, algunos autores han publicado estudios en los que la presencia de cultivos positivos de vías aéreas superiores del donante no alteran la evolución del receptor²⁴³. De todos modos, vemos que este tema no está del todo claro y es aun muy controvertido.

Nuestra serie asocia la calidad del pulmón con un mayor riesgo de mortalidad. Esto podría ser debido a que el 60 % de pulmones marginales aceptados, lo fueron con presencia de secreciones y

más del 30 % con alteración de 2 o más criterios. La falta de asociación a los 90 días podría explicarse por el reestablecimiento de los mecanismos de defensa de la vía respiratoria, de forma similar a la explicada más arriba respecto a las secreciones del pulmón del donante.

Solución de perfusión

La solución de perfusión para el mantenimiento en nuestra serie se divide en dos etapas, una (1997–2001) en la que se utilizó Euro-Collins[®] (EC) en 127 pacientes 61% y en la segunda (2002-2004) en la que la solución empleada fue Perfadex[®] (PFX) en ochenta y un pacientes 39%.

La mortalidad a los 30 y 90 días en los dos grupos, no mostró diferencias estadísticamente significativas.

La lesión de isquemia de reperfusión del injerto sigue siendo una de las complicaciones más importantes en la fase inicial del trasplante pulmonar. Su incidencia oscila alrededor del 30 % como se aprecia en el registro del ISHLT y otras series²⁴⁴. Hay estudios que asocian la lesión de isquemia de reperfusión y las técnicas de preservación del pulmón, como causa de fallo primario del injerto¹⁵⁸. Esta entidad se caracteriza por daño celular a nivel del sistema alveolocapilar, en el cual se produce la liberación de mediadores proinflamatorios, activación del sistema del complemento, aumento de la permeabilidad capilar y lesión tisular²⁴⁵. Todo este proceso inflamatorio a nivel del injerto, se traduce como edema pulmonar e hipoxemia.

La solución EC es de alto contenido en potasio (semejante a la composición del líquido intracelular). El PFX en cambio es una

solución de dextrano con bajo contenido en potasio (composición similar al líquido extracelular). Varios estudios muestran una menor incidencia de isquemia de reperfusión y edema pulmonar con la utilización de PFX^{246,247}. Se ha descrito una menor citotoxicidad celular (endotelio capilar y neumocitos tipo II) utilizando esta solución de dextrano baja en potasio²⁴⁸, lo que mejora la función pulmonar en las primeras horas postrasplante. Este beneficio clínico y gasométrico observado en el postoperatorio inmediato, no se traduce en una diferencia en la mortalidad temprana en la mayoría de los grupos analizados^{246,249,165}. Datos que coinciden con los descritos en nuestra serie. Si bien las soluciones de perfusión bajas en potasio se comenzaron a utilizar hace pocos años, parecen no influir de forma significativa a corto y mediano plazo, si bien es necesario un periodo de tiempo más largo para obtener conclusiones definitivas.

➤ **Variables del receptor**

Edad del receptor

La edad media global de nuestra serie es de 51 años (AIC 40-56) aunque el mayor grupo de pacientes que se trasplanta se encuentra entre los 50 y 60 años. Estos datos son similares a los de las series de Gomez¹¹⁷, Burton, Hosenpud²⁵⁰ y a los del registro ISHLT.

Asimismo cuando dividimos nuestra serie por grupos de edades, la distribución es muy similar a las series anteriormente citadas. El 54% de nuestros pacientes tiene una edad superior a 50 años (el 52% en el ISHLT). El registro europeo muestra una media de edad

más baja, solo el 44% de los pacientes superan los 50 años; asimismo, los registros de Thabut (Francia), Speich²⁵¹ (Suiza) y Perrot (Canadá) publican series con medias de edad menores que la nuestra, siendo de 45, 45 y 46 años respectivamente.

La edad del receptor varía según su enfermedad de base, es menor en las enfermedades supurativas (fibrosis quística), intermedio en la hipertensión arterial pulmonar y más elevada en las enfermedades intersticiales y obstructivas. Estos datos no difieren con el resto de las series internacionales^{252,223} y nacionales^{20,117}.

La edad media de nuestra serie es mayor que las series antes mencionadas, debido al alto porcentaje de pacientes con enfermedad pulmonar intersticial, de pacientes con EPOC (grupos de mayor edad) y a que en nuestra serie además excluimos a los pacientes pediátricos.

La edad como único factor independiente no fue determinante de mortalidad en nuestra serie, datos que coinciden otros estudios^{117, 130,131}.

En series como la de Burton²⁵² (Dinamarca), Speich y en el ISHLT la edad superior a 60 años se asocia a una peor supervivencia. Los efectos deletéreos de la edad pueden ser explicados por la mayor prevalencia en este grupo, de aterosclerosis, comorbilidad asociada y una menor reserva en sus órganos vitales, en comparación con pacientes más jóvenes; hay estudios como el de Thabut²⁵³ que además describen una mayor incidencia de fallo primario del injerto en pacientes de mayor edad.

Sexo del receptor

En nuestra serie predomina el sexo masculino con el 60% de los pacientes y el 40% de mujeres; en el registro ISHLT se observa mayor igualdad entre los sexos (52% de hombres). En Europa la distribución por género es prácticamente igual (49,9% hombres). Otras series como la de Burton, muestran predominio de pacientes femenino. Estas diferencias son debidas a la variada prevalencia diagnósticos en cada serie.

El sexo del receptor no se relaciona con la mortalidad a los 30 ni a los 90 días en nuestra serie. Datos que coinciden con el resto de las publicaciones citadas.

Índice de masa corporal (IMC)

En esta serie analizada, vemos que la mayoría de los receptores tiene un peso normal o sobrepeso (78% con IMC entre 18 y 29), el resto de los pacientes se dividieron de forma simétrica 11% de obesos (IMC>29) y 11% de desnutridos (IMC< 18). La proporción de obesos es similar a otras series^{90,91}, si miramos el porcentaje de desnutridos vemos que es menor que en otros grupos estudiados^{91,254}.

Este factor no influyó significativamente en la mortalidad a los 30 ni a los 90 días en el análisis estadístico, aunque en los pacientes desnutridos IMC < 18 la mortalidad fue discretamente mayor que en el resto del grupo estudiado; estos resultados se asemejan a los de Schwebel (Francia), Madill y Kanasky (USA). Estos autores encuentran una asociación, de mayor mortalidad en receptores desnutridos, con significación estadística.

En cambio se diferencia de estas series^{90,91}; en que en nuestros pacientes no hubo mayor mortalidad con significación estadística, en los obesos (IMC >29). Si miramos con detalle la serie de Kanasky, esta diferencia queda paliada, ya que en sus pacientes, el grupo con sobrepeso importante (IMC 25 a 29,9) no tubo diferencia en la mortalidad con el grupo control (IMC 18 a 25). Solo hallo diferencias en los obesos con IMC > 30 (más obesos que nuestros pacientes con esta característica). Burton y Madill también encuentran mayor mortalidad en receptores con exceso de peso.

Es conocido que la obesidad se asocia a un aumento de riesgo de ciertas patologías prevalentes en nuestra sociedad, enfermedad de arterias coronarias, diabetes mellitus, hipertensión arterial, ictus, enfermedades degenerativas articulares y algunos tumores (mama, colon)²⁵⁵. La obesidad puede afectar al funcionamiento del aparato respiratorio alterando la dinámica entre la pared torácica, diafragma y los pulmones²⁵⁶. Habitualmente los obesos tiene un patrón restrictivo en las pruebas funcionales respiratorias. El aumento de trabajo respiratorio, la perdida de fuerza muscular, la menor reserva inspiratoria y la ventilación ineficiente en los obesos explicaría la mayor mortalidad hallada en algunos grupos.

Estas diferencias no pudieron ser constatadas en nuestra serie, tal vez debido al bajo número de pacientes con esta característica y que 15 de los 23 pacientes obesos tenían un valor límite de IMC entre 29 y 30. Como se explica más arriba, otros autores incluyeron estos paciente como en el grupo de sobrepeso y no como obesos.

Grupo sanguíneo receptor

En la distribución por grupos sanguíneos no hay diferencias con el resto de las series. El grupo "A" representa un 45% en esta serie (43% en el ISHLT, 46% en el registro Europeo y 45% en ONT). El grupo "O" representa el 43%, 39%, 37% y 42% respectivamente. El grupo "B" es en nuestra serie el 7%, en el ISHLT el 10%, en el europeo el 11% y 8% en el de la ONT. El grupo menos frecuente es el "AB", con porcentajes de 5%, 4%, y 5%, respectivamente.

Estos datos se correlacionan con la distribución de los grupos sanguíneos en la población general²⁵⁷.

Diagnóstico del receptor

Como ya mencionamos anteriormente, la indicación principal de transplante en nuestra serie han sido las enfermedades obstructivas crónicas del pulmón (EPOC) 40%, le siguen en frecuencia las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) 32%, las enfermedades supurativas suman un 19%, la hipertensión arterial pulmonar primaria (HTPP) un 6% y otras enfermedades un 3%.

El diagnóstico del receptor no influyó estadísticamente en la mortalidad a los 30 ni a los 90 días, pero si se observaron algunas diferencias; se objetivó una menor mortalidad en los receptores con EPOC y una mayor mortalidad en los pacientes con diagnóstico de HTPP.

Charman y col²⁵⁸ en su serie de 653 pacientes, tampoco encuentra diferencias significativas en relación al diagnóstico por el que el receptor es sometido al trasplante; por el contrario Hosenpud en su análisis de más de 2400 pacientes encuentra beneficio en

trasplantes para fibrosis quística y para las EPID, en comparación con las obstructivas pero sin significación estadística (no analiza la HTPP). Burton publica una mayor mortalidad a los 30 y 90 días para las EPID y HTPP.

El buen pronóstico observado en los pacientes EPOC, en el postoperatorio temprano, en relación al resto del grupo, se asemeja a los resultados encontrados en la bibliografía.

En nuestra serie en segundo lugar se encuentran las enfermedades intersticiales pulmonares difusas (EPID). Casi un tercio de los pacientes trasplantados de nuestra serie son debidas a estas enfermedades (32%), este porcentaje es superior al registro internacional ISHLT (17%), al de Burton (8%), Speich (19%). Este alto porcentaje hallado en nuestra serie podría deberse a que este Hospital es centro de referencia de dicha patología.

La mortalidad en este grupo de pacientes fue intermedia, un 20 % a los 30 días y 27% a los 90 días. Estos datos son equiparables a los de Burton que muestra un 20% y 25% de mortalidad en los tiempos mencionados. Perrot publica una mortalidad en los primeros meses del 23%. En el ISHLT los pacientes con EPID y HTPP son los grupos con mayor tasas de mortalidad en los primeros meses. Como vemos la frecuencia de exitus es considerable en las principales series mundiales, de todos modos, superada esta fase crítica inicial, la mortalidad disminuye notablemente.

Las enfermedades supurativas, representan el 19% (fibrosis quística y bronquiectasias). La mortalidad de estos pacientes fue del 22% y del 30% al los 30 y a los 90 días respectivamente. En

esta serie, casi un tercio de este grupo (13 pacientes de 40) han sido trasplantados con diagnóstico de bronquiectasias.

Hay autores que publican excelentes resultados en receptores con fibrosis quística (FQ)^{131,259}. Los pacientes con FQ son los que tienen una media de vida más baja y en muchas series la supervivencia es muy buena en comparación con el resto de diagnósticos, incluyendo las bronquiectasias^{252,223}. De Pablo²⁶⁰ (Madrid) publicó en su serie una supervivencia del 79% al año en los trasplantes pulmonares de pacientes con enfermedades supurativas. Dentro de este grupo, los receptores con FQ y bronquiectasias tuvieron una supervivencia del 85% y 70% al año respectivamente. El grupo de Toronto, dividió en su análisis los pacientes con FQ, en dos grupos: los que presentaban colonización de la vía aérea inferior por *Burkholderia cepacia* y los que no la presentaban; halló una elevada mortalidad (33% en los primeros 6 meses) en el grupo colonizado, por el contrario, los pacientes sin colonización por este germen tenían una muy buena supervivencia a corto y largo plazo.

Como dijimos antes, en nuestra serie, los pacientes con enfermedades supurativas tuvieron una incidencia de mortalidad intermedia al comparar con los receptores con otros diagnósticos. La diferencia encontrada en la supervivencia temprana de nuestros pacientes con los publicados en algunas series^{252,259} es debido a que nuestro resultados están influenciados sin duda por la exclusión de los 12 pacientes pediátricos del estudio (ocho de los cuales con diagnóstico de FQ). En los niños trasplantados por fibrosis quística la probabilidad de supervivencia es más alta que en los adultos. Además en nuestro análisis incluimos a los pacientes con bronquiectasias, de peor pronóstico en relación a los receptores con FQ.

La mayor mortalidad postoperatoria temprana objetivada en los pacientes con hipertensión arterial pulmonar primaria (HTPP) en relación a los otros diagnósticos se asemeja con los resultados de Harringer y Burton, que obtuvieron una elevada mortalidad a los 90 días, un 21% y 25% respectivamente. El ISHLT, Haverich, Christie y Speich también publican un peor pronóstico en sus pacientes con esta patología al comparar con el resto de los diagnósticos.

La asociación existente entre HTPP como factor de riesgo de fallo primario del injerto es sustentada por varios estudios^{261,262} y la asociación encontrada por otros^{263,264} entre lesión de reperfusión y HTPP es debida posiblemente a los importantes efectos hemodinámicos que se suceden en el postoperatorio inmediato, como son los cambios bruscos de presión del circuito menor y la readaptación de la circulación cardiopulmonar. Estos mecanismos son una potencial explicación de la asociación existente antes mencionada. Cabe mencionar que en nuestra serie los 13 pacientes con HTPP requirieron apoyo de circulación extracorpórea. El conjunto de estos factores puede justificar la mayor mortalidad temprana en este grupo de pacientes. Al igual que el resto de los trasplantes pulmonares este descenso inicial en la curva de supervivencia, en estos pacientes, se atenúa de forma considerable a partir de los primeros meses.

➤ **Variables intraoperatorias**

Tipo de trasplante

La decisión de realizar un trasplante unipulmonar (TPU) o bipulmonar (TPB) está condicionado por la edad, el diagnóstico del

receptor y en raras ocasiones por las dificultades técnicas previstas (cirugías previas en un hemotórax).

En esta serie hay un claro predominio de trasplantes bipulmonares 154 (74%), el resto 54 trasplantes fueron unipulmonares (26%). Estos datos coinciden con el registro de la ONT, en el mismo periodo se realizaron 354 trasplantes unipulmonares (30%) y 799 bipulmonares (70%) y difieren del registro Europeo (42% unipulmonares, 58% bipulmonares) y más aún del Grupo de Burton en el que el 63% de sus trasplantes son unipulmonares.

Consideramos que esta diferencia se debe en parte, al diagnóstico del receptor con prevalencias diferentes, según características socio-demográficas de cada Centro trasplantador. Además, dentro de ciertos límites, normas y conductas, cada grupo de trasplante evalúa de forma independiente a sus pacientes y decide el tipo de trasplante que cree más adecuado.

En el registro total de la ISHLT se realizaron 49% de trasplantes unipulmonares y 51% de bipulmonares. Esta incluye un periodo más amplio (desde la década de los 80) en la que se realizaban más trasplantes unipulmonares que bipulmonares. Dicha disparidad se atenúa al comparar los mismos períodos de tiempo.

Realizamos 15% trasplantes unipulmonares derechos frente a un 20,5% en Europa y 21% en el ISHLT, y 11% de unipulmonares izquierdos (21% y 28% en Europa y el ISHLT respectivamente).

En relación al tipo de trasplante en nuestros pacientes, la tasa de mortalidad a los 30 días fue mayor en los unipulmonares (24% vs. 16%), esta diferencia aumentó en el análisis a los 90 días

haciéndose estadísticamente significativa, siendo de 38% para los unipulmonares y 21% para los bipulmonares ($p=0.008$).

Hay series que no encuentran diferencias a largo plazo en relación al tipo de trasplante^{131,252,265}, aunque en ninguna de estas se observa una mayor supervivencia con el TPU. Estos mejores resultados en los trasplantes bipulmonares coincide con la mayoría de las series (ISHLT, ONT, Pochettino, Bavaria, Sundaresan¹⁰⁴ Cassivi).

La edad mayor de 60 años se considera una contraindicación para el trasplante bipulmonar, por tanto el grupo de pacientes que recibe un TPU es en general de mayor edad que el bipulmonar, el límite en el TPU se extiende hasta los 65 años. Si bien en nuestra serie, la edad no influyo en la supervivencia, en otras si que lo hizo^{45,90,223}; este factor podría explicar en parte estos resultados. Otra discriminación para realizar un trasplante bipulmonar u optar por un TPU es la supuesta mala tolerancia (más comorbilidad asociada), que puede tener un receptor al ser sometido a un TPB (más agresivo y con mayor tiempo anestésico). Esta selección inicial podría asociarse a esta desventaja.

Además existe otro factor que puede influir en la supervivencia, que es la hiperinsuflación del pulmón nativo en la EPOC. Este puede comprimir al injerto contralateral; así mismo hay autores que encuentran una mayor incidencia de fallo primario del injerto en los TPU.

Un factor en contra del TPB es que estos pacientes están expuestos dos veces a complicaciones técnicas (lesiones de los nervios frénicos, fallos de suturas y sangrados), pero su baja incidencia no parece comprometer los resultados. Por contrapartida los

receptores de dos injertos tiene una mayor reserva funcional. Esto puede ser muy importante si desarrollan bronquiolitis obliterante o rechazo crónico.

Circulación extracorpórea

La circulación extracorpórea (CEC) es a menudo requerida como medio de soporte de la función cardiopulmonar durante el trasplante pulmonar. Este procedimiento fue necesario en un 30% de nuestros pacientes.

La utilización de CEC se asoció de forma estadísticamente significativa como factor de riesgo de mortalidad, a los 30 y a los 90 días del postoperatorio en nuestra serie.

No parece existir en la literatura un criterio definido de supervivencia relacionada con la circulación extracorpórea.

Cassivi²⁶⁶ (St Louis), Gammie¹⁴² y Aeba²⁶⁷ (Pittsburg), así como Chatila (Philadelphia) obtienen resultados desfavorables, con mayor morbimortalidad en pacientes sometidos a CEC durante el trasplante. También Ceriana²⁶⁸ (Italia) y Gómez (Madrid) asocian este factor a un mayor riesgo de mortalidad.

Por el contrario en otros estudios como los de Szeto, De Boer Pereszleny²²² no encuentran dicha asociación.

Sabemos que estos pacientes tienen un mayor deterioro de la función cardiopulmonar, ya que no son capaces de mantener una oxigenación adecuada durante el clampaje de la arteria pulmonar. Además los pacientes sometidos a circulación extracorpórea se exponen a un mayor riesgo de complicaciones, ya que al estar anticoagulados, tienen predisposición a un mayor sangrado y a la

politransfusión^{142,267}. Cabría pensar que la politransfusión alteraría el sistema inmunológico del receptor protegiendo contra el rechazo del injerto, pero en nuestra opinión es un factor que aumenta la morbimortalidad precoz. Otro factor es que los parámetros para valorar la realización de CEC no son homogéneos entre los diversos grupos de trasplante.

Somos conscientes que los estudios de este tipo, con el gran número de variables implicadas, provoca una gran disparidad de resultados, que se ven reflejados en las diferentes series publicadas en la literatura médica.

CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

1. En nuestra serie, la supervivencia acumulada del trasplante pulmonar en el primer, segundo, tercer y quinto año fue del 64%, 55%, 52% y 43% respectivamente.
2. La mortalidad precoz del trasplante pulmonar, en nuestros pacientes a los 30, 60 y 90 días fue del 18%, 22% y 25% respectivamente.
3. Las variables asociadas a mayor mortalidad del trasplante pulmonar a los **30 días**, en nuestra serie fueron: la calidad subóptima de los injertos pulmonares y la utilización de circulación extracorpórea durante el trasplante.
4. Las variables asociadas a mayor mortalidad del trasplante pulmonar a los **90 días** fueron: el tipo de trasplante unipulmonar y la realización de circulación extracorpórea durante el trasplante.
5. Las secreciones pulmonares del injerto, que es una variable de gran relevancia dentro de los criterios de calidad subóptima del pulmón, se asoció a mayor mortalidad a los 30 días en el análisis bivariante.
6. La calidad subóptima de los pulmones del donante es un factor pronóstico que se asocia a una mayor mortalidad temprana postoperatoria en nuestros pacientes. Esta asociación disminuye a partir de los primeros meses del trasplante.

7. Los receptores diagnosticados de hipertensión arterial pulmonar primaria presentaron una mayor mortalidad en el postoperatorio temprano, aunque sin significación estadística; pasado este periodo la probabilidad de supervivencia se equipara con el resto de diagnósticos.
8. El liquido de preservación utilizado no tuvo significación estadística ni se asocia a mayor mortalidad en nuestra serie.

BIBLIOGRAFÍA

8. BIBLIOGRAFÍA

-
- ¹ Sollinger H, D'Alessandro A, Deierhoi M, Kirk A, Knechtle S, Odorico, Reitz B. Introducción Trasplante en Schwartz Principios de Cirugía 7^a. Ed. Mc Graw Gill. 2002 Cap10; 397-9.
- ² Date H, Aoe M, Sano Y, Nagahairo I, Miyahi K, Goto K et al. Improved survival after living lobar donor transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128(6):933-40.
- ³ Shumacker HB Jr. A surgeon to remember: Notes about Vladimir Demikhov. *Ann Thorac Surg*. 1994;58(4):1196-8
- ⁴ Metras H. Note préliminaire sur la greffe totale du poumon chez le chien. *CR Acad Sci III (Paris)* 1950;231:1176-1177
- ⁵ Hardin CA, Kittle F. Experiences with transplantation of the lung. *Science* 1954;119:97-98
- ⁶ Hardy J, Webb W, Dalton M, Walker G Jr. Lung homotransplantations in man. *JAMA* 1963;186:1065-74.
- ⁷ Derom F, Babier F, Ringoir S, Versiek J, Rolly G, Bersenyi G, et al. Ten month survival after lung homotransplantations. *J Thorac Cardivasc Surg* 1971;61:569-573.
- ⁸ Cooper, et al. The Toronto Lung Transplant Group. Secuential bilateral transplantation for paraquant poisoning. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985;89:734-42.
- ⁹ Reitz B, Wallwork J, Hunt S, Pennok J, Bilingham M, Oyer P, et al. Heart-Lung Transpalntation therapy for for patient with pulmonary vascular disease. *N Engl J Med* 1982;306:557-64.

¹⁰ Reitz B, Bieber C, Raney A, et al. Orthotopic Heart and Heart Lung transplantation with cyclosporin A immunosupresión. *Transplant Proc.* 1981;31:1-5.

¹¹ Norin A, Veith, F, Emeason E, Montefusco C, Pinsker K, Kamholz S. Improved survival of transplanted lung in mongrel dogs treated with ciclosporin. *Tansplantation* 1981;32:59-60

¹² Goldberg M, Lima O, Morgan E, et al. A comparison between cyclosporin A and methylprednisolone plus azathioprine on bronchial healing following canine lung allotransplantation autotransplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983;85:821-826.

¹³ Toronto Lung Transplant Group. Unilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis. *N engl J Met* 1986;314:1140-45.

¹⁴ Dark J, Patterson G, Jilaihawi a, Hsu H, Egan T, Cooper J. Experimental block double-lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 1986;42:394-8.

¹⁵ Patterson G, Cooper J, Dark, J, Jones M. Experimental and clinical double-lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;95:70-4.

¹⁶ Patterson G, Todd T, Cooper J, Pearson F, Winton T, Maurer T, et al. Airway complications after double-lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;99:14-21.

¹⁷ Cooper J, Patterson G, Grossman R, Maurer J, Double Lung transplant for advanced chronic obstructive disease. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:303-7

¹⁸ Pasque M, Cooper J, Kaiser L, Hoydock Dtriantafilou A, Trulock E. Improved Technique for bilateral lung transplantation: rational and initial clinical experience. *Ann Thorac Surg* 1990;49:785-91.

-
- ¹⁹ Salvatierra Velazquez A y Grupo de Trasplante Pulmonar Reina Sofía de Córdoba. Trasplante pulmonar en España. Arch bronconeumol 2004;40(S6):41-8.
- ²⁰ Organización Nacional de Trasplantes. Ministerio de Sanidad y Consumo (España). Estadística de donación de órganos y trasplantes. Disponible en: <http://www.msc.es>
- ²¹ International guidelines for selection of lung transplant candidates. International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) / American Thoracic Society (ATS) / American Society for Transplant Physician (ASTP) / European Respiratory Society (ERS). Am J Respir Crit Care Med 1998; 158:335-339.
- ²² Maurer JR, Frost AE, Estenne M y col. International guidelines for selection of lung transplant candidates. The international Society for Heart and Lung Transplantation, the American Thoracic Society, the European Respiratory Society. Transplantation 1998; 66: 951-956.
- ²³ Nadrous HF, Myers JL, Decker PA, Ryu JH. Idiopathic Pulmonary Fibrosis in patients younger than 50 years. Mayo Clin Proc 2005;80(1):37-40.
- ²⁴ Sulica R, Teirstein A, Padilla ML y col. Lung transplant in interstitial lung disease. Curr Opin Pulm Med 2001;7(5):314-22.
- ²⁵ Lu BS, Bhorade SM. Lung transplantation for interstitial lung disease. Clin Chest Med 2004;25(4):773-82.
- ²⁶ Meyers BF, Lynch JP, Trulock EP, Guthrie T, Cooper JD, Patterson GA. Single versus bilateral lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis: a ten-year institutional experience. J Thorac Cardiovasc Surg. 2000;120(1):99-107.

²⁷ Shorr AF, Davies DB, Nathan SD. Outcomes for patients with sarcoidosis awaiting lung transplantation. *Chest* 2002;122(1):233-8.

²⁸ Shorr AF, Davies DB, Nathan SD. Predicting mortality in patients with sarcoidosis awaiting lung transplantation. *Chest* 2003;124(3):922-8.

²⁹ Arcasoy SM, Christie JD, Pochettino A, Rosengard BR, Blumenthal NP, Bavaria JE, et al. Characteristics and outcomes of patients with sarcoidosis listed for lung transplantation. *Chest* 2001;120(3):873-80.

³⁰ Shorr AF, Helman DL, Davies DB, Nathan SD. Sarcoidosis, race, and short-term outcomes following lung transplantation. *Chest* 2004;125(3):990-6.

³¹ Timmer S, Karamuzadeh A, Yung G, Kriett J, Jameison S, Smith C. Predicting survival of lung transplantation Candidates with Idiopathic interstitial pneumonia. *Chest* 2002;122:779-784.

³² King TE Jr, Tooze JA, Schwarz MI, Brown KR, Cherniack RM. Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: scoring system and survival model. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(7):1171-81.

³³ American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:S77-S121

³⁴ Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: A summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23:932-946

³⁵ Paik HC, Hwang JJ, Lee DY. Lung transplantation in patients with pulmonary emphysema. *Yonsei Med J* 2004;45(6):1181-90.

³⁶ Siafakas NM, Verneize P, Pride NB, Paoletti P, Gibson J, Howard P, et al. Optimal assesement and manegement of chronicobstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Porce *Am Respir J* 1995;8:1398-42.

-
- ³⁷ American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patient with chronic obstructive pulmonary disease. *AM J Respir Crit Care Med* 1995;152:S77-121.
- ³⁸ Wouters EF. Management of severe COPD. *Lancet* 2004;364:883-95.
- ³⁹ Yusef RD, Lefrak SS, Gierada DS, Davis GE, Meyers BF, Patterson GA, et al. A prospective evaluation of lung volume reduction surgery in 200 consecutive patients. *Chest* 2003;123(4):1026-37.
- ⁴⁰ Ciccone AM, Meyers BF, Guthrie TJ, Davis GE, Yusef RD, Lefrak SS, et al. Long-term outcome of bilateral lung volume reduction in 250 consecutive patients with emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125(3):513-25.
- ⁴¹ Burns KE, Keenan RJ, Grgurich WF, Manzetti JD, Zenati MA. Outcomes of lung volume reduction surgery followed by lung transplantation: a matched cohort study. *Ann Thorac Surg* 2002;73(5):1587-93.
- ⁴² Nathan SD, Edwards LB, Barnett SD, Ahmad S, Burton NA. Outcomes of COPD lung transplant recipients after lung volume reduction surgery. *Chest* 2004;126(5):1569-74.
- ⁴³ Kaplan R, Ries A, Reilly J, Mohsenifar Z, et al. Measurement of Health-Related Quality of Life in the National Emphysema Treatment Trial (NETT). *Chest*. 2004;126(3):781-9.
- ⁴⁴ Perlmutter D. Alpha-1-antitrypsin deficiency. *Semin Liver Dis*. 1998;18(3):217-25.
- ⁴⁵ Pochettino A, Kotloff R, Rosengard B, Arcasoy S, Blumenthal N, Kaiser L. Bilateral versus Single Lung transplantation For Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Intermediate Term Results. *Ann Thorac Surg*. 2000;70:1813-9.

⁴⁶ Bavaria J, Kotloff R, Palevsky H, Rosengard B, Roberts J, Wahl P et al. Bilateral vs Single Lung Transplantation For Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Thorac Cardivasc Surg* 1997;113 (3):520-27.

⁴⁷ Schullman LL. Lung transplantation for chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2000;21(4):849-65.

⁴⁸ Meyers BF, Patterson GA. Lung transplantation versus lung volume reduction as surgical therapy for emphysema. *World J Surg.* 2001 Feb;25(2):238-43.

⁴⁹ Annete B. Update on Cystic fibrosis selected aspect related to lung transplantation. *Swiss Med WKLY* 2003;133:111-117.

⁵⁰ De Soyza A, Archer L, Wardle J, Parry G, Dark JH, Gould K, et al. Pulmonary transplantation for cystic fibrosis: pre-transplant recipient characteristics in patients dying of peri-operative sepsis. *J Heart Lung Transplant.* 2003;22(7):764-9.

⁵¹ De Pablo S, Lopez P, Usseti M, Carreño R, Laporta C, Lopez Garia C y col. Trasplante pulmonar en enfermedades supurativas. *Arch Bronconeumol* 2005;41(5):255-9.

⁵² Ruter K, Staab D, Magdorf K, Bisson S, Wahn U, Paul K. The 12-min walk test as an assessment criterion for lung transplantation in subjects with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2003;2(1):8-13.

⁵³ Egan T, Detterbeck F, Mill M y col. Lung Transplantation for cystic fibrosis: effective and durable therapy in a high-risk group. *Ann Thora Surg* 1998;66(2):337-4.

⁵⁴ Vricella LA, Karamichalis JM, Ahmad S, Robbins RC, Whyte RI, Reitz BA. Lung and heart-lung transplantation in patients with end-stage cystic fibrosis: The Stanford experience. *Ann Thorac Surg* 2002;74(1):13-7. Discusion: 17-8.

-
- ⁵⁵ Reid LM. Reduction in bronchial subdivision in bronchiectasis. *Thorax*. 1950;5:233-47.
- ⁵⁶ Armengol M, Carda Batalla C, Escribano A, Samper G. Estudio de la ultraestructura ciliar nasal en pacientes con síndrome de Kartagener. *Arch Bronconeumol* 2005;41(1)11-5.
- ⁵⁷ Aris R, Guilligan I, Neuringer P y col. The effect of panresistant bacteria in cystic fibrosis patients on lung transplant outcome. *Am. J. Crit. Care Med*. 1997;155:1699-704.
- ⁵⁸ Haussler S, Lehmann C, Breselge C, Rohde M, Classen M, Tummler B, et al. Fatal outcome of lung transplantation in cystic fibrosis patients due to small-colony variants of the *Burkholderia cepacia* complex. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2003;22(4):249-53.
- ⁵⁹ De Soyza A, McDowell A, Archer L, Dark JH, Elborn SJ, Mahenthiralingam E, et al. *Burkholderia cepacia* complex genomovars and pulmonary transplantation outcomes in patients with cystic fibrosis. *Lancet*. 2001;358(9295):1780-1.
- ⁶⁰ Trancassini M, Mosca G, Margiotta MC, Pecoraro C, Quattrucci S, Venuta F, et al. Microbiologic investigation on patients with cystic fibrosis subjected to bilateral lung transplantation. *Transplantation*. 2001 Nov 15;72(9):1575-7.
- ⁶¹ Rubin L. ACCP consensus statement: Primary Pulmonary Hipertensión. *Chest* 1987;104:236-50.
- ⁶² Conte JV, Borja MJ, Patel CB, Yang SC, Jhaveri RM, Orens JB. Lung transplantation for primary and secondary pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg*. 2001;72(5):1673-80.

⁶³ Huerd S, Hodges T, Grover F y col. Secondary pulmonary Hypertension does not adversely affect outcome after single lung transplantation. *J Thorac Cardivasc Surg* 2000;119(3):458-65.

⁶⁴ Kawut SM, Horn EM, Berekashvili KK, Garofano RP, Goldsmith RL, Widlitz AC, et al. New predictors of outcome in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol.* 2005;95(2):199-203.

⁶⁵ Okumura H, Nagaya N, Kyotani S, Sakamaki F, Nakanishi N, Fukuhara S, et al. Effects of continuous IV prostacyclin in a patient with pulmonary veno-occlusive disease. *Chest* 2002;122(3):1096-98.

⁶⁶ Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Herve P, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(4):780-8.

⁶⁷ Hoeper MM, Spiekerkoetter E, Westerkamp V, Gatzke R, Fabel H. Intravenous iloprost for treatment failure of aerosolised iloprost in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2002;20(2):339-43.

⁶⁸ Cea-Calvo L, Escribano P, Tello R, Gomez M, Delgado J, Saenz C. Sildenafil como sustituto de prostaciclina subcutanea en la hipertensión pulmonar. *Arch Bronconeumol* 2003;39(10):476-7.

⁶⁹ Klepetko W, Mayer E, Sandoval J, Trulock EP, Vachiery JL, Dartevelle P, et al. Interventional and surgical modalities of treatment for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(12):73-80.

⁷⁰ Roman A. Nuevos tratamientos para la hipertensión arterial pulmonar. *Arch Bronconeumol* 2003;39(6):17-21.

⁷¹ Trulock EP. Lung transplantation for primary pulmonary hypertension. *Clin Chest Med.* 2001;22(3):583-93.

-
- ⁷² Pielsticker EJ, Martinez FJ, Rubenfire M. Lung and heart-lung transplant practice patterns in pulmonary hypertension centers. *J Heart Lung Transplant.* 2001;20(12):1297-304.
- ⁷³ Bustamante-Labarta M, Perrone S, De La Fuente RL, Stutzbach P, De La Hoz RP, Torino A, et al. Right atrial size and tricuspid regurgitation severity predict mortality or transplantation in primary pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr.* 2002;15(10):1160-4.
- ⁷⁴ Kasimir MT, Seebacher G, Jaksch P, Winkler G, Schmid K, Marta GM, et al. Reverse cardiac remodelling in patients with primary pulmonary hypertension after isolated lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004;26(4):776-81.
- ⁷⁵ Taine T, Pechet M, Bryan f, Meyer M, Tracey J, Guthrie B, et all. Lung transplantation for Linphangiomiomatosis. *J Heart Lung Transplant.* 2004;23:301-08.
- ⁷⁶ Samuel A, Yousen MD. Alveolar lipoproteinosis in lung allograft Recipient. *Hum Pathol* 1997;28:1383-86
- ⁷⁷ Santamaria H, Brancaccio G, Parnti G, Francalanci P, Squitri C, Statsio G, et all. Recurrent fatal pulmonary Alveolar Proteinosis, after Heart-Lung transplantation in child with Lysinuric protein intolerance. *J Pediatr* 2004;145:268-72.
- ⁷⁸ Dobbin C , Maley M, Harknes J, Benn R, Malouf M, Glanville A, et all. The impact of pan-resistan bacterial pathogens on survival after lung transplantation in cystic fibrosis: result from a single large referral centre. *J Hosp infect* 2004;56:277-82.
- ⁷⁹ Hadjiliadis D, Sporn TA, Perfect JR, Tapson VF, Davis RD, Palmer SM. Outcome of lung transplantation in patients with mycetomas. *Chest* 2002;121(1):128-34.

⁸⁰ Perrot M, Chernenko S, Waddell TK, Shargall Y, Pierre AF, Hutcheon M, et al. Role of lung transplantation in the treatment of bronchogenic carcinomas for patients with end-stage pulmonary disease. *J Clin Oncol*. 2004;22(21):4351-6.

⁸¹ Perrot M, Fischer S, Waddell TK, Strueber M, Harringer W, Pierre AF, et al. Management of lung transplant recipients with bronchogenic carcinoma in the native lung. *J Heart Lung Transplant* 2003;22(1):87-9.

⁸² Zorn GL Jr, McGiffin DC, Young KR Jr, Alexander CB, Weill D, Kirklin JK. Pulmonary transplantation for advanced bronchioloalveolar carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;125(1):45-8.

⁸³ Shargall Y, Pakhale S, Chamberlain D, Pierre A, Waddel T, Hutcheon M, et al. Bilateral lung transplant for Metstasic Leiomyosarcoma. *J Heart Lung Transplant* 2004;23(7):912-15.

⁸⁴ Talbot SM, Taub RN, Keohan ML, Edwards N, Galantowicz ME, Schulman LL. Combined Heart and Lung Transplantation for unresectable primary cardiac sarcoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;124(6):1145-8.

⁸⁵ Smythe WR, Bridges ND, Gaynor JW, Nicolson S, Clark BJ, Spray TL. Bilateral sequential lung transplant for ectodermal dysplasia. *Ann Thorac Surg* 2000;70(2):654-6.

⁸⁶ Minai OA, Maurer JR, Kesten S. Comorbidities in end-stage lung disease. *J Heart Lung Transplant* 1999;18:89-93.

⁸⁷ Park SJ, Nguyen DQ, Savik K, Hertz MI, Bolman RM 3rd. Pre-transplant corticosteroid use and outcome in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2001;20(3):304-9.

⁸⁸ Barrio J, Vicente R, Ramos F y col. Lung transplantation in mechanical ventilation before transplantation. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2002;49(1):44-7.

-
- ⁸⁹ Schwebel C, Pin I, Barnoud D y col. Prevalence and consequences of nutritional depletion in lung transplant candidates. *Eur Respir J* 2000;16(6):1050-5
- ⁹⁰ Madill J, Gutierrez C, Grossman J y col. Nutritional assessment of the lung transplant patient: body mass index as a predictor of 90-day mortality following transplantation. *J Heart and Lung Transplant* 2001;20(3):288-96.
- ⁹¹ Kanasky WF, Anton SD, Rodrigue JR. Impact of body weight on long-term survival after lung transplantation. *Chest* 2002;121(2):401-6.
- ⁹² Kyle UG, Nicod L, Romand JA, Slosman DO, Spiliopoulos A, Pichard C. Four-year follow-up of body composition in lung transplant patients. *Transplantation*. 2003 Mar 27;75(6):821-8.
- ⁹³ Gordon SM, Avery RK. Aspergillosis in lung transplantation: incidence, risk factors, and prophylactic strategies. *Transpl Infect Dis* 2001;3(3):161-7.
- ⁹⁴ Miller MB, Hendren R, Gilligan PH. Posttransplantation disseminated *Coccidioidomycosis* acquired from donor lungs. *J Clin Microbiol*. 2004;42(5):2347-9.
- ⁹⁵ Dummer S, Lazariashvili M, Barnes J, Ninam M, Mistone A. A Survey of Anti-fungal Management in Lung transplantation. *J Heart and Lung Transplant* 2004;23(12):1376-80.
- ⁹⁶ Smith CM. Patient selection evaluation, and preoperative management for lung candidates. *Clin Chest Med* 1997;18:183-197.
- ⁹⁷ Aigner C, Seebacher G, Klepetko W. Lung transplantation. Donor selection. *Chest Surg Clin N Am*. 2003;13(3):429-42.

⁹⁸ Gabbay E, Williams TJ, Griffiths AP, y col. Maximizing the utilization of donor organs offered for lung transplantation. *Am Respir Crit Care Med* 1999;94:265-271.

⁹⁹ Torres A, EL Ebiary, Rano A. Respiratory infections complications in the Intensive Care Unit. *Clin chest Med* 1999;20:287-301.

¹⁰⁰ Orens JB, Boehler A, de Perrot M, Estenne M, Glanville A, Keshavjee S et al. A review of Lung Transplant Donor. Acceptability Criteria. *Heart and Lung Transplantation* 2003:1183-1198.

¹⁰¹ Pierre AF, Sekine Y, Hutcheon M y col. Marginal lung donors: reassessment. *J Thorax Cardiovasc Surg* 2002;123(3):421-428.

¹⁰² Ztranznicka M, Follete DM, Eisner MD y col. Agresive management of lung donor classified as unacceptable: excellent recipient survival one year after transplantation. *J Heart and Lung Transplant* 2002;124(2):250-8.

¹⁰³ Bhorade SM, Vigneswaran W, McCabe MA, y col. Liberalization of donors Criteria may expand the donor pool without adverse consequence in lung transplantation. *J Heart and Lung transplant* 2000;19:1199-1204.

¹⁰⁴ Sundaresan S, Semenkovic J, Ochoa L, y col. Successful outcome of lung transplantation is not compromised by the use of marginal donors lungs. *J Heart and Lung Transplant* 1995;109:1075-1079.

¹⁰⁵ Whiting D, Banerji A, Ross D y col. Liberalization of donor criteria in lung transplantation. *Am Surg* 2003;69(10):909-12.

¹⁰⁶ Izbicki G, Shitrit D, Aravot D y col. The effect of donor age on survival after lung transplantation. *Isr Med Assoc J.* 2002;4(6):415-7.

¹⁰⁷ Meyer DM, Bennet LE, Novick RJ y col. Effect of donor age and ischemic time in intermediate survival and morbidity after lung transplantation. *Chest* 2000;118:1255-1262.

-
- ¹⁰⁸ Loebe M, Potapov EV, Hummel M, Weng Y, Bocksch W, Hetzer R. Medium-term results of heart transplantation using older donor organs. *J Heart Lung Transplant* 2000;19(10):957-63.
- ¹⁰⁹ Novick RJ, Bennet LE, Meyer DM, Influence of Graft Isquemic time and donor age on survival after lung transplantation. *J Heart and Lung Transplant* 1999;18:425-431.
- ¹¹⁰ Yu Ñ, Haug M, Khan S y col. Does The donor recipient ABO blood group compability status predict subsecuent lung transplantation outcomes? *J. Heart Lung Transplant* 1999;18:764-8.
- ¹¹¹ Aziz TM, El-Gamel A, Saad RA, Migliore M, Campbell CS, Yonan NA. Pulmonary vein gas analysis for assessing donor lung function. *Ann Thorac Surg.* 2002;73(5):1599-605.
- ¹¹² De Soyza A, Dark J, Parums D, Curtis A, Corris P. Donor-acquired small cell lung cancer following pulmonary transplantation. *Chest* 2001;120(3):1030-1.
- ¹¹³ Arcasoy S, Hersh C, Christie J, Zisman, Pochettino A, Rosengard, et al. Bronchogenic carcinoma complicating lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2001;20(10):1044-53.
- ¹¹⁴ Avlonitis V, Krause A, Luzzi L y col. Bacterial colonization of the donor lower airways is predict of poor outcome in lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;24(4):601-7.
- ¹¹⁵ Pietrantoni C, Minai OA, Yu NC, Maurer JR, Haug MT 3rd, Mehta AC, et al. Respiratory failure and sepsis are the major causes of ICU admissions and mortality in survivors of lung transplants. *Chest.* 2003;123(2):504-9.
- ¹¹⁶ Paya CV. Prevention of fungal infection in transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2002;4(3):46-51.

¹¹⁷ Gomez F, Planas A, Ussetti J y col. Factores pronósticos de morbimortalidad en el post operatorio inmediato del trasplante pulmonar. Arch Bronconeumol 2003;39(8):353-60.

¹¹⁸ Hadjiliadis D, Steele MP, Govert JA, Davis RD, Palmer SM. Outcome of lung transplant patients admitted to the medical ICU. Chest. 2004;125(3):1040-5.

¹¹⁹ McElhinney DB, Khan JH, Babcock WD y col. Thoracic organ donor characteristic associated with successful lung procurement. Clin Transplant 2001;15(1):68-71.

¹²⁰ Buell J, Trofe J, Hanoway M y col. Transmission of donor cancer into cardiothoracic transplant recipient. Surgery 2001;130:660-8.

¹²¹ Penn I. Transmisión of cancer from organ donors. Ann Transplant 1997;2:7-12.

¹²² Detry O, Honore P, Hans M, Delbouille m, Jacquet N, Meurisse M. Organ Donors with primary central nervous system tumor. Transplantation 2000;70:244-8.

¹²³ Kauffman H, Mc Cabe M, Delmonico F y col. First Report of United Network for Organ Sharing Transplant Tumor Registry. Transplantation 2000;70:1747-51.

¹²⁴ Chui A, Hervbert K, Nany L y col. Risk of tumor transmisión in transplantation from donor with primary brain tumors: An Australian and New Zeland registry Report. Transplant Proc 1999;31:1266-7.

¹²⁵ Penn I. Primary Kidney tumor before and after renal transplantation. Transplantation 1995;59:480-5.

¹²⁶ Borrow B., Bitker M. Delcourt A y col. Fate of a renal tubulary adenocarcinoma transmitted by an organ donor. Transplantation 2001;72:540-2.

-
- ¹²⁷ Oto T, Griffiths A, Levvey B y col. Donor history of asthma is not a contraindication to lung transplantation: 12-year single-center experience. *J Heart Lung Transplant* 2004;23(3):309-16.
- ¹²⁸ Huerd S, Hodges T, Grover F y col. Secondary pulmonary Hypertension does not adversely affect outcome after single lung transplantation. *J Thorac Cardivasc Surg* 2000;119(3):458-65.
- ¹²⁹ Levy N, Liapis H, Eisenberg P, Botney M, Trulock T, Pathologic regresión of primary pulmonary hipertensión in left native lung following right single-lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2001;20:381-4.
- ¹³⁰ Perrot M, Chaparro C, McRae K, Waddell T, Hadjiliadis D, Singer L, et al. Twenty-year experience of lung transplantation at a single center: Influence of recipient diagnosis on long-term survival. *J Torca Cradiovasc surg* 2004;127:1493-501.
- ¹³¹ Harringer W, Wiebe K, Strüber M, Franke U, Niedermeyer J, Fabel H, et al. Lung Trasplantation-10-year experience. *Eur J Cardiothoracic surg* 1999;16:546-54.
- ¹³² Lung transplantation. Meyers BF, Patterson GA Transplantation. Pearson G, Cooper J, Deslauriers J, Ginsberg R, Hiebert C. *Thoracic Surgery second edition* 2002. Ed. McGraw Hill Charpet 37;1090-6.
- ¹³³ Garfein ES, McGregor CC, Galantowicz ME, Schulman LL. Deleterious effects of telescoped bronchial anastomosis in single and bilateral lung transplantation. *Ann Transplant*. 2000;5(1):5-11.
- ¹³⁴ Schroder C, Scholl F, Daon E, Goodwin A, Frist WH, Roberts JR, et al. A modified bronchial anastomosis technique for lung transplantation. *Ann Thorac Surg*. 2003;75(6):1697-704.

¹³⁵ Lung transplantation. Meyers BF, Patterson GA Transplantation. Technique. Pearson G, Cooper J, Deslauriers J, Ginsberg R, Hiebert C. Thoracic Surgery second edition 2002;37:1091-7.

¹³⁶ Patterson G, et al. Technique of succexfull clinical double lung transplantation. Ann Thoracic Surg 1998;45:626.

¹³⁷ Aigner C, Jaksch P, Seebacher G, Neuhauser P, Marta G, Wisser W, Single running suture--the new standard technique for bronchial anastomoses in lung transplantation. Eur J Cardiothorac Surg 2003;23(4):488-93.

¹³⁸ Garfein ES, Ginsberg ME, Gorenstein L, McGregor CC, Schulman LL. Superiority of end-to-end versus telescoped bronchial anastomosis in single lung transplantation for pulmonary emphysema. J Thorac Cardiovasc Surg 2001;121(1):149-154.

¹³⁹ Qayumi A, Nikbakht-Sangari M, Godin D. Cardiac And Pulmonary Replacement. J Thorac Cardivasc Surg 1998;115(5)978-89.

¹⁴⁰ Willem J, Bouke G, Bert G. Survival Benefit Of Cardiopulmonary Bypass Support In Bilateral Lung Transplantation For Emphysema Patient. Transplantation 2002;73(10)1621-6.

¹⁴¹ Szeto WY, Kreisel D, Karakousis GC, Pochettino A, Stermann DH, Kotloff RM, et al. Cardiopulmonary bypass for bilateral sequential lung transplantation in patients with chronic obstructive pulmonary disease without adverse effect on lung function or clinical outcome. J Thorac Cardiovasc Surg. 2002;124(2):241-9.

¹⁴² Gammie J, Cheul Lee J, Pham S y col. Cardipulmonary Bypass is associated with early allograft dysfunction. J Thorac Cardivasc Surg 1998;115(5):990-7.

-
- ¹⁴³ De Boer WJ, Hepkema BG, Loef BG, van der Bij W, Verschuuren EA, de Vries HJ, et al. Survival benefit of cardiopulmonary bypass support in bilateral lung transplantation for emphysema patients. *Transplantation* 2002 May 27; 73(10):1621-7.
- ¹⁴⁴ Alexander B, Tapson V. Infectious complications of lung transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2001; 3(3):128-37.
- ¹⁴⁵ Minari A, Husni R, Avery RK, Longworth DL, DeCamp M, Bertin M, et al. The incidence of invasive aspergillosis among solid organ transplant recipients and implications for prophylaxis in lung transplants. *Transpl Infect Dis* 2002; 4(4):195-200.
- ¹⁴⁶ Monforte V, Roman A, Gavalda J, Bravo C, Tenorio L, Ferrer A, et al. Nebulized amphotericin B prophylaxis for *Aspergillus* infection in lung transplantation: Study of risk factors. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20(12):1274-81.
- ¹⁴⁷ Speich R, Dutly A, Naef R, Russi EW, Weder W, Boehler A. Tolerability, safety and efficacy of conventional amphotericin B administered by 24-hour infusion to lung transplant recipients. *Swiss Med Wkly*. 2002; 132(31-32):455-8.
- ¹⁴⁸ Zamora MR. Use of cytomegalovirus immune globulin and ganciclovir for the prevention of cytomegalovirus disease in lung transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2001; 3(2):49-56.
- ¹⁴⁹ Knoop C, Haverich A, Fisher S. Immunosuppressive Therapy after human lung transplantation. *Eur Respir J* 2004; 23:159-171.
- ¹⁵⁰ Griffith B, Hardesty R, Armitage J, et al. Acute rejection of lung allograft with various immunosuppressive protocols. *Ann Thorac Surg* 1992; 54:846-851.

¹⁵¹ Treede H, Klepetko W, Reichenspurner H, Zuckermann A, Meiser B, Birsan T, et al. Tacrolimus versus cyclosporine after lung transplantation: a prospective, open, randomized two-center trial comparing two different immunosuppressive protocols. *J Heart Lung Transplant*. 2001;20(5):511-7.

¹⁵² Zuckermann A, Reichenspurner H, Birsan T, Treede H, Deviatko E, Reichart B, et al. Cyclosporine A versus tacrolimus in combination with mycophenolate mofetil and steroids as primary immunosuppression after lung transplantation: one-year results of a 2-center prospective randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;125(4):891-900.

¹⁵³ Zuckermann A, Klepetko W, Birsan T, et al. Comparison between mycophenolate mofetil versus azathioprine-based immunosuppressive in clinical lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1999;18:768-774.

¹⁵⁴ Wain J, Wright C, Ryan D, Zorb S, Mathisen D, Ginns L. Induction immunosuppression for lung transplantation with OKT 3. *Ann Thorac Surg* 1999;67:187-93.

¹⁵⁵ Swinnen L, Costanzo-Nordin M, Fisher S, et al. Increased incidence of lymphoproliferative disorder after immunosuppression with the monoclonal antibody OKT3 in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med* 1990;323:1723-1728.

¹⁵⁶ Chatila W, Furukawa S, Gaughan J y col. Respiratory failure after lung transplantation. *Chest* 2003;123(1):165-63.

¹⁵⁷ Jahania MS, Mullett T, Sanchez JA y col. Acute allograft failure in thoracic organ transplantation. *J Card Surg* 2000;15(2):122-8.

¹⁵⁸ Perrot M, Liu M, Waddell TK, Keshavjee S. Ischemia-reperfusion-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 15;167(4):490-511.

-
- ¹⁵⁹ Rocco M, Conti G, Antonelli M, Bufi M, Costa MG, Alampi D, et al. Non-invasive pressure support ventilation in patients with acute respiratory failure after bilateral lung transplantation. *Intensive Care Med.* 2001;27(10):1622-6.
- ¹⁶⁰ Schulman LL, Weinberg A, McGregor C y col. Influence of lung Injury on early postoperative survival after lung transplantation. *Ann Transplant* 2000;5(3):20-5.
- ¹⁶¹ Alvarez A, Lama R, Algar J y col. Predicting mortality after lung transplantation. *Transplant Proc* 2001;33(1-2):1630-1.
- ¹⁶² Ericson P, Linden A, Riise GC. BAL levels of interleukin-18 do not change before or during acute rejection in lungtransplant recipients. *Respir Med.* 2004;98(2):159-63.
- ¹⁶³ Fitton TP, Bethea BT, Borja MC, Yuh DD, Yang SC, Orens JB, et al. Pulmonary resection following lung transplantation. *Ann Thorac Surg.* 2003;76(5):1680-6.
- ¹⁶⁴ Fiser SM, Tribble CG, Long SM y col. Ischemia – Reperfusion injury after lung transplantation increases risk of late bronchiolitis obliterante syndrome. *Ann Thorac Surg* 2002;73(4):1041-7.
- ¹⁶⁵ Thabut G, Vinatier I, Brugiere O, Leseche G, Loirat P, Bisson A, et al. Influence of preservation solution on early graft failure in clinical lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(7):1204-8.
- ¹⁶⁶ Muller C, Bittmann I, Hatz R, Kellner B, Schelling G, Furst H, et al. Improvement of lung preservation from experiment to clinical practice. *Eur Surg Res.* 2002;34(1-2):77-82.
- ¹⁶⁷ Chen F, Nakamura T, Wada H. Development of new organ preservation solutions in Kyoto University. *Yonsei Med J.* 2004 31;45(6):1107-14.

¹⁶⁸ Aziz TM, Pillay TM, Corris PA, Forty J, Hilton CJ, Hasan A, et al. Perfadex for clinical lung procurement: is it an advance? *Ann Thorac Surg* 2003;75(3):990-5.

¹⁶⁹ Ferrer J, Roldan J, Roman A, Bravo C, Monforte V, Pallissa E, et al. Acute and chronic pleural complications in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2003;22(11):1217-25.

¹⁷⁰ Kelly WF, Sanghani S, Barnett SD, Burton N, Nathan S. Significance of early bronchoscopic airway abnormalities after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2003;22(5):583-6.

¹⁷¹ Mulligan MS. Endoscopic management of airway complications after lung transplantation. *Chest Surg Clin N Am* 2001;11(4):907-15.

¹⁷² Saad CP, Ghamande SA, Minai OA, Murthy S, Pettersson G, DeCamp M, The role of self-expandable metallic stents for the treatment of airway complications after lung transplantation. *Transplantation* 2003 15;75(9):1532-8.

¹⁷³ Burns KE, Orons PD, Dauber JH, Grgurich WF, Stitt LW, Raghu S, et al. Endobronchial metallic stent placement for airway complications after lung transplantation: longitudinal results. *Ann Thorac Surg* 2002;74(6):1934-41.

¹⁷⁴ Abid Q, Nkere UU, Hasan A, Gould K, Forty J, Corris P, Hilton CJ, Dark JH. Mediastinitis in heart and lung transplantation: 15 years experience. *Ann Thorac Surg* 2003;75(5):1565-71

¹⁷⁵ Kotloff RM, Ahya VN. Medical complications of lung transplantation. *Eur Respir J* 2004;23(2):334-42.

¹⁷⁶ De Bruyn G, Whelan TP, Mulligan MS, Raghu G, Limaye AP. Invasive pneumococcal infections in adult lung transplant recipients. *Am J Transplant* 2004;4(8):1366-71.

-
- ¹⁷⁷ Alexander BD, Tapson VF. Infectious complications of lung transplantation. *Transpl Infect Dis* 2001;3(3):128-37.
- ¹⁷⁸ Husain S, McCurry K, Dauber J, Singh N, Kusne S. Nocardia infection in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2002;21(3):354-9.
- ¹⁷⁹ Flume P, Egan T, Paradowsky L, Detterbeck F Thompson J, Yankaskas J. Infectious complications of lung transplantation. Impact of cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149(6):1601-7.
- ¹⁸⁰ Khalifah AP, Hachem RR, Chakinala MM, Schechtman KB, Patterson GA, Schuster DP, et al. Respiratory viral infections are a distinct risk for bronchiolitis obliterans syndrome and death. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(2):181-7.
- ¹⁸¹ Bonatti H, Tabarelli W, Ruttman E, Kafka R, Larcher C, Hofer D, et al. Impact of cytomegalovirus match on survival after cardiac and lung transplantation. *Am Surg* 2004;70(8):710-4.
- ¹⁸² Luckraz H, Sharples L, McNeil K, Wreghitt T, Wallwork J. Cytomegalovirus antibody status of donor/recipient does not influence the incidence of bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2003;22(3):287-91.
- ¹⁸³ Bhorade SM, Sandesara C, Garrity ER, Vigneswaran WT, Norwick L, Alkan S, et al. Quantification of cytomegalovirus (CMV) viral load by the hybrid capture assay allows for early detection of CMV disease in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2001;20(9):928-34.
- ¹⁸⁴ Bhorade SM, Lurain NS, Jordan A, Leischner J, Villanueva J, Durazo R, et al. Emergence of ganciclovir-resistant cytomegalovirus in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2002;21(12):1274-82.

¹⁸⁵ Billings JL, Hertz MI, Wendt CH. Community respiratory virus infections following lung transplantation. *Transpl Infect Dis* 2001;3(3):138-48.

¹⁸⁶ Flynn JD, Akers WS, Jones M, Stevkovic N, Waid T, Mullett T, Jahania S. Treatment of respiratory syncytial virus pneumonia in a lung transplant recipient: case report and review of the literature. *Pharmacotherapy* 2004;24(7):932-8

¹⁸⁷ McCurdy LH, Milstone A, Dummer S. Clinical features and outcomes of paramyxoviral infection in lung transplant recipients treated with ribavirin. *J Heart Lung Transplant* 2003;22(7):745-53.

¹⁸⁸ Jacobs F, Knoop C, Brancart F, Gilot P, Melot C, Byl B, et al. Human herpesvirus-6 infection after lung and heart-lung transplantation: a prospective longitudinal study. *Transplantation* 2003;75(12):1996-2001.

¹⁸⁹ Malouf MA, Chhajed PN, Hopkins P, Plit M, Turner J, Glanville AR. Anti-viral prophylaxis reduces the incidence of lymphoproliferative disease in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2002;21(5):547-54.

¹⁹⁰ Billings JL, Hertz MI, Savik K, Wendt CH. Respiratory viruses and chronic rejection in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2002;21(5):559-66.

¹⁹¹ Kubak BM. Fungal infection in lung transplantation. *Transpl Infect Dis* 2002;4(3):24-31.

¹⁹² Ruffini E, Baldi S, Rapellino M, Cavallo A, Parola A, Robbiano F, et al. Fungal infections in lung transplantation. Incidence, risk factors and prognostic significance. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2001;18(2):181-90.

¹⁹³ Symoens F, Bertout S, Piens MA, Burnod J, Renaud F, Nolard N, et al. A longitudinal study of lung transplant recipients infected with

Aspergillus: genetic polymorphism of *A. fumigatus*. *J Heart Lung Transplant* 2001;20(9):970-8.

¹⁹⁴ Singh N, Husain S. Aspergillus infections after lung transplantation: clinical differences in type of transplant and implications for management. *J Heart Lung Transplant*. 2003;22(3):258-66

¹⁹⁵ Husain S, Kwak EJ, Obman A, Wagener MM, Kusne S, Stout JE, et al. Prospective assessment of Platelia Aspergillus galactomannan antigen for the diagnosis of invasive aspergillosis in lung transplant recipients. *Am J Transplant*. 2004;4(5):796-802.

¹⁹⁶ Palmer SM, Drew RH, Whitehouse JD, Tapson VF, Davis RD, McConnell RR, et al. Safety of aerosolized amphotericin B lipid complex in lung transplant recipients. *Transplantation* 2001;72(3):545-8.

¹⁹⁷ Mattner F, Weissbrodt H, Strueber M. Two case reports: fatal *Absidia corymbifera* pulmonary tract infection in the first postoperative phase of a lung transplant patient receiving voriconazole prophylaxis, and transient bronchial *Absidia corymbifera* colonization in a lung transplant patient. *Scand J Infect Dis* 2004;36(4):312-4.

¹⁹⁸ Kramer M, Store C, Lewiston N, Starnes V, Theodore J. Trimetoprim-sulfamethoxazole prophylaxis for pneumocystis carinii infections in heart-lung transplantation-how effective and for how long? *Transplantation* 1992;53:586-9.

¹⁹⁹ Morales P, Torres J, Salavert M, Peman J, Lacruz J, Sole A. Visceral leishmaniasis in lung transplantation. *Transplant Proc*. 2003;35(5):2001-3.

²⁰⁰ Nielsen TD, Bahnson T, Davis RD, Palmer SM. Atrial fibrillation after pulmonary transplant. *Chest*. 2004;126(2):496-500.

²⁰¹ Gandhi S, Bromberg B, Mallory G, et al. Atrial flutter: a newly recognized complication of pediatric lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;112(4):984-91.

²⁰² Haas M, Kletzmayer J, Staudinger T, Bohmig G, Mayer G, Leko-Mohr Z, et al. Hypothyroidism as a cause of tacrolimus intoxication and acute renal failure: a case report. *Wien Klin Wochenschr* 2000;112(21):939-41.

²⁰³ Burns KE, Iacono AT, et al. Pulmonary embolism on postmortem examination: an under-recognized complication in lung-transplant recipients? *Transplantation* 2004;77(5):692-8.

²⁰⁴ Hoekstra HJ, Hawkins K, de Boer WJ, Rottier K, van der Bij W. Gastrointestinal complications in lung transplant survivors that require surgical intervention. *Br J Surg* 2001;88(3):433-8.

²⁰⁵ Maurer JR. The spectrum of colonic complications in a lung transplant population. *Ann Transplant* 2000;5(3):54-7.

²⁰⁶ Gao SZ, Chaparro SV, Perloth M, Montoya JG, Miller JL, DiMiceli S, Hastie T, Oyer PE, Schroeder J. Post-transplantation lymphoproliferative disease in heart and heart-lung transplant recipients: 30-year experience at Stanford University. *J Heart Lung Transplant* 2003;22(5):505-14.

²⁰⁷ Hachem RR, Chakinala MM, Yusen RD, Lynch JP, Aloush AA, Patterson GA. Abdominal-pelvic lymphoproliferative disease after lung transplantation: presentation and outcome. *Transplantation* 2004;77(3):431-7.

²⁰⁸ Paya C, Fung J, Nalesnik M, Kieff E, Green M, Gores G, et al. Epstein Baar virus-induces posttrasplant disorders. ASTS/ASTP EBV/PTLD Task Force and the Clinical Mayo Organized International Meeting. *Transplantation* 1999;68:1517-25.

-
- ²⁰⁹ Anyanwu AC, Townsend ER, Banner NR, Burke M, Khaghani A, Yacoub MH. Primary lung carcinoma after heart or lung transplantation: management and outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;124(6):1190-7.
- ²¹⁰ De Soyza AG, Dark JH, Parums DV, Curtis A, Corris PA. Donor-acquired small cell lung cancer following pulmonary transplantation. *Chest* 2001;120(3):1030-1.
- ²¹¹ Brugiere O, Pessione F, Thabut G, Mal H, Jebrak G, Leseche G, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome after single-lung transplantation: impact of time to onset on functional pattern and survival. *Chest* 2002;121(6):1883-9.
- ²¹² Sharples LD, McNeil K, Stewart S, Wallwork J. Risk factors for bronchiolitis obliterans: a systematic review of recent publications. *J Heart Lung Transplant* 2002;21(2):271-81.
- ²¹³ Haider Y, Yonan N, Mogulkoc N, Carroll KB, Egan JJ. Bronchiolitis obliterans syndrome in a single lung transplant recipients--patients with emphysema versus patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Heart Lung Transplant* 2002;21(3):327-33.
- ²¹⁴ Iacono AT, Corcoran TE, Griffith BP, Grgurich WF, Smith DA, Zeevi A, et al. Aerosol cyclosporin therapy in lung transplant recipients with bronchiolitis obliterans. *Eur Respir J* 2004;23(3):384-90.
- ²¹⁵ Verleden GM, Dupont LJ. Azithromycin therapy for patients with bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Transplantation* 2004;77(9):1465-7.
- ²¹⁶ Gerahardt S, McDyer J, Girgis R, Conte J, Yang S, Orens J. Maintenance azithromycin therapy for bronchiolitis obliterante Síndrome: Result of pilot study. *Am J Respir Care Med* 2003;168:121-5.

²¹⁷ Pakhale S, Hadjiliadis D, Howel D, Palmer S, Gutierrez C, Waddell T, et al. Upper Lobe fibrosis: A Nobel Manifestation of Chronic Allograft Dysfunction in Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005;1-9.

²¹⁸ Morton J, Aboyou C, Malouf M, Glanville A. Cyclosporine C2 monitoring improve renal dysfunction after lung Transplantation. *J Herat and Lung Transplant* 2004;23:1025-9.

²¹⁹ Silverborn M, Ambring A, Nilsson F, Fribger P, Jeppsson A. Increased Arterial Stiffnes in Cyclosporine-treated lung trans recipient early after transplantation. *Clin Transplant* 2004;18(4):473-9.

²²⁰ Trulock E, Eduards L, Taylor D, Boucek M, Keck E, Hertz M. The Registry of the International Society for Herat and Lung Transplantation: Twenty first Oficial Adult Lung and Herat-Lung Transplant Report- 2004. *J Heart and lung Transplant* 2004;23(7):804-15.

²²¹ Calvo J, Padilla A, Garcia-Zarza A, Blasco E, Pastor J, Paris F y col. Trasplante pulmonar en situación de urgencia. *Arch bronconeumol* 2003;39(3):111-14.

²²² Pereszlenyi A, Lang G, Steltzer, H y col. Bilateral lung transplantation with intra and potoperatively prolonged ECMO support in patient with pulmonary Hypertension. *Eur J cardithorac Surg* 2002(21):858-63.

²²³ Datos diponibles en: <http://www.ISHLT.org/registries/Quarterly>

²²⁴ Favaloro R, Bertolotti A, Gomez C, Klein F, Abud J, Caneva J, y col. Lung Transplant at the Favaloro Fundation: A 13 Years Experince. *Transplantation Proc* 2004;36:1689-91.

²²⁵ Brugiere O, Thabut G, Castier Y, Mal H, Dauriat G, Marceau A, et al. Lung Retransplantation for Bronchiolitis Obyterans Síndrome. Long-term Follow-up in a series of 15 Recipient. *Chest* 2003;123:1832-37.

-
- ²²⁶ Novick R, Stitt L, Andreassain B, Duchatelle J, Klepetko W, Frost A, Patterson G. Pulmonary retransplantation: does the indication for operation influence postoperative lung function? *J Torca Cardiovasc Surg* 1996;112(6):1504-13.
- ²²⁷ Novick RJ, Stitt L, al-Kattan K, Klepekto W, Schafers H, Duchatelle J, et al. Pulmonary Retrasplantation: Predictor of graft function and sourvival in 230 patients. Pulmonary Retransplant Registry. *Ann Thorac Surg* 1998;65(1):227-34
- ²²⁸ Raj R, Frost A, et al. Lung Retransplantation after postttransplantation lynfophroliterative disorder (PTLD): a single-center an review of literature of PTLD in lung transplant recipient. *J Herat Lung Transplant* 2005;24(6):671-9.
- ²²⁹ Frost AE. Donor criteria and evaluation. *Clin Chest Med* 1997;18:231-37.
- ²³⁰ Oto T, Griffiths A, Levvey B, Pilcher DV, Withford, H, Kotsimbos T, Ravinob M y col A donor History of smoking affects early bud not late outcomes lung transplantation. *Transplantation* 2004;78:599-606.
- ²³¹ Waddel T, De Perrot M, Pierre A, Keshvjee S, Edwards. Impact of donor on sourvival after Ling transplantaion *J Heart and lung Transplant* 2003;22(S1):114.
- ²³² Mio T, Romberg D, Thompson A, y col . Cigarette smoking induces interleukin-8 release from human bronchial epithelial cell. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155:1770-76
- ²³³ Jones J, Minty B, Lawler P. Increased alveolar epithelial permeability in cigarette smoker. *Lancet* 1980;1:66-68.

²³⁴ Fisher A, Donnelly S, Hiran N et al. Elevated level of interleukin-8 in donor lung is associated with early graft failure after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:259-265.

²³⁵ Shumway S, Hertz M, Bolman R. Liberalization of donor criteria in Lung and Heart transplantation. *Ann Thorac Surg* 1994;103:1015-7.

²³⁶ McCowan M, Hall T, Badcock W, Solinger L, Hall K, Jablons D. Changes in radiographic abnormalities in organ donors: Associations with Lung Transplantation. *J Heart and Lung Transplant* 2005;24:323-30.

²³⁷ Cuilli F, Tamm M, Dennis C. Donors transmitted bacterial infections after lung transplantation. *Transplant Proc* 1993;25:1155.

²³⁸ Harjula A, Baldwin J, Starnes V, et al. Proper Donor selection for Heart lung transplantation. The Stanford experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987;29:805-15.

²³⁹ Griffith B, Zennati M, The pulmonary donor. *Clin Chest Med* 1990;11:217-26.

²⁴⁰ Stewart S, Cuilli F, Wells F, et al. Pathology of unused donor lung. *Transplant Proc* 1993;25:1167-8.

²⁴¹ Hosenpud J, Bennett L, Keck B, Boucek M, Novick R. The Registry of International Society of Heart and Lung Transplantation: eighteen official reports-2001. *J Heart Lung Transplant* 2001;20:805-15.

²⁴² Zenati M, Dowling RD, Dummer JS, Paradis IL, Arena VC, Armitage JM, Kormos RL, Hardesty RL, Griffith BP. Influence of the donor lung on development of early infections in lung transplant recipients. *J Heart Transplant*. 1990;9(5):502-8

²⁴³ Weill D, Dey GC, Hicks RA, Young KR Jr, Zorn GL Jr, Kirklin JK, Early L, McGiffin DC. A positive donor gram stain does not predict outcome

following lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2002;21(5):555-8.

²⁴⁴ Colquhoun I, Kirk A, Au J, Conacher I, Corris P, Hilton C, y col. Single flush perfusion with modified Euro-Collins Solution: Experience in Clinical lung preservation. *J Herat Lung Transplant* 1992;11:S209-S14.

²⁴⁵ Watanabe A, Kawaharada N, Kusahima K, Komatsu S, Takahashi H. Contralateral Lung injury associated with single lung ischemia-reperfusion injury. *Ann Thorac Surg* 1996;62:1644-9.

²⁴⁶ Games P, Cordoba M, Millan I, Madrigal L, Alfageme F, Alvarez R, y col. Mejoras en la Preservación pulmonar. Tres años de experiencia con una solución de dextrano bajo en potasio. *Arch Bronconeumol*. 2005;41(1):16-9.

²⁴⁷ Struber M, Hohlfeld JM, Fraund S, King P, Warnecke G, Haverich A. Low potassium dextran solution ameliorates reperfusion injury of de lung and protect surfactant function. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;121:594-6.

²⁴⁸ Maccerini M, Keshavjee S, Slutsky A, Patterson G, Edelson J. The effect of low-potassium dextran versus Euro-Collins solution for presevation of isolated type II pneumocytes. *Trasplantation* 1991;52:6216.

²⁴⁹ Nath D, Walter A, Johnson A, Radosevich D, Prekker M, Herrington C. Does Perfadex Affect Outcomes in Clinical Lung Transplantation? . *J Heart Lung Transplant* 2005;24:2243-8.

²⁵⁰ Hosenpud J, Bennett L, Keck B, Edward E, Novick R. Effect of diagnosis on survival benefit of lung transplantation for end-sage lung disease. *Lancet* 1998;351:24-27.

²⁵¹ Speich R, Nicod L, Aubert J, Spiliopoulos A, Wellinger J, Weder W, et al. Ten years of lung transplantation in Switzerland: Results of the Swiss Lung Transplant Registry. *Swiss Med Wkly* 2004;134:18-23.

²⁵² Burton CH, Milman N, Carlsen J, Arendrup H, Eliassen K, Andersen C, et al. The Copenhagen National Lung Transplant Group: Survival after Single lung, double lung and Heart-Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005;3(001):1-14.

²⁵³ Thabut G, Vinatier I, Mal H, et al. Primary graft failure following lung transplantation. *Chest* 2002;121:317-20.

²⁵⁴ Calanas A, Cervero C, Muñoz E, Lama R, Font P, Molina M, Santos F. Prevalence of malnutrition among candidates for lung transplantation. *Nutr Hosp*. 2002;17:197-203.

²⁵⁵ Perry M, The Maintenance of treatment effect in the long term management of obesity. *Clin Psicol. Sci Pract* 1998;5:526-43.

²⁵⁶ Ray C, Sue D, Bray J, et al. Obesity and pulmonary function. *Am Rev Respir Dis* 1983;128:501-6.

²⁵⁷ L. Beckman. A Contribution to the Physical Anthropology and Population Genetics. 2000 Revisado el 07/22/2001; 04/10/2002 y 05/22/2004. Disponible en [Hhttp://www.bloodbook.com/world-abo.html](http://www.bloodbook.com/world-abo.html).

²⁵⁸ Charman S, Sharples L, Wallwork J, et al. Assessment of survival benefit after lung transplantation by patient diagnosis. *J Heart Lung Transplant* 2002;21:226-32.

²⁵⁹ Lardinois D, Banysch M, Korom S, Hilliger S, Rousson V, Boheler A, et al. Extend donor lung: eleven years experience in a consecutive serie. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27:762-767.

-
- ²⁶⁰ De Pablo A, Lopez S, Ussetti M, Carreño R, Laporta C, Lopez Garcia-Gallo C y col. Trasplante pulmonar en enfermedades supurativas. Arch Bronconeumol 2005;41(5):255-9.
- ²⁶¹ Khan S, Salloum J, O Donovan P, et al. Acute pulmonary edema after lung transplantation: the pulmonary reimplantation response. Chest 1999;116:187-94.
- ²⁶² Christie J, Kotloff M, Pochettino A, Arcasoy M, Rosengard M, Landis R., et al Clinical risk factor for primary Graft Failure Following Lung Transplantation. Chest 2003;124:1232-1241.
- ²⁶³ King R, Binns O, Rodríguez F, et al. Reperfusion injury significantly impact clinical outcomes after lung transplantation. Ann Thorac Surg 2000;69:1681-85.
- ²⁶⁴ Boujoukos A, Martich G, Vega J, et al. Reperfusion injury in single lung transplant recipient with pulmonary hipertensión and enphisema. J Heart Lung Transplant 1997;16:439-448.
- ²⁶⁵ Haverich A. Experience with Lung Transplantation. Ann Thorac Surg 1999;67:305-12.
- ²⁶⁶ Cassivi S, Meyers B, Battafarano R, Guthrie T, Trulock E Lynch J, et al Thirteen year experince in lung transplantation for enphisema. Ann Torca Surg 2002;74:1663-70.
- ²⁶⁷ Aeba R, Griffith B, Kormos R, Armitage J, Gasior T, Fuhrman C, et al. Effect of cardiopulmonary By pass on early graft dysfunction in clinical lung Transplantation. Ann Thorac Surg 1994;57:715-22.
- ²⁶⁸ Ceriana P, Klersy C, Veronesi R, Braschi A, D'Armini A, Vigano M. Influence of underlying lung disease on early postoperative course after single lung transplantation. 2002;43:715-22.