
UNIVERSIDAD DE VALENCIA
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina

Programa de doctorado: 3139 medicina



**TRASPLANTE PULMONAR: DONACIÓN EN ASISTOLIA CONTROLADA Y EN MUERTE
ENCEFÁLICA. SUPERVIVENCIA PRECOZ Y AL AÑO**

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

ANA ISABEL TUR ALONSO

Dirigida por:

DRA. PILAR ARGENTE NAVARRO
DR. JUAN BAUTISTA GALÁN TORRES
DRA. M. AZUCENA PAJARES MONCHO

JUNIO 2024

INFORME DIRECTORES/AS Y TUTOR/A PARA DEPÓSITO DE TESIS

Director (es) / Codirector (es):

- 1.- Apellidos y nombre: PILAR ARGENTE NAVARRO N.I.F. 52720572H Departamento/Instituto: CONSELLERIA DE SANITAT Centro: HOSPITAL UNIVERSITARIO Y POLITÉCNICO LA FE. VALENCIA
- 2.- Apellidos y nombre: JUAN BAUTISTA GALAN TORRES N.I.F. 19877732M Departamento/Instituto: CONSELLERIA DE SANITAT Centro: HOSPITAL UNIVERSITARIO Y POLITÉCNICO LA FE. VALENCIA
- 3.- Apellidos y nombre: AZUCENA PAJARES MONCHO N.I.F. 29160279M, Departamento/Instituto: CONSELLERIA DE SANITAT Centro: HOSPITAL UNIVERSITARIO Y POLITÉCNICO LA FE. VALENCIA

Tutor o tutora (si procede)

Apellidos y nombre: PILAR ARGENTE NAVARRO N.I.F. 52720572H, Departamento/Instituto: CONSELLERIA DE SANITAT Centro: HOSPITAL UNIVERSITARIO Y POLITÉCNICO LA FE. VALENCIA

Directores/as y tutor/a, respectivamente, de la tesis doctoral: "TRASPLANTE PULMONAR: DONACIÓN EN ASISTOLIA CONTROLADA Y EN MUERTE ENCEFÁLICA, SUPERVIVENCIA PRECOZ Y AL AÑO"

de D/Dña. ANA ISABEL TUR ALONSO,

estudiante del Programa de Doctorado **3139 Medicina** (RD99/2011) en Medicina de la Universitat de València, emiten informe FAVORABLE (*favorable/desfavorable*) para la realización del depósito y la defensa de la tesis doctoral.

Fecha: 6 DE JUNIO DE 2024

Fdo.: Pilar Argente Navarro

MARIA
PILAR
ARGENTE
NAVARRO

Firmado
digitalmente por
MARIA PILAR
ARGENTE NAVARRO
Fecha: 2024.06.12
12:15:25 +02'00'

Director/a
Tutor/a

Fdo.: Juan B. Galán Torres.

Juan Galán Torres

Director/a

Fdo.: Azucena pajares Moncho.

MARIA
AZUCENA
PAJARES
MONCHO

Firmado
digitalmente por
MARIA AZUCENA
PAJARES MONCHO
Fecha: 2024.06.11
12:17:22 +02'00'

Director/a

A mis hijas: Rebeca y Claudia, el motor de mi vida, por el tiempo robado.

Mi agradecimiento a:

Juan Galán, por creer en mi y ser el alma de este proyecto.

Pilar Argente y Azucena Pajares, mis directoras de tesis, por sus valiosas aportaciones en este proyecto y su inestimable apoyo.

Patricia Sebastián, por su excelente gestión de los datos y su infinita paciencia.

A mi familia, por su apoyo incondicional siempre.

ÍNDICE

1	INTRODUCCIÓN	23
1.1	CONSIDERACIONES HISTÓRICAS	25
1.2	ACTIVIDAD DE DONACIÓN Y TRASPLANTE PULMONAR	26
1.3	CANDIDATOS PARA TRASPLANTE PULMONAR	29
1.3.1	<i>Selección y valoración de receptores. Lista de espera</i>	29
1.3.2	<i>Indicaciones de trasplante pulmonar</i>	31
1.4	PROCESO DE DONACIÓN	37
1.4.1	<i>Donación en muerte encefálica</i>	38
1.4.2	<i>Donación en asistolia controlada</i>	39
1.5	TIPOS DE TRASPLANTES	41
1.6	MÉTODOS DE PRESERVACION Y EXTRACCIÓN DEL INJERTO PULMONAR	43
1.6.1	<i>Técnica de preservación del injerto en la donación en muerte encefálica</i>	46
1.6.2	<i>Técnica de preservación del injerto en la donación asistolia controlada.</i>	47
1.7	CUIDADOS PERIOPERATORIOS: MANEJO ANESTÉSICO Y CUIDADOS CRÍTICOS	49
1.8	COMPLICACIONES DEL TRASPLANTE PULMONAR	50
1.8.1	<i>Disfunción primaria del injerto (DPI)</i>	51
1.8.2	<i>Rechazo agudo</i>	56
1.8.3	<i>Disfunción crónica del injerto pulmonar</i>	59
2	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	67
2.1	HIPÓTESIS	69
2.2	OBJETIVOS	69
3	METODOLOGÍA	71
3.1	DISEÑO DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN	73
3.2	RECOLECCIÓN Y PROTECCIÓN DE DATOS	74
3.3	DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES DE ESTUDIO	74
3.3.1	<i>Variables de los donantes</i>	76
3.3.2	<i>Variables de los receptores</i>	76
3.3.3	<i>Variables del trasplante</i>	78
3.3.4	<i>Variables perioperatorias durante su estancia en cuidados críticos quirúrgicos</i>	79
3.3.5	<i>Variables postoperatorias durante su estancia hospitalaria</i>	79
3.3.6	<i>Variables de seguimiento a largo plazo</i>	81
3.3.7	<i>Variables relacionadas con la mortalidad</i>	83
3.3.8	<i>Análisis estadístico de las variables definidas</i>	83
4	RESULTADOS	85
4.1	VARIABLES PREOPERATORIAS E INTRAOPERATORIAS	87
4.1.1	<i>Variables de los donantes</i>	87
4.1.2	<i>Variables de los receptores</i>	89
4.1.3	<i>Variables perioperatorias del trasplante</i>	94
4.2	VARIABLES POSTOPERATORIAS HOSPITALARIAS A LOS 30 DÍAS	98
4.2.1	<i>Disfunción primaria del injerto (DPI)</i>	101
4.2.2	<i>Rechazo agudo</i>	104
4.2.3	<i>Otras variables hospitalarias.</i>	106
4.3	ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA	119
5	DISCUSIÓN	129

5.1	CARACTERÍSTICAS DE LOS DONANTES	132
5.2	CARACTERÍSTICAS DE LOS RECEPTORES	133
5.3	CARACTERÍSTICAS DEL TRASPLANTE	135
5.3.1	<i>Perioperatorio</i>	137
5.4	MORTALIDAD	171
5.4.1	<i>Mortalidad global</i>	171
5.4.2	<i>Análisis de supervivencia</i>	172
5.4.3	<i>Limitaciones y líneas de futuro</i>	174
6	CONCLUSIONES	183
7	REFERENCIAS	187

ABREVIATURAS

ATSV	Adecuación del tratamiento de soporte vital
ACV	Accidente cerebrovascular
BAL	Lavado broncoalveolar
BCRIHH	Bloqueo completo de rama izquierda del haz de His
BOS	Bronquiolitis Obliterante
CLAD	Disfunción crónica del injerto pulmonar.
CMV	Citomegalovirus
CVF	Capacidad vital forzada
DAC	Donación en asistolia controlada
DANC	Donación en Asistolia No Controlada
DM	Diabetes Mellitus
DME	Donación en muerte encefálica
DL	Dislipemia
DPI	Disfunción primaria del Injerto
DRNE	Donante de riesgo no estándar
DSA	Anticuerpos específicos del donante
ECMO	Sistema de Oxigenación de Membrana Extracorpórea
NECMO	Membrana de Oxigenación Extracorpórea Normotérmica
ECMO-VA	ECMO veno-arterial
ECMO-VV	ECMO veno-venoso
ELA	Esclerosis lateral amiotrófica
ELSO	Organización de soporte vital extracorpóreo (<i>extracorporeal life support organization</i>)
EPID	Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa
EPOC	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
ETE	Ecografía Transesofágica
EU	Solución de Eurocollins
EVL	Perfusión pulmonar ex vivo
FE	Fracción de eyección
FPI	Fibrosis pulmonar idiopática
FQ	Fibrosis Quística
FVC	Capacidad Vital Forzada (<i>"Restrictive allograft Syndrome"</i>)
HGG	Hipogammaglobulinemia
HLA	Antígeno leucocitario humano
H ₂ O	Agua
HTA	Hipertensión Arterial
HTP	Hipertensión pulmonar
HTPI	Hipertensión Pulmonar Idiopática
IB	Infecciones bacterianas
ICN	Inhibidores de calcineurina
IFI	Infección fúngica invasiva

IMC	Índice Masa corporal
iNO	Óxido nítrico inhalado
IL2	Interleuquina 2
IgA	Inmunoglobulina A
IgG	Inmunoglobulina B
ISHLT	Sociedad Internacional para el Trasplante de Corazón y Pulmón
M III	Maastricht III
MDRO	Organismos multirresistentes
mTOR	Mammalian Target of Rapamycin
NHLBI	National Heart, Lung and Blood Institute
NII	Neumonía intersticial idiopática
NINE	Neumonía Intersticial No Específica
NYHA	New York Heart Association
LAM	Linfangioleiomiomatosis
LAS	Lung Allocation Score (<i>Puntuación de Asignación Pulmonar</i>)
ONT	Organización Nacional de Trasplantes
PAM	Prestación de Ayuda a Morir
PAPm.	Presión Arteria Pulmonar media
PAPO	Presión Arterial Pulmonar de oclusión
PCR	Parada Cardiorrespiratoria
PEEP	Positive end-expiratory pressure
Pg	Prostaglandina
PgE ₁	Alprostadil
PaO ₂ /FiO ₂	Fracción entre presión parcial de oxígeno arterial y la fracción de oxígeno inspirado
pmp	Por millón de población
PpO ₂	Presión parcial de oxígeno en sangre arterial
QNAT	Amplificación de ácidos Nucleicos (<i>Nucleic Acid Test</i>)
RA	Rechazo Agudo
RAS	Síndrome del injerto restrictivo " <i>Restrictive allograft Syndrome</i> "
RCA	Rechazo celular agudo
RD	Real Decreto
RMA	Rechazo mediado por anticuerpos
RM-DF	Receptor masculino/donante femenino
RTP	Receptores de trasplante pulmonar
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus
SDRA	Síndrome de Distrés respiratorio del adulto
SEMICyU	Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias
TCE	Traumatismo craneoencefálico
TEP	Tromboembolismo pulmonar
Th1	Linfocitos helper 1
THAM	Tris-hidroximetil aminometano
TMP-SMX	Sulfametoxazol/trimetoprim
TLC	Capacidad Pulmonar Total " <i>Total Lung capacity</i> "
TOS	Trasplante de órgano sólido
TP	Trasplante pulmonar

TVE	Tromboembolismo venoso
TVP	Trombosis venosa profunda
UNOS	United Network for Organ Sharing
UW	Universidad de Wisconsin
VATS	Video-assisted Thoracic Surgery
VEB	Virus Epstein Bar
VHS	Virus herpes Simple
VVZ	Virus varicella zoster

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

ÍNDICE DE TABLAS

- Tabla 1. Clasificación de la enfermedad intersticial difusa (EPID).
- Tabla 2. Clasificación modificada de Maastricht (Madrid 2011).
- Tabla 3. Complicaciones médicas más frecuentes después del trasplante pulmonar.
- Tabla 4. Factores de riesgo relacionados con la disfunción primaria del injerto.
- Tabla 5. Definición de disfunción primaria del injerto.
- Tabla 6. Estadiaje disfunción crónica del injerto.
- Tabla 7. Fenotipos básicos en la disfunción crónica del injerto .
- Tabla 8. Variables demográficas de los donantes.
- Tabla 9. Causas de muerte de los donantes.
- Tabla 10. Patologías concomitantes de los donantes.
- Tabla 11. Grupo sanguíneo de los donantes.
- Tabla 12. Variables demográficas de los receptores.
- Tabla 13. Indicaciones de trasplante pulmonar.
- Tabla 14. Patologías concomitantes de los receptores.
- Tabla 15. Colonización de los receptores.
- Tabla 16. Grado de hipertensión pulmonar.
- Tabla 17. Grupo sanguíneo de los receptores.
- Tabla 18. Grado de CMV mismatch de los receptores.
- Tabla 19. Relación entre el grado de CMV mismatch y la infección por CMV.
- Tabla 20. Relación entre los pacientes infectados y la supervivencia a 30 días.
- Tabla 21. Relación entre los pacientes infectados y la supervivencia al año.
- Tabla 22. Tipos de trasplante.
- Tabla 23. Causas implantación ECMO.
- Tabla 24. Tiempo de isquemia del injerto.
- Tabla 25. Titulación de catecolaminas en el postoperatorio.
- Tabla 26. Complicaciones en el postoperatorio del trasplante pulmonar según el tipo de donación a los 30 días.
- Tabla 27. Complicaciones en el postoperatorio del trasplante pulmonar según el tipo de donación al año de seguimiento.
- Tabla 28. Grados de disfunción primaria del injerto.
- Tabla 29. Análisis univariante de los factores pronósticos de la disfunción primaria del injerto en la donación Maastricht III.
- Tabla 30. Análisis univariante de los factores pronósticos de la disfunción primaria del injerto en la donación en muerte encefálica.

-
- Tabla 31. Análisis multivariante de los factores pronósticos de la disfunción primaria del injerto en la donación en muerte encefálica.
- Tabla 32. Tipos de rechazo tras trasplante pulmonar.
- Tabla 33. Análisis univariante de los factores pronósticos del rechazo agudo en la donación Maastricht III.
- Tabla 34. Análisis univariante de los factores pronósticos del rechazo agudo en la donación en muerte encefálica.
- Tabla 35. Infecciones pulmonares a los 30 días.
- Tabla 36. Infecciones pulmonares al año de seguimiento.
- Tabla 37. Tipos de infección bacteriana durante el seguimiento a 1 año.
- Tabla 38. Infección por pseudomona a los 30 días.
- Tabla 39. Infección por pseudomona durante el año de seguimiento.
- Tabla 40. Infecciones víricas durante el seguimiento a 1 año.
- Tabla 41. Infecciones fúngicas al año de seguimiento.
- Tabla 42. Complicaciones de la anastomosis según el tipo de donación a los 30 días.
- Tabla 43. Complicaciones de la anastomosis según el tipo de donación al año de seguimiento.
- Tabla 44. Causas de reintervención quirúrgica.
- Tabla 45. Complicaciones torácicas a los 30 días según el tipo de donación.
- Tabla 46. Complicaciones cardiovasculares a los 30 días según el tipo de donación.
- Tabla 47. Complicaciones cardiovasculares durante el año de seguimiento.
- Tabla 48. Complicaciones tromboembólicas a los 30 días según el tipo de donación.
- Tabla 49. Complicaciones tromboembólicas durante el año de seguimiento.
- Tabla 50. Complicaciones metabólicas según a los 30 días el tipo de donación.
- Tabla 51. Complicaciones metabólicas durante el año de seguimiento.
- Tabla 52. Complicaciones digestivas según a los 30 días el tipo de donación.
- Tabla 53. Complicaciones digestivas durante el año de seguimiento.
- Tabla 54. Complicaciones neurológicas según a los 30 días el tipo de donación.
- Tabla 55. Complicaciones neurológicas durante el año de seguimiento.
- Tabla 56. Complicaciones hematológicas según a los 30 días el tipo de donación.
- Tabla 57. Complicaciones hematológicas al año de seguimiento.
- Tabla 58. Incidencia de insuficiencia renal a los 30 días según el tipo de donación
- Tabla 59. Efectos secundarios a fármacos.
- Tabla 60. Otras complicaciones no relacionadas con el aloinjerto a los 30 días según el tipo de donación.
- Tabla 61. Otras complicaciones según el tipo de donación durante el año.
- Tabla 62. Tipos de disfunción crónica del injerto.
- Tabla 63. Tipos de neoplasias durante el año de seguimiento.
- Tabla 64. Motivos de reingreso en la Unidad de Cuidados Críticos
- Tabla 65. Causas de muerte. .
- Tabla 66. Mortalidad global

-
- Tabla 67. Probabilidad de supervivencia en relación con el tiempo .(meses) en trasplantes pulmonares con donantes Maastricht III.
- Tabla 68. Probabilidad de supervivencia en relación con el tiempo (meses) en trasplantes pulmonares con donantes en muerte encefálica.
- Tabla 69. Análisis univariante de los factores pronósticos de supervivencia en los trasplantes pulmonares con donación Maastricht III.
- Tabla 70. Análisis univariante de los factores pronósticos de supervivencia en los trasplantes pulmonares con donación en muerte encefálica.
- Tabla 71. Análisis multivariante de los factores pronósticos de supervivencia en los trasplantes pulmonares con donación en muerte encefálica.
- Tabla 72. Supervivencia según la patología del receptor a los 30 días.
- Tabla 73. Supervivencia según la patología del receptor al año.
- Tabla 74. Supervivencia según la edad del receptor a los 30 días.
- Tabla 75. Supervivencia según la edad del receptor al año.
- Tabla 76. Supervivencia según el sexo del receptor a los 30 días.
- Tabla 77. Supervivencia según el sexo del receptor al año.
- Tabla 78. Supervivencia según el tipo de trasplante a los 30 días.
- Tabla 79. Supervivencia según el tipo de trasplante al año.

ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1. Número total y tasa anual (pmp) de donantes de órganos según el tipo de donante. España 2001-2022.
- Figura 2. Evolución indicaciones de trasplante pulmonar en los pacientes trasplantados. España 2012- 2021.
- Figura 3. Procedimientos trasplante pulmonar realizados en España según el tipo de trasplante. España 2010-2021.
- Figura 4. Descripción gráfica de los tiempos en el proceso de donación en asistolia controlada.
- Figura 5. Probabilidad de supervivencia de los trasplantes pulmonares con donación en Maastricht III.
- Figura 6. Probabilidad de supervivencia de los trasplantes pulmonares con donación en muerte encefálica.
- Figura 7. Supervivencia de los trasplantes pulmonares según el tipo de donación.

1 INTRODUCCIÓN

1.1 Consideraciones históricas

El primer trasplante pulmonar en clínica humana se llevó a cabo en el año 1963 en la Mississippi Medical Center por Hardy et al. Fue un trasplante pulmonar unilateral izquierdo. El receptor, un reo condenado a muerte, padecía una insuficiencia renal, y además se encontraba en la etapa final de enfisema pulmonar con cáncer de pulmón, en el hilio izquierdo. El receptor recibió la proposición de ser el primer candidato a un trasplante pulmonar, si aceptaba, su pena de prisión sería conmutada por el gobernador del Estado ya que, según el mismo, con este hecho contribuía a una causa por la humanidad. El paciente estuvo vivo 18 días tras el trasplante, pero finalmente falleció como consecuencia de la agudización de la insuficiencia renal.

Los problemas técnicos quirúrgicos y los regímenes inadecuados de conservación e inmunosupresión impidieron la aceptación generalizada de este procedimiento hasta mediados de la década de 1980.

Fue el grupo de Toronto, encabezado por Cooper, quien hizo en 1983 el primer trasplante unipulmonar con éxito, y en 1988 (1) realizó en 6 pacientes un trasplante en bloque de ambos pulmones sin víscera cardíaca, es decir, con la preservación cardíaca del receptor, y la conexión del bloque donante mediante una única sutura traqueal y arterial, anastomosando el parche parietal del atrio del donante, portador de las 4 venas pulmonares, a la cavidad auricular izquierda del receptor.

Por último, se propuso el trasplante secuencial bilateral en un solo acto operatorio. En 1990, Pasque et al. presentaron los 3 primeros pacientes operados con esta técnica, y al año siguiente el mismo grupo de St. Louis comunicó otros 24 casos (2).

El primer trasplante pulmonar aislado en España se realizó en 1990, en el Hospital Gregorio Marañón de Madrid (3). En 1992, se realizó en el Hospital La Fe, el primer trasplante de corazón-pulmón y, en 1993 se realizó el primer trasplante pulmonar secuencial (3); desde entonces hasta diciembre del 2023 se han efectuado en el Hospital Universitario la Fe de Valencia 1057 trasplantes pulmonares. Actualmente, existen 8 Unidades de trasplante pulmonar en España: H.U. Vall D’Hebrón (inició su actividad en 1990), H.U. Puerta de Hierro (1991), C.H.U. A Coruña (1999), H.U. Marqués de Valdecilla (1997), H.U. Doce de Octubre (2008), H.U. Reina Sofía (1993), H.U. La Paz (solo realiza trasplante pediátrico), y H.U.I.P La Fe (1993) (también trasplante pulmonar pediátrico).

1.2 Actividad de donación y trasplante pulmonar

El trasplante de pulmón se considera como una opción de tratamiento eficaz para aquellos pacientes con enfermedades pulmonares en estadio final, que han agotado todas las posibilidades de recursos terapéuticos disponibles, ya que mejora sus tasas de supervivencia a corto y largo plazo, así como su calidad de vida. De acuerdo con el Registro de Trasplantes de la Sociedad Internacional para el Trasplante de Corazón y Pulmón (ISHLT), el número de procedimientos se ha incrementado, aún con las limitaciones en los pulmones de donantes disponibles y adecuados. La mediana de supervivencia después del trasplante pulmonar ha mejorado sustancialmente a 6,7 años debido a los avances tecnológicos y a la experiencia de los profesionales (4).

España ha desarrollado una gran actividad en donación y trasplante, basada fundamentalmente en la donación de personas fallecidas en muerte encefálica. En líneas generales, España es líder mundial en la actividad de donación en paciente fallecido. Según el último informe 2023 de la Organización nacional de Trasplantes (ONT) (5), en España hubo un total de 2145 donantes con una tasa anual de 48.9 pmp de donantes de órganos. De estos 1095 fueron donantes en muerte encefálica (27 pmp) y 1050 en asistolia (21.9 pmp). En cuanto al trasplante pulmonar, se realizaron en España 479 trasplantes (405

bipulmonares, 73 unipulmonares y un combinado); 195 del total de los trasplantes procedían de donantes en asistolia (6).

El incremento progresivo en la actividad de trasplante pulmonar ha sido posible gracias al mayor número de donantes (con la irrupción de la donación en asistolia controlada), a la ampliación de criterios de donación pulmonar y a mejores estrategias de cuidado de estos órganos durante el mantenimiento del donante. En la actividad nacional registrada en el año 2023, la donación en asistolia ha supuesto el 40,7% de las donaciones pulmonares y el 48,9 % de del total de las donaciones (5,6). En el Hospital Universitario y Politécnico La Fe, en concreto, de los 74 trasplantes pulmonares que se realizaron en el 2023, 39 procedían de donantes en asistolia.

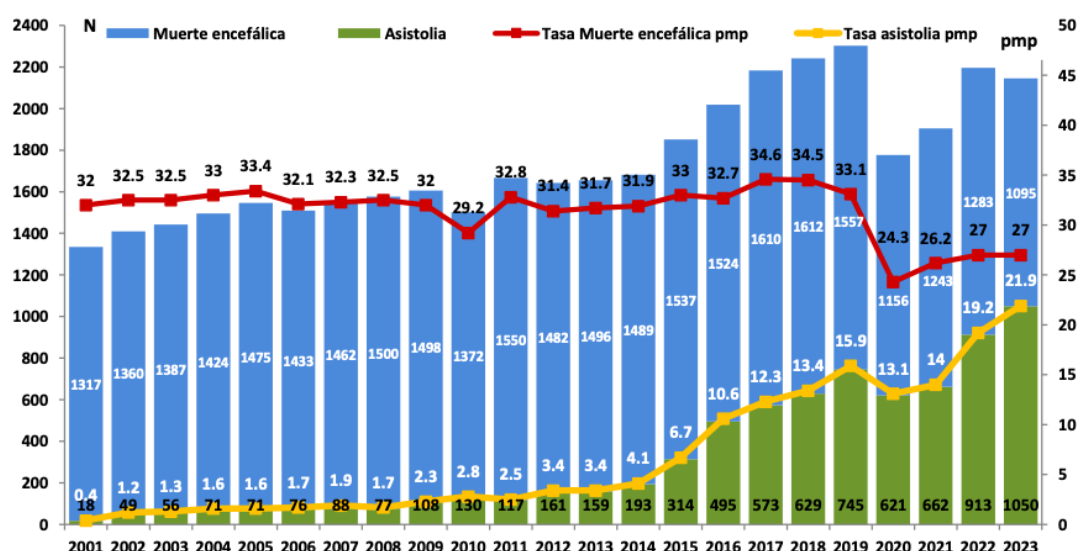


Figura 1. Número total y tasa anual (por millón de población, pmp) de donantes de órganos según el tipo de donante. España 2001-2023. Fuente: Informe de Actividad de Donación y Trasplante 2023, ONT.

Otro factor relacionado con el mayor número de donantes es la aceptación de los donantes de riesgo no estándar (DRNE). Se consideran DRNE aquellos donantes con una condición de riesgo adicional, conocida antes de efectuar el trasplante (antecedente tumoral o infeccioso, el consumo de algún tóxico o una enfermedad rara). El seguimiento de los

receptores de trasplantes pulmonares de este tipo de donantes tiene resultados superponibles a los de los pacientes trasplantados sin ninguna de estas condiciones.

Por otra parte, la reducción en los índices de mortalidad relevante para la donación (mortalidad por accidente de tráfico y por enfermedades cerebrovasculares), junto con las modificaciones en el abordaje del paciente crítico, y en particular del enfermo neurocrítico, han determinado un descenso en los pacientes con clínica de muerte encefálica y un progresivo cambio en el perfil del donante de órganos .

Actualmente, la mayoría de los donantes provienen de pacientes en situación clínica de muerte encefálica, bien de causa traumática, o más frecuentemente secundario a accidente cerebrovascular. Solo un 15% de los donantes eficaces tienen pulmones válidos para ser trasplantados. Esto es debido a que este tipo de pulmones son más sensibles a ser dañados antes y después de la muerte encefálica, ya sea por trauma directo, maniobras de reanimación, edema neurogénico, broncoaspiración y neumonía o barotrauma secundario a la ventilación mecánica.

Para tratar de atenuar este problema se han propuestos diferentes estrategias para intentar ampliar el número de donantes válidos para trasplante como protocolos de optimización del manejo pulmonar en las unidades de críticos, donantes vivos y los sistemas de perfusión ex vivo con su capacidad de evaluar, recuperar y optimizar pulmones para donación.

De lo anterior se deriva la necesidad de desarrollar fuentes alternativas a la donación de órganos de personas en muerte encefálica. En concreto, la donación en asistolia controlada (DAC) o donación tipo III de Maastricht (MIII). La terminología aplicada a la donación en asistolia en el mundo anglosajón ha ido evolucionando a lo largo de los años, siendo actualmente reconocido el término "*Donation after the Circulatory Determination of Death*" como el más apropiado, si bien todavía coexiste con otros términos.

La llamada donación en asistolia controlada, es aquella que procede de pacientes fallecidos como consecuencia de patologías graves no recuperables tras parada cardiocirculatoria, produciéndose esta, después de la retirada de forma consensuada del tratamiento de soporte vital. El objetivo es obtener órganos válidos para trasplante después de una parada cardiocirculatoria cumpliendo los protocolos de consenso, los aspectos bioéticos y la legislación vigente (7).

Para muchos programas de trasplante de pulmón en todo el mundo, el uso de pulmones de donantes en asistolia aumenta sustancialmente la actividad de trasplante de pulmón, disminuyendo el tiempo de estancia y la mortalidad en la lista de espera. La proporción de receptores que reciben pulmones de donantes en asistolia en algunos centros internacionales es sustancial (Australia, 28 %; Países Bajos, 40 %; Gran Bretaña 25 %; Canadá 32 %) (7).

En el Hospital La Fe se inició en el año 2010 un protocolo de donación de órganos y tejidos en pacientes con Adecuación del Tratamiento de Soporte Vital en colaboración con el Instituto de Hepatología Experimental y la Unidad de Neonatología encaminado a la obtención de hígados para aislar hepatocitos, injertos valvulares cardíacos y córneas. En el año 2013, se implementó el protocolo para iniciar la actividad en donación asistolia controlada (DAC) para órganos abdominales, en colaboración con las Unidades de Medicina Crítica del hospital y posteriormente (2016) con la Unidad de Esclerosis lateral Amiotrófica. En enero del año 2017 se inició el protocolo de donación multiorgánica con extracción pulmonar en DAC.

1.3 Candidatos para trasplante pulmonar

1.3.1 Selección y valoración de receptores. Lista de espera

La selección adecuada de los pacientes para un trasplante pulmonar es un factor determinante de sus resultados.

El consejo de Trasplante de Pulmón de la *International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT), estableció una guía para la selección de los candidatos a un trasplante publicada en 2006, que se actualizó en el documento de consenso del 2015 (8). El documento de consenso hace recomendaciones específicas respecto al momento adecuado para la remisión del paciente y la su inclusión en la lista de espera para el trasplante de pulmón.

La activación en la lista de espera implica una ventaja de supervivencia significativa para el paciente. A pesar de ello, la mortalidad en lista de espera continúa siendo alta, estudios de cohortes retrospectivos señalan una supervivencia de 2 a 3 años desde el diagnóstico, y un 20%-30% de los pacientes sobreviven más 5 años (8). En España, la mortalidad en el 2023 para los pacientes en lista de espera para trasplante pulmonar fue del 2,4%, siendo el tiempo en lista de espera de los pacientes adultos de 89 (30-205) días y de los pacientes pediátricos de 145 (38-344) (6). Aproximadamente el 85% de los pacientes en lista de espera se trasplantan; el número de pacientes en lista de espera para trasplante pulmonar alcanzó, en España, en el 2023 la cifra de 799, de los cuales se trasplantaron 473 (60,7%), se excluyeron 34 (4,4%) y fallecieron 19 (2,4%).

La remisión del paciente para trasplante pulmonar y la inclusión en la lista de espera son dos procesos claramente diferenciados, pero hay consenso en que la remisión a un programa de trasplante debe hacerse de manera temprana, ya que proporciona al programa de trasplantes la máxima flexibilidad para realizar la evaluación formal y la inclusión del paciente en la lista de espera activa.

En cuanto a la inclusión en la lista de espera, el sistema de puntuación de asignación pulmonar denominado *Lung Allocation Score* (LAS), es una herramienta que se utiliza para estimar la urgencia médica de cada candidato pulmonar y, la tasa de supervivencia esperada posterior al trasplante, en relación con otros pacientes en la lista de espera para un trasplante de pulmón. En Estados Unidos, el sistema LAS cambió la asignación de órganos en el trasplante de pulmón estableciendo un patrón de referencia para la asignación de órganos a nivel nacional (9).

La puntuación de asignación pulmonar es un valor numérico utilizado por la organización de distribución de órganos de Estados Unidos, *United Network for Organ Sharing* (UNOS), para asignar prioridad relativa a la distribución de pulmones donados para la realización de un trasplante en Estados Unidos. Los datos que incluye esta puntuación son: La fecha de nacimiento, la altura, el peso, el diagnóstico del receptor, el estatus funcional, la asistencia ventilatoria, la necesidad de oxígeno, el porcentaje predictivo de la FVC, el test de la marcha de los 6 minutos, la presión arterial pulmonar sistólica, la presión arterial pulmonar media, la presión venosa central, el índice cardiaco, la presión parcial de CO₂, la creatinina y la bilirrubina.

Por lo tanto, el beneficio absoluto que supone un trasplante pulmonar es la base de este sistema, priorizando aquellos candidatos que requieren un trasplante con mayor urgencia, y aquellos que se beneficiarían más en caso de ser trasplantados. Así, los objetivos del sistema LAS son reducir el tiempo en lista de espera y priorizar aquellos pacientes en base a su gravedad.

1.3.2 Indicaciones de trasplante pulmonar

Según el último consenso de la *International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT) publicado en el año 2021 (10), debe considerarse la indicación de trasplante de pulmón en los pacientes adultos con una neumopatía crónica en estadio terminal que cumplan la totalidad de los siguientes criterios generales:

1. Riesgo alto (> 50%) de muerte por enfermedad pulmonar en un plazo de 2 años si no se realiza el trasplante de pulmón.
2. Probabilidad alta (> 80%) de supervivencia de, como mínimo, 90 días tras el trasplante de pulmón.
3. Probabilidad alta (> 80%) de supervivencia a 5 años después del trasplante desde la perspectiva médica general en el caso de que haya una función adecuada del injerto.

Hay patologías con un rápido deterioro progresivo y de mal pronóstico que deben tener prioridad, como los portadores de Fibrosis quística y Fibrosis Pulmonar. Este hecho, junto con los cambios que se han introducido recientemente en todo el mundo en la asignación de los pulmones de donantes, incluido el uso de la *Lung Allocation Score* (LAS) en Estados Unidos y *Eurotransplant*, han incrementado las tasas de trasplantes de pulmón en pacientes con patología intersticial.

Según datos del Registro Español de Trasplantes del 1 de enero de 2001 al 31 de diciembre de 2020 (11), las indicaciones más frecuentes de trasplante en España son:

- Patología intersticial difusa: 38,5 %. Dentro de las enfermedades intersticiales: la neumonía intersticial usual (NIU) y la neumonía intersticial no específica (NINE) (Tabla 1), representan las enfermedades con peor pronóstico de las indicaciones para trasplante de pulmón.
- Enfisema: 36,9 %. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) ha constituido la indicación más frecuente de trasplante pulmonar en los últimos años (40% del total de los trasplantes pulmonares en el mundo) actualmente superada en EE. UU. por la patología intersticial. La causa más común es el enfisema inducido por tabaco (36,9%) seguido por el déficit de alfa 1 antitripsina (2,1%), que es una condición genética hereditaria con déficit en la producción de esta proteína.
- Fibrosis quística y bronquiectasias: 13,2 %.
- Hipertensión pulmonar: 3,2 %.
- Retrasplante: 2,6%.

La Fibrosis Quística (FQ) constituye la tercera indicación de trasplante pulmonar, con una tasa de mortalidad elevada en lista de espera. Los pacientes con FQ tienen una incidencia elevada de cultivos en los que se detecta la presencia de micobacterias no tuberculosas tipo *M. Abscessus* o *L. proliferans* (12); asimismo, los pacientes con FQ que presentan una infección por el complejo *Burkholderia cepacia*, tienen una progresión de la enfermedad respiratoria más rápida con un aumento del riesgo de mortalidad secundaria a la recaída de la enfermedad tras el trasplante (13). En este subgrupo de pacientes, se recomienda derivación y entrada en lista de manera precoz.

Otras enfermedades supurativas que se caracterizan por bronquiectasias generalizadas son las asociadas a inmunodeficiencias y discinesias ciliares como el síndrome de Kartagener o el síndrome del cilio inmóvil. La alteración en la movilidad y transporte mucociliar producen retención de secreciones, supuración y colonización crónica por gérmenes multirresistentes, infecciones de repetición y deterioro de la función pulmonar.

La hipertensión pulmonar idiopática (HTPI) constituye el 3.2% de las indicaciones para trasplante pulmonar. Existen formas clínicas de HTPI de alto riesgo de mortalidad a corto-medio plazo como son la hipertensión pulmonar familiar, la enfermedad veno-oclusiva, o las variantes que combinan hipertensión pulmonar con enfermedades del tejido conectivo, tipo esclerodermia.

Determinar el momento adecuado para la remisión del paciente al trasplante por una enfermedad vascular pulmonar es difícil. Los avances terapéuticos han mejorado el pronóstico, retrasando la inclusión en lista de espera de los pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática o hipertensión pulmonar por otras causas. Los tratamientos médicos, como los prostanoides, los antagonistas de receptores de endotelina y los inhibidores de la fosfodiesterasa, tienen una eficacia demostrada en el tratamiento de este tipo de pacientes. Dada la eficacia del tratamiento, los centros trasplantadores tienen aún grandes diferencias entre ellos en cuanto a la remisión, inclusión en lista de espera y realización de trasplantes en los pacientes con hipertensión pulmonar idiopática.

Según las recomendaciones, el momento adecuado para la inclusión en lista de espera para trasplante de pacientes con HTP son:

- Clase funcional III o IV de la NYHA a pesar de un ensayo de, al menos 3 meses, de tratamiento combinado que incluya el uso de prostanoides.
- Índice cardiaco de < 2 litros/min/m².
- Presión auricular derecha media de > 15 mm Hg.
- Prueba de la marcha de 6 minutos de < 350 m.

-
- Aparición de una hemoptisis significativa, derrame pericárdico o signos de insuficiencia cardíaca derecha progresiva (con insuficiencia renal, aumento de la bilirrubina, del péptido natriurético cerebral o presencia de ascitis recurrente).

La hipertensión pulmonar ha sido una de las principales indicaciones de trasplante cardiopulmonar, pero la disfunción del ventrículo derecho a menudo se recupera con la disminución de la resistencia vascular pulmonar tras el trasplante, así la indicación actual es solo de trasplante bipulmonar en la mayoría de los centros.

Dentro de las indicaciones menos frecuentes de trasplante pulmonar estarían enfermedades como la sarcoidosis (2.5%), los retrasplantes por disfunción crónica del injerto o CLAD (Chronic Lung Allograft dysfunction) (3-5%), la linfangioleiomiomatosis o LAM (1.0%) y la histiocitosis X o granulomatosis de células de Langerhans (<0.5%).

La infección grave por SARS-CoV-2 produce, en algunos casos, un síndrome de distrés respiratorio del adulto que deriva a un estado de fibrosis pulmonar, que no permite la desconexión de las medidas de soporte vital invasivas, ya sea ventilación mecánica o circuitos extracorpóreos tipo ECMO. En estos pacientes, en los que el pulmón tiene escasas probabilidades de recuperarse y en los que no existe disfunción de ningún otro órgano, se han realizado trasplantes pulmonares con éxito (14).

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

Neumonías intersticiales idiopáticas (NII)
- Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI) - Neumonía intersticial No Específica (NINE) - Neumonía Organizada Criptogénica (NOC) - Bronquiolitis Respiratoria con enfermedad pulmonar intersticial (BR/EPID) - Neumonía Intersticial Descamativa (NID) - Neumonía Intersticial Aguda (NIA) - Neumonía Intersticial Linfocítica (NIL)
EPID de causa conocida o asociada
- Asociadas a enfermedades del colágeno (esclerodermia sistémica, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, dermatopolimiositis) - Causadas por polvos inorgánicos: neumoconiosis, silicosis, asbestosis - Causadas por polvos orgánicos: alveolitis alérgica extrínseca - Inducidas por fármacos (amiodarona, metotrexate, bleomicina y otros quimioterápicos, sales de oro) y radioterapia - Asociadas a enfermedades hereditarias (ej: enfermedad de Hermansky-Pudlak)
Primarias o asociadas a otros procesos no bien definidos
- Sarcoidosis u otras enfermedades granulomatosas (ej. Wegener) - Enfermedades de células - Linfangioleiomiomatosis - proteinosis alveolar - Microlitiasis alveolar - Eosinofilia pulmonares - Amiloidosis - Hemosiderosis pulmonar idiopática

Fuente: An official American Thoracic Society/ European Respiratory Society Statement

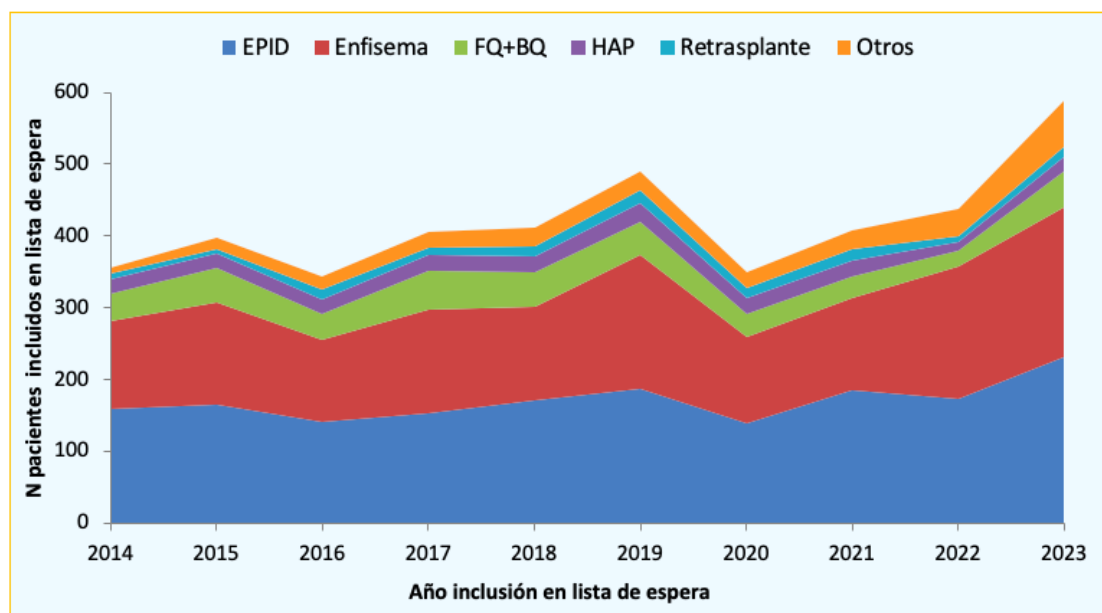


Figura 2. Evolución de las indicaciones de trasplante pulmonar de los nuevos pacientes incluidos en lista de espera. España 2014-2023. Fuente: Informe actividad ONT 2023

EPID: Enfermedad pulmonar intersticial difusa; FQ+BQ: fibrosis quística + bronquiectasias + Síndrome de Kartagener; HAP: Hipertensión arterial pulmonar. Enfisema incluye Déficit de Alfa1 antitripsina

Han de evaluarse una serie de factores clínicos y psicosociales con el objetivo de descartar aquellos que puedan constituir una contraindicación absoluta. Por otro lado, pueden existir factores de riesgo que, si bien no contraindican el procedimiento de manera absoluta, pueden incrementar de manera muy significativa el riesgo para ese paciente en concreto. Según el último documento de consenso de la ISHLT (10), las contraindicaciones absolutas y relativas se enumeran como sigue:

Contraindicaciones absolutas

- Adicciones activas en los últimos 6 meses (tabaco, alcohol, drogas). Hay que considerar los programas de deshabituación.
- Inestabilidad psicológica importante.
- Malignidad en los últimos 2 años, con excepción de carcinoma escamoso de piel y basocelular. En general, es aconsejable 5 años libres de enfermedad.
- Disfunción extratorácica no reversible (riñón, hígado, SNC).
- Enfermedad coronaria no revascularizable o asociada a disfunción del ventrículo izquierdo.
- Hepatitis activa crónica de virus hepatitis B o virus hepatitis C.
- Infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). En pacientes con buen pronóstico de la infección por VIH, sin enfermedades concomitantes (sin hepatopatía), la contraindicación absoluta es motivo de debate en la actualidad.

Contraindicaciones relativas

- Edad.
- Fracaso severo del ventrículo derecho.
- Tratamiento esteroideo sistémico con dosis superiores a 20 mg a días alternos.
- Enfermedad neuromuscular progresiva.
- Ventilación mecánica invasiva prolongada. No constituye una contraindicación absoluta, depende de los equipos de trasplante.
- Colonización por gérmenes altamente resistentes o muy virulentos, bien bacterias (*Burholderia cepacia*), hongos o micobacterias (*Mycobacterium abscessus*).

-
- Deficiente o excesivo estado nutricional y físico. Osteoporosis sintomática o severa.

1.4 Proceso de donación

Con la publicación de la Ley 30/1979 de extracción y trasplante de órganos (15), que desarrolla el Real Decreto 1723/2012 (16), por el que se regulan las actividades de obtención y utilización clínica de órganos humanos y la coordinación territorial en materia de donación y trasplante de órganos y tejidos, en su aspecto normativo y de organización, se sientan las bases legales vigentes del proceso en España. De acuerdo con nuestra legislación, el fallecimiento de una persona puede diagnosticarse por medio de la confirmación del cese irreversible de las funciones cardiorrespiratorias (muerte por parada cardiorrespiratoria) o del cese irreversible de las funciones encefálicas (muerte encefálica).

La evaluación del corazón y los pulmones de un donante es un proceso de varios pasos que comienza horas antes de la obtención quirúrgica. La evaluación inicial incluye una revisión del historial del donante, la causa de la muerte, los resultados de laboratorio y las imágenes, incluidas la tomografía computarizada y la ecocardiografía. Debe descartarse cualquier contraindicación para el trasplante, como la transmisión de una enfermedad infecciosa o tumoral. Una vez dada la validez del órgano, se determina el grupo sanguíneo y el tamaño del tórax para ser buscar un receptor compatible.

Los criterios específicos para donación pulmonar son:

- La edad ≤ 75 años (es un criterio para individualizar).
- La ausencia de alteraciones radiológicas de relevancia en la radiografía de tórax.
- La existencia de neumotórax, hemotórax, edema pulmonar neurogénico o atelectasia, que mejoran con el tratamiento adecuado, no descartan la donación pulmonar.

-
- La gasometría arterial con $\text{PaO}_2 > 300$ mmHg tras 10 minutos con FiO_2 100% y PEEP 5 cmH₂O. Una gasometría < 300 mmHg sólo excluye la donación pulmonar tras 2 horas mínimo de tratamiento específico.
 - La ausencia de secreciones purulentas persistentes.

Existen una serie de circunstancias que implican a un planteamiento y una evaluación individual.

- Si se observa una afectación unipulmonar, se debe valorar la donación del pulmón contralateral a pesar de una $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ mmHg. En la valoración intraoperatoria, se obtendrá gasometría de la vena pulmonar del pulmón sano y se considera válido si resulta > 300 mmHg.
- Los donantes que permanecen > 7 días en ventilación mecánica no presentan, de entrada, contraindicación para la donación pulmonar.
- Un antecedente de tabaquismo > 20 paquetes/año tampoco contraindica la donación pulmonar, pero obliga a individualizar cada caso en base a la situación clínica y funcional del posible receptor del injerto pulmonar.

1.4.1 Donación en muerte encefálica

El diagnóstico y certificación de la muerte de una persona se basa en la confirmación del cese irreversible de las funciones encefálicas, conforme establece el artículo 9 del Real Decreto 1723/2012.

Los objetivos del manejo de la donación después de la muerte encefálica incluyen optimizar las presiones de llenado cardíaco, mantener una presión arterial adecuada para la perfusión del órgano del donante, asegurar una vía aérea permeable, mantener estrategias de ventilación protectora y mantener la homeostasis metabólica.

1.4.2 Donación en asistolia controlada

La donación en asistolia controlada, engloba la donación en los casos de personas que van a fallecer tras la adecuación del tratamiento de soporte vital, posibilitando la donación tipo III de Maastricht (17). Este tipo de donación se gestó en la primera conferencia internacional, denominada *Non Heart Beating Donation Conference*, en Maastricht en el año 1995. En este documento se establecían las bases para el desarrollo de programas de donación en asistolia no controlada (DANC) y una moratoria para el desarrollo de los programas de donación en asistolia controlada (DAC).

En el año 2011, se propuso en Madrid una modificación de la clasificación de Maastricht con el objetivo de dar mayor precisión y claridad al tipo de donación en asistolia realizado en España. Recientemente, se ha propuesto una modificación que permite una categoría V para incluir la Prestación de Ayuda a Morir, aprobada en la Ley Orgánica 3/2021, de 24 de marzo, de regulación de la eutanasia.

Tabla 2. Clasificación de Maastricht modificada (Madrid 2011)

DONACIÓN NO CONTROLADA	I	Fallecido a la llegada	Incluye víctimas de una muerte súbita, traumática o no, acontecida fuera del hospital que, por razones obvias, no son resucitadas y que son trasladadas al hospital sin medidas de resucitación.
	II	Resucitación infructuosa	Incluye pacientes que sufren una parada cardíaca y son sometidos a maniobras de reanimación que resultan no exitosas. en esta categoría se diferencian dos subcategorías: IIA. Extrahospitalaria La parada cardíaca ocurre en el ámbito extrahospitalario y es atendida por el servicio de emergencias extrahospitalario, quien traslada al paciente al hospital con maniobras de cardio-compresión y soporte ventilatorio. IIb. Intrahospitalaria La parada cardíaca ocurre en el ámbito intrahospitalario, siendo presenciada por el personal sanitario, con inicio inmediato de maniobras de reanimación.
DONACIÓN CONTROLADA	III	A la espera del paro cardíaco	Incluye pacientes a los que se aplica limitación del tratamiento de soporte vital tras el acuerdo entre el equipo sanitario y éste con los familiares o representantes del enfermo.
	IV	Paro cardíaco en muerte encefálica	Incluye pacientes que sufren una parada cardíaca mientras se establece el diagnóstico de muerte encefálica o después de haber establecido dicho diagnóstico, pero antes de que sean llevados a quirófano. Es probable que primero se trate de restablecer la actividad cardíaca pero, cuando no se consigue, puede modificarse el proceso al de donación en asistolia.

Fuente: Documento de Consenso de Donación en Asistolia. ONT 2012

Según esta clasificación, se consideran potenciales donantes en asistolia controlada tipo III o Maastricht III aquellos pacientes, sin contraindicaciones aparentes para la donación en los que, por su patología de ingreso y su evolución posterior, se ha decidido conjuntamente con la familia la adecuación del tratamiento de soporte vital y, en los que se espera que, tras la retirada de estas medidas, se produzca la parada cardiorrespiratoria dentro de un periodo de tiempo que sea compatible con la donación de órganos (7).

La mayoría de los potenciales donantes tipo III de Maastricht, son pacientes con patología grave y pronóstico funcional catastrófico cuya evolución a muerte encefálica no es previsible. Son pacientes cuyo estado clínico se deteriora hasta un punto de irreversibilidad o irrecuperabilidad que hace que cualquier tratamiento resulte fútil. Se considerarán potenciales donantes tras excluir un tumor maligno, una infección no controlada o una disfunción multiorgánica. Los criterios médicos de selección de órganos no difieren de los criterios generales de donación en muerte encefálica.

La actuación en la limitación del tratamiento de soporte vital, término en revisión, actualmente también denominado adecuación del tratamiento de soporte vital ha de basarse en las "Recomendaciones de tratamiento al final de la vida del paciente crítico", desarrolladas por el Grupo de Bioética de la SEMICYUC (Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidad coronarias) (17).

La donación en asistolia controlada o donación en Maastricht III, es un proceso que puede formar parte de los cuidados al final de la vida en los pacientes con enfermedades terminales neurodegenerativas como la esclerosis lateral amiotrófica (19). La publicación y entrada en vigor del RD 1723/2012, el 29 de diciembre, supuso el inicio de la actividad de donación en parada cardíaca o donación en asistolia en nuestro país. La Organización Nacional de Trasplantes elaboró un Documento de Consenso, publicado en marzo de 2012 (7), con unas recomendaciones nacionales dentro de un marco ético-legal, para iniciar en los hospitales programas de donación en asistolia con donantes tipo III de Maastricht. También se publicó el Decreto 130/2016, de 7 de octubre, del Consell, por el que se crea y regula el Comité de Bioética de la Comunitat Valenciana y se crean los comités de bioética

asistencial de los departamentos de salud como órganos garantes de los derechos de personas usuarias del Sistema Valenciano de Salud (2016/7945) (19).

El Real decreto 1723/2012, establece que el diagnóstico de muerte por criterios circulatorios y respiratorios se basará en la constatación de forma inequívoca de ausencia de circulación y ausencia de respiración espontánea, ambas cosas durante un período no inferior a 5 minutos, y ello se constatará por la presencia de, al menos, uno de los siguientes datos:

- Ausencia de trazado electrocardiográfico continuo.
- Ausencia de flujo sanguíneo en la monitorización invasiva de la presión arterial.
- Ausencia de flujo aórtico en un ecocardiograma.

Para considerar válido el donante es importante el tiempo transcurrido entre el inicio de la hipoperfusión significativa (cuando la tensión arterial sistólica es inferior a 60 mmHg) y la parada cardiocirculatoria. Está establecido actualmente en 120 minutos.

1.5 Tipos de trasplantes

Los tipos de trasplante pulmonar pueden ser: unipulmonar, bipulmonar, lobar, cardiopulmonar y segmentario.

En el trasplante unipulmonar, el pulmón derecho o el izquierdo son trasplantados en el receptor mientras que el pulmón nativo se mantiene *in situ*.

Actualmente, en pacientes con patología séptica pulmonar (bronquiectasias), EPOC muy avanzados o con hipertensión pulmonar severa, el trasplante bipulmonar suele ser la técnica habitual (20), reservando los trasplantes unipulmonares para pacientes con características concretas. Por ejemplo, situaciones que podrían justificar el trasplante unipulmonar serían las disecciones complejas con largos tiempos de isquemia (sarcoidosis, silicosis), pleurodesis de un lado, pacientes que llevan mucho tiempo en lista de espera, o

bien pacientes añosos, con peor situación basal y con comorbilidades que presuman una mayor mortalidad perioperatoria.

Si bien la mayoría de los estudios son retrospectivos, en el trasplante bipulmonar parece que hay menor incidencia de disfunción crónica del injerto y mejor supervivencia a largo plazo, respecto al unipulmonar (21).

En los casos de enfermedad pulmonar terminal acompañada de una enfermedad cardíaca irreversible, como son las cardiopatías congénitas asociadas a hipertensión pulmonar severa, se realiza un trasplante cardiopulmonar.

En situaciones puntuales, han surgido procedimientos quirúrgicos como alternativa para la reducción no-anatómica de volumen del injerto, que se utiliza en receptores con cavidades torácicas pequeñas, y la reducción anatómica para implantar el lóbulo superior o el lóbulo inferior en cada lado (trasplante lobar bilateral), realizado cuando hay una discrepancia de tamaño importante donante-receptor (22).

El trasplante pulmonar en "split", es un procedimiento innovador que permite implantar el pulmón izquierdo de un donante grande en un receptor pequeño (niño), el lóbulo superior izquierdo se implanta en el hemitórax derecho y el lóbulo inferior izquierdo se implanta en el hemitórax izquierdo (23).

El trasplante pulmonar lobar de donante vivo se realiza en países como Japón, en donde por cuestiones culturales y legales, no se contempla otro tipo de donación. En este tipo de trasplante el lóbulo inferior derecho del donante se implanta en el lado derecho y el lóbulo inferior izquierdo del donante se implanta en el lado izquierdo (24).

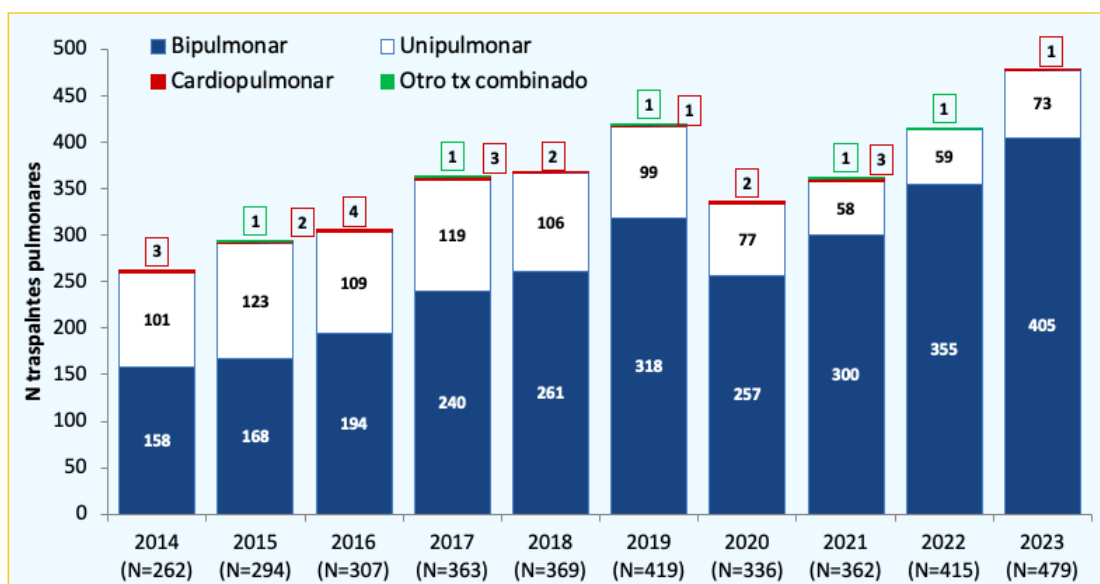


Figura 3. Procedimientos de trasplante pulmonar realizados según el tipo de trasplante. España 2014-2023. Fuente: Informe actividad ONT 2023.

1.6 Métodos de preservación y extracción del injerto pulmonar

Se deben optimizar las técnicas de preservación pulmonar, y así minimizar el riesgo de disfunción del injerto tras el trasplante, ya que es una parte fundamental del proceso de donación.

Durante la isquemia pulmonar se generan enzimas proteolíticas y lisosomiales que producen un daño de las células del endotelio pulmonar, con edema celular. También hay una liberación de radicales libres y un consumo de energía, ya que disminuye la actividad de la bomba de Na-K ATPasa que se encuentra en las membranas celulares, que pueden dar lugar a la aparición de un daño por isquemia-reperfusión.

La lesión por isquemia-reperfusión se debe a numerosos factores, entre ellos, la activación de la cascada del complemento, metabolitos del ácido araquidónico y otros mecanismos proinflamatorios que dan lugar a una disfunción del endotelio pulmonar. Para minimizar estos efectos se han empleado diversos tratamientos, como inhibidores del complemento, prostaglandinas, antagonistas del factor activador de las plaquetas y la eliminación de radicales libres de oxígeno. También se administran corticoides (metilprednisolona) inmediatamente antes de la perfusión del injerto.

La preservación pulmonar engloba el procedimiento para mantener y proteger el injerto pulmonar, desde la extracción en el donante hasta el implante en el receptor. Hay factores tales como el volumen y la presión de perfusión, la temperatura, la oxigenación o el grado de insuflación que pueden deteriorar el pulmón durante el almacenamiento y transporte del órgano hasta la reperfusión, e influyen en la función del órgano tras el implante.

La solución de preservación más empleada en el pulmón es el Perfadex® (Perfadex®, xvivo perfusion. Goteborg, Sweden). Es una solución de dextrano, pobre en potasio, con un contenido en electrolitos similar al espacio extracelular. Se ha demostrado que reduce el daño por isquemia-reperfusión y mejora la oxigenación del injerto tras el trasplante (25).

La perfusión de la solución de preservación pulmonar, consiste en administrar un gran volumen de líquido de perfusión (50-70 mL/kg, unos 4-5 litros) en poco tiempo (unos 5 minutos), a baja presión; la presión de perfusión por la cánula de la arteria pulmonar estimada es de unos 10-15 mmHg, colocando la bolsa a unos 50-60 cm de altura sobre el nivel de la mesa de quirófano, esto genera unas presiones adecuadas en la raíz aórtica. Es una perfusión en frío (4-8°C), mientras siguen ventilándose los pulmones para que tenga lugar una distribución adecuada del líquido de preservación. Para optimizar la perfusión se administran prostaglandinas, en concreto, el alprostadil (PgE1), que es un potente vasodilatador pulmonar. No se recomienda aplicar sistemas de presurización a las bolsas de perfusión, así como tampoco comprimirlas manualmente. La perfusión pulmonar se realiza por gravedad, para evitar la lesión endotelial secundaria a una presión excesiva por la arteria pulmonar.

Las técnica de preservación pulmonar puede ser anterógrada, que se realiza infundiendo el líquido de preservación directamente por la arteria pulmonar o en sentido retrógrado que se realiza por la orejuela izquierda, o por cada una de las venas pulmonares (aproximadamente 200mL por cada una) obteniéndose el efluente por la arteria pulmonar. Puede realizarse ya sea intracampo, al finalizar la cardiectomía, o una vez extraído el bloque bipulmonar, en la mesa auxiliar. Es frecuente obtener coágulos, debiendo continuar la perfusión hasta que el efluente salga transparente, no hemático.

Respecto a la temperatura necesaria durante el almacenamiento y transporte, es de 4-°C. Además, debe evitarse una hiperinsuflación del injerto para reducir el daño por isquemia-reperfusión; la presión de la vía aérea instantes previos al clipaje de la tráquea debe ser de unos 15-20 mmHg, y la FiO₂ del 50 %.

Cuando los injertos pulmonares no cumplen los criterios mínimos para ser aceptados, se puede emplear dispositivos de perfusión *ex situ* que permiten una potencial recuperación de estos. La preservación pulmonar *ex vivo* es un método que se utiliza en algunos hospitales que permite perfundir y ventilar los pulmones donados fuera del cuerpo humano en condiciones fisiológicas de ventilación, hemodinámicas, metabólicas y térmicas. El objetivo es optimizar, evaluar y recuperar los pulmones donados.

Cuando se utiliza esta técnica, se colocan los pulmones en un circuito extracorpóreo y se perfunden con una solución de Steen, específicamente diseñada para este procedimiento, ya que tiene un alto poder oncótico con capacidad de tapizado del endotelio y secuestro de tóxicos. La solución se infunde por la arteria pulmonar con unas presiones parciales de gases similares a las de la sangre venosa. Los pulmones están intubados, se ventilan con una estrategia protectora y, durante la perfusión desarrollan el intercambio gaseoso devolviendo la solución oxigenada por las venas pulmonares. Hay sistema de sensores que miden multitud de parámetros que cuantifican la función del pulmón en tiempo real y durante un periodo de tiempo prolongado, hasta 12 horas.

Las indicaciones de este procedimiento serían los pulmones de donantes con criterios expandidos y pulmones procedentes de donación en asistolia no controlada, donde la evaluación inicial esté dificultada, para su optimización y recuperación.

Dado que en esta tesis se pretende evaluar los resultados del trasplante pulmonar en relación con el tipo de donante, es importante matizar las características particulares de cada tipo de procedimiento que pueden influir en la supervivencia del injerto. En el año 2020, se publicó el Documento de Consenso para el procedimiento quirúrgico en la extracción cardiaca y pulmonar, por la ISHLT (26), a continuación, se exponen los pasos esenciales, sin entrar en la descripción de la técnica quirúrgica.

1.6.1 Técnica de preservación del injerto en la donación en muerte encefálica

Una vez que el resto de los equipos han finalizado la disección de los diferentes órganos (los pulmones han estado ventilados durante toda esta fase), se hepariniza al donante (300 UI/kg en bolo intravenoso). Si solo hay extracción pulmonar, la cánula se coloca en la arteria pulmonar proximal, justo por encima de la válvula. La posición de la cánula es crucial para que la solución de preservación se distribuya uniformemente por ambos pulmones, hay que evitar que se introduzca selectivamente en la rama izquierda o la derecha de la arteria.

Cuando el equipo cardiaco y el equipo abdominal han colocado sus cánulas, es el momento de administrar las prostaglandinas, que son potentes vasodilatadores pulmonares y se administran para optimizar la perfusión de la preservación pulmonar. Se utiliza la Prostaglandina E1 (Alprostadi[®]), preservada en suero helado, y se administra directamente por la cánula de la arteria pulmonar. Debe administrarse lentamente durante, aproximadamente, 1 minuto, ya que provocan hipotensión en el donante.

Cuando se inicia la perfusión pulmonar, se cubre de hielo el corazón y ambos pulmones. En este momento, es importante que el anestesiólogo no interrumpa la ventilación mecánica para que el líquido de perfusión se distribuya homogéneamente. Una vez se ha administrado la solución de perfusión, se inspeccionan los pulmones y se determina la idoneidad para el trasplante. En el momento que se realiza el clampaje aórtico, se informa al equipo implantador de la hora de inicio de la isquemia.

Antes de la extracción quirúrgica del bloque bipulmonar, se procede a la ventilación pulmonar para descartar zonas de atelectasia en las regiones posteriores o inferiores. Previamente al clampaje de la tráquea, se retira el tubo endotraqueal y el anestesista realiza una maniobra del Valsalva hasta alcanzar una presión pico de 20 mmHg, comprobando que ambos pulmones están insuflados. A continuación, se reduce la presión a unos 12-15 mmHg para que los pulmones estén insuflados al 60-70 % de su capacidad, clampando en este momento la tráquea y seccionándola. Es importante que los pulmones no estén ni hiperinsuflados ni desinflados (27).

Una vez extraídos los pulmones, se realiza la revisión de los mismos en el banco para descartar la posibilidad de neoplasias, realizando un examen pormenorizado, remitiendo a estudio histológico cualquier lesión sospechosa.

1.6.2 Técnica de preservación del injerto en la donación asistolia controlada.

La donación en asistolia difiere de la donación en muerte encefálica porque requiere una canulación premortem y una preservación con oxigenación de membrana extracorpórea.

En el donante multiorgánico en asistolia controlada se utiliza como sistema de preservación el circuito extracorpóreo normotérmico con oxigenación de membrana (NECMO) para los órganos abdominales, y el enfriamiento de la cavidad pleural con suero fisiológico frío para los pulmones. Si no se considera la donación de órganos abdominales, pero hay donación pulmonar, solo se procederá al enfriamiento de la cavidad pleural.

La secuencia del procedimiento con canulación premortem de NECMO es la siguiente: con el paciente sedado, se realiza la canulación percutánea o por disección de la arteria femoral, habitualmente con una cánula de 19Fr y 21-23 Fr en la vena femoral derecha, extrayendo 300ml de sangre venosa en bolsa estéril heparinizada y conservada a 4°C, para su utilización posterior en la evaluación funcional pulmonar. Se canula la arteria femoral contralateral para la colocación del catéter de oclusión aórtico tipo Fogarty en posición supradiaphragmática. Este catéter se coloca en la aorta torácica descendente para interrumpir el flujo sanguíneo por encima de la arteria mesentérica superior, y permitir establecer posteriormente una perfusión “DUAL hipotérmica-normotérmica” a ambos lados del balón intraaórtico.

Se procede a la retirada del tratamiento de soporte vital, y una vez certificado el fallecimiento, se inicia la NECMO, hinchando previamente el balón de Fogarty, para permitir la perfusión normotérmica de los órganos abdominales.

Simultáneamente, el cirujano torácico realiza una esternotomía media rápida y abre el pericardio. Canula la arteria pulmonar principal y conecta la línea de infusión, iniciando la

infusión de la solución de preservación pulmonar (50-70 mL/kg de Perfadex® como en la muerte encefálica), hace una incisión en el apéndice de la aurícula izquierda para que fluya la solución de perfusión mientras se ventilan los pulmones. Ambos espacios pleurales se abren ampliamente y se utiliza solución salina helada o hielo granizado para enfriamiento tópico. A partir de este punto, el procedimiento de extracción es el mismo que en la donación en muerte encefálica.

En esta fase ya están individualizados el tórax y el abdomen con la ligadura previa de la aorta y la cava, y se procede a la extracción pulmonar en bloque mientras se continúa con la NECMO para la extracción abdominal.

Por tanto, en este tipo de donación hay un tiempo denominado de “isquemia caliente verdadera o funcional”, que abarca desde el inicio de la hipoperfusión significativa hasta el inicio de la preservación del órgano, hecho que no ocurre en los donantes en muerte encefálica.

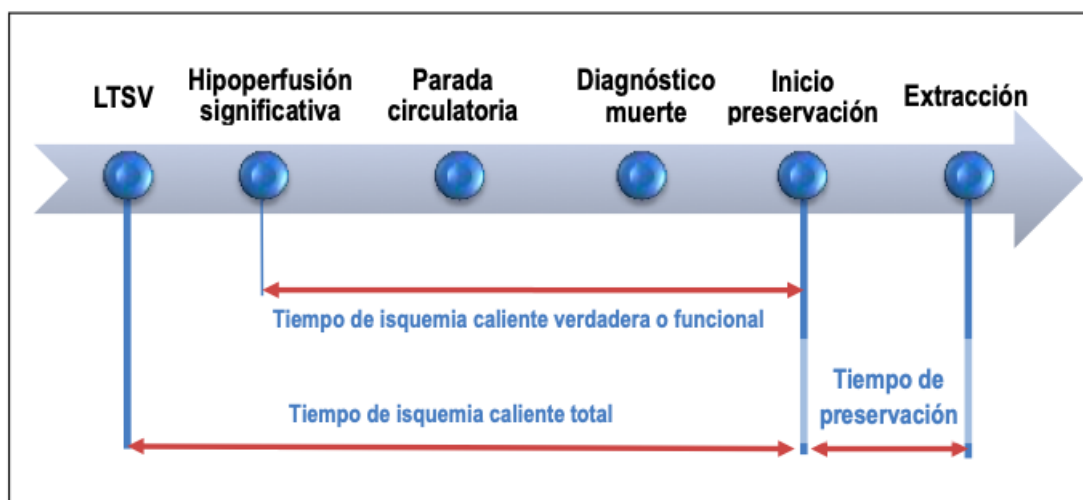


Figura 4. Descripción gráfica de los tiempos en el proceso de donación en asistolia controlada. Fuente: Documento de Consenso Nacional de Donación en Asistolia 2012.

1.7 Cuidados perioperatorios: manejo anestésico y cuidados críticos

La situación actual del trasplante pulmonar se caracteriza por una complejidad creciente de los candidatos a receptores, incluidos aquellos que reciben apoyo extracorpóreo puente, así como una tendencia hacia la aceptación de donantes con criterios subóptimos o extendidos, y estrategias quirúrgicas cada vez más complicadas. A pesar de estas condiciones adversas, las cifras de supervivencia contemporáneas continúan mejorando, especialmente considerando el período temprano después del trasplante (27).

Si bien estos logros son notables, el procedimiento sigue estando asociado con una alta morbilidad y mortalidad perioperatoria, y la supervivencia a largo plazo es la más baja de todos los trasplantes de órganos sólidos. Cada vez hay más pruebas de que las complicaciones extrapulmonares intrahospitalarias, que comprenden principalmente eventos adversos renales, cardíacos, hepáticos y vasculares, son casi omnipresentes e impactan negativamente en los resultados a largo plazo.

Solo una parte de estas complicaciones pueden explicarse por los factores de riesgo del receptor y del donante, y cada vez se presta más atención a los eventos adversos y a las influencias del procedimiento durante el período perioperatorio, identificando riesgos perioperatorios potencialmente modificables, que brindan nuevas oportunidades para mejorar las estrategias de manejo de anestesia y cuidados intensivos.

El último consenso internacional para el mantenimiento intraoperatorio y de cuidados críticos en el trasplante pulmonar publicado en el año 2021 (27), establece una serie de recomendaciones en las diferentes etapas del procedimiento, recomendando un cambio de paradigma para alejarse de los aspectos puramente técnicos de la anestesia hacia conceptos más amplios de la medicina perioperatoria y la recuperación mejorada, y prevenir mejor las complicaciones postoperatorias. Los objetivos del manejo perioperatorio se centran en la preservación de la calidad del aloinjerto, el mantenimiento de la estabilidad cardiovascular y prevención de complicaciones extrapulmonares.

Estas recomendaciones abarcan los siguientes puntos:

-
- Profilaxis y/o tratamiento antimicrobiano
 - Inmunosupresión perioperatoria
 - Soporte mecánico extracorpóreo postoperatorio
 - Complicaciones de la vía aérea
 - Complicaciones vasculares
 - Infecciones del sitio quirúrgico
 - Hipertensión pulmonar
 - Infecciones oportunistas

1.8 Complicaciones del trasplante pulmonar

Con el incremento de los procedimientos de trasplante pulmonar, las complicaciones médicas también aumentan. Aunque la disfunción crónica del injerto pulmonar y la infección son las principales causas de muerte, a largo plazo, después del trasplante pulmonar, otras complicaciones como la disfunción primaria del injerto y el rechazo del aloinjerto contribuyen a una mayor mortalidad y morbilidad. También hay que tener en cuenta las complicaciones sistémicas de órganos no relacionadas con el aloinjerto. El uso a largo plazo de inhibidores de calcineurina, corticosteroides y otros agentes inmunosupresores puede inducir nuevas enfermedades crónicas o agravar condiciones médicas preexistentes, como diabetes mellitus, hipertensión, hiperlipidemia, enfermedades cardiovasculares y otras enfermedades médicas. El tratamiento adecuado de estas complicaciones médicas relacionadas con el riesgo de infección, malignidad y toxicidad de los medicamentos, principalmente causada por la terapia inmunosupresora, mejorará las tasas de supervivencia de los receptores de trasplante pulmonar (28).

Tabla 3. Complicaciones médicas más frecuentes después del trasplante pulmonar.

Sistemas de órganos	Complicaciones más frecuentes	Incidencia
Pulmón	Rechazo	30%-50% al año
	Infección	70% al año
Cardiovascular	Hipertensión	50% al año, 80% a los 5 años
	Arritmias auriculares	25%-45%
Endocrino y metabólico	Diabetes mellitus	20%-43% al año, 60% a los 5 años
	Hiperlipemia	27% al año, 58% a los 5 años
Renal	Lesión renal aguda	50%-70%

Fuente: Park MS. Medical Complications of Lung Transplantation. J Chest Surg. 2022.

El siguiente apartado se centrará en la disfunción primaria del Injerto, el rechazo agudo y la disfunción crónica del injerto por ser estas tres entidades objeto de debate en su diagnóstico y estratificación en diferentes consensos.

1.8.1 Disfunción primaria del injerto (DPI)

La disfunción primaria del injerto (DPI) engloba un síndrome de lesión precoz aguda del pulmón, que afecta aproximadamente al 25-30 % de los pacientes con una morbi-mortalidad elevada y está relacionado con la aparición a largo plazo de rechazo crónico (28,29).

La ISHTL convocó un consenso en 2015 que incorporó una discusión, enfocada a una nueva estratificación, en la Conferencia de la ISHTL en 2016; este consenso tuvo un enfoque paralelo a los métodos utilizados por el grupo del trabajo original del 2005 (31), con el objetivo de mejorar la confiabilidad, la validez y la claridad de la definición de la DPI. Esta definición caracterizaba clínicamente a la DPI, con la aparición de un daño pulmonar agudo en las primeras 72 horas con infiltrados difusos alveolares en la imagen radiológica, asociado a una hipoxemia, determinando el grado de severidad de esta.

La patogénesis es una lesión de isquemia-reperfusión con un estrés oxidativo, y la liberación de radicales libres de oxígeno que inducen una lesión en el epitelio y el endotelio, con aumento de la permeabilidad capilar y lesión alveolar que produce un edema pulmonar. Esta lesión está mediada por los macrófagos, los neutrófilos y los linfocitos (30). Hay distintos mecanismos que influyen en su aparición, tanto mecánicos como inmunológicos e inflamatorios, y , como se muestra en la tabla 4, también hay factores de riesgo durante todo el proceso del trasplante que se relacionan con la DPI .

Tabla 4. Factores de riesgo relacionados con la disfunción primaria del injerto. Fuente: Sociedad Española de Cirugía Torácica 2021.

Características del donante pulmonar
- Historia de tabaquismo y/o alcoholismo
- Tiempo prolongado en UCI con VM
- Inestabilidad hemodinámica
- Infecciones pulmonares
- Proceso de muerte encefálica
Extracción y mantenimiento del injerto
- Solución de preservación utilizada
- Tiempos de isquemia caliente
- Tiempos de isquemia fría
Características del receptor
- Patología de base (FPI, sarcoidosis)
- Hipertensión pulmonar
- Obesidad
Implante pulmonar
- Trasfusión de hemoderivados > 1L
- FiO ₂ reperfusión del injerto > 0.4
- Uso de circulación extracorpórea

El momento óptimo para establecer y clasificar la disfunción primaria del injerto ha sido debatido. El Grupo de Consenso del año 2016 recomienda que el momento de clasificación de la DPI se inicia en la reperfusión, después de la liberación del clampaje de la arteria pulmonar del segundo pulmón del receptor. El *time point* T0 puede ser establecido mediante la PaO₂/FiO₂ (la fracción entre la presión parcial de oxígeno arterial y la fracción de oxígeno inspirada), y la radiografía de tórax (realizada < 6 horas tras la reperfusión). La implantación de asistencia extracorpórea en los receptores pulmonares antes del trasplante puede cambiar el momento de la medición y requiere especial consideración en futuros estudios.

Se definen 4 grados de DPI, del 0 al 3, en gravedad ascendente, basados en la presencia de infiltrados en la radiografía de tórax y un grado variable de hipoxemia, medido con gasometrías diarias en distintos momentos tras el trasplante (T0 tras la reperfusión del segundo injerto, T24 a las 24 horas, T48 a las 48 horas y T72 a las 72 horas). También se incluyen en la DPI grado 3 a los pacientes que precisan de una ECMO postoperatoria por hipoxemia. La presencia de la DPI severa grado 3 a las 72 horas (T72) es un predictor de desarrollo de bronquiolitis obliterante (BOS) y mortalidad a largo plazo.

Se ha sugerido que el T0 tiene menos validez predictiva que los siguientes tiempos. Oto et al.(31) sugirieron que la evaluación en T0 podría ser problemático porque, invariablemente, incluía el efecto del intervalo de tiempo entre la reperfusión del primer y segundo pulmón. Para minimizar estas variables operatorias y la inestabilidad precoz postrasplante, este grupo sugirió evaluaciones adicionales en T6 y T12. T6 predeciría la duración de la intubación postrasplante inmediato en la unidad de cuidados críticos, mientras que T12 predeciría la mortalidad a los 90 días. Otros estudios avalan que T48 y T72 capturan mejor las formas clínicamente más significativas de la DPI.

El Grupo de Consenso propone que no se hagan cambios en la clasificación para los *time points* T0, T24, T48 y T72. Hace alguna consideración respecto a que el punto T0 podría ser omitido porque refleja cambios hemodinámicos y fisiológicos transitorios con poco efecto a largo plazo; no obstante, se ha visto que la clasificación T0 ha demostrado una validez para discriminar resultados a largo plazo aunque no tan fuerte como puntos de tiempos posteriores, y la identificación precoz de estos pacientes puede ser meritoria en algunas circunstancias. El T24 podría ser robusto para permitir la evaluación del efecto de las estrategias terapéuticas de la DPI durante el perioperatorio. La DPI grado 3 que aparece posteriormente (T48 y T72), parece tener mayor repercusión en los resultados a largo plazo, incluyendo BOS y mortalidad.

La clasificación de la severidad de la DPI esta basada en la PaO_2/FiO_2 (tabla 5).

Tabla 5. Definición de disfunción primaria del injerto.

Grado de DPI	Imagen radiológica de edema pulmonar	PaO ₂ /FiO ₂ ratio
DPI grado 0	No	Ninguna
DPI grado 1	Si	>300
DPI grado 2	Si	200-300
DPI grado 3	Si	<200

DPI, Disfunción primaria del Injerto; PaO₂ Presión parcial de oxígeno arteria; FiO₂, Fracción de oxígeno inspirado

Fuente: ISHLT 2016 (International Society for Heart and Lung Transplantation)

La DPI grado 0 indica la ausencia de lesión pulmonar aguda. El Grupo de Consenso de 2016 clarifica que “cualquier” fracción de PaO₂/FiO₂ será considerada grado 0 en ausencia de edema pulmonar difuso en las imágenes radiológicas. La DPI grado 0 y 1 tiene resultados similares a corto plazo, pero pueden ser divergentes a largo plazo (68). Por otra parte, la DPI grado 3 se asocia con mayor mortalidad y alteraciones más severas de los perfiles de los biomarcadores plasmáticos. Múltiples estudios traslacionales han demostrado, posteriormente, una asociación entre la DPI y los biomarcadores plasmáticos que reflejan una lesión del epitelio, una desregulación fibrinólisis/coagulación, una lesión endotelial y una activación de las células de adhesión molecular. El inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1, el receptor soluble para productos finales de glicación avanzada, la proteína secretora de células claras, la proteína C y la molécula de adhesión intercelular 1 han sido asociadas con la DPI.

Diversos estudios han validado la clasificación de la disfunción primaria del injerto, mostrando peores resultados con cada grado que se incrementa (29). Dado que los criterios para definirla están basados en los criterios del síndrome de distrés respiratorio del adulto, la revisión de Berlín de 2012 (32) proporciona una justificación por la posibilidad de añadir a los umbrales de gravedad, un nivel extra para PaO₂/FiO₂ < 100 pero el Grupo de Consenso consideró no añadir esta sugerencia, de momento, aunque en futuros estudios podría considerarse.

La clasificación de la DPI en pacientes que no están sometidos a ventilación mecánica a través de un tubo endotraqueal, ha generado una considerable controversia. La fracción $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ puede estar influenciada por la *positive end-expiratory pressure* (PEEP), entregada a través del tubo endotraqueal o la mascarilla ventilatoria. Este tema ha comenzado a ser más significativo con la expansión de las estrategias de ventilación no invasiva (VMNI), y otras formas de soporte, tales como los sistemas de entrega de oxígeno nasal a través de unas cánulas de alto flujo. El Grupo de Consenso recomendó que las estrategias de VMNI o de entrega de oxígeno nasal de alto flujo, deberían ser clasificados utilizando el mismo método que en los pacientes con ventilación mecánica, pero advirtió que los pacientes extubados con $\text{FiO}_2 > 40\%$, deberían ser clasificados de forma diferente a los que requieren VMNI, y recomendaba más investigaciones en estos pacientes.

El Grupo de Consenso también notificó, que los pacientes con fracción de $\text{FiO}_2 < 40\%$ no deberían ser considerados como grado 3 aunque hacían falta más estudios. Señalando la posibilidad que no se pueda obtener la PaO_2 para calcular la fracción de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$; la ratio $\text{Sat O}_2 / \text{FiO}_2$ podría ser calculada y los límites de clasificación de DPI 200 y 300 ajustados a 235 y 315 cuando los gases en sangre arterial no estuvieran disponibles.

En el perioperatorio del trasplante pulmonar, el soporte pulmonar con membrana extracorpórea (ECMO) se está utilizando cada vez más. Este tipo de asistencia en el período postrasplante ha sido históricamente considerado equivalente a un grado 3. El reconocimiento que las indicaciones de ECMO están cambiando (incluyendo su uso rutinario para las estrategias puente al trasplante), que existe variabilidad en la práctica y que la decisión de implantar esta asistencia depende de la elección del equipo, hace que el uso de ECMO afecte el número de pacientes con DPI grado 3. El Grupo de Consenso recomendó seguir utilizando el grado 3 para pacientes sin anomalías radiológicas, en los cuales la indicación de ECMO fuera hipoxemia. En los casos, en los cuales las imágenes radiológicas no fueran claras o que la indicación de ECMO no fuera primariamente por hipoxemia (fallo ventricular derecho), no sería apropiado establecer el grado 3 de DPI, y se recomienda que estos pacientes sean considerados “no clasificables”.

El óxido nítrico inhalado y el epoprotenol inhalado pueden mejorar la fracción de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, pero cómo afecta el uso de estas terapias a la clasificación de la DPI aún no está claro; de momento, se recomienda clasificar a estos pacientes como aquellos a los que no se les administra este tratamiento.

El tratamiento para la DPI sería de soporte: estableciendo una ventilación de protección pulmonar, utilizando óxido nítrico inhalado que es un vasodilatador pulmonar selectivo o prostaglandinas, fomentando la restricción hídrica y estimulando la diuresis, incluso la implantación de una asistencia respiratoria tipo ECMO en modalidad veno-arterial o veno-venosa dependiendo de si hay fallo o no de ventrículo derecho.

1.8.2 Rechazo agudo

El rechazo agudo es una complicación grave después del trasplante pulmonar. Es una causa temprana común de muerte dentro del año posterior al trasplante, y representa, aproximadamente, el 22,7 % de los fallecimientos (33). Los anticuerpos contra el antígeno leucocitario humano (HLA) y la infección por CMV se asocian con rechazo celular agudo (34). La exposición externa y la infección aumentan el riesgo.

El Grupo de Trabajo del Consejo de Patología de la ISHLT, revisó la formulación para la estandarización de la nomenclatura en el diagnóstico de rechazo pulmonar en el año 2016 (35).

El diagnóstico de rechazo agudo se realiza por una combinación de una disminución de la función pulmonar en más del 10%, opacidades en las imágenes radiológicas, y la presencia de infiltrados de linfocitos perivasculares e intersticiales a través de una biopsia pulmonar transbronquial.

El rechazo agudo puede estar mediado por una reacción inmunológica por linfocitos T, es el rechazo celular agudo (RCA) o mediado por anticuerpos que involucra a las células B, que es el rechazo humoral (RMA).

EL RCA se diagnostica con mayor frecuencia en los primeros 3 a 6 meses, y dentro de los primeros 1 a 2 años después del trasplante pulmonar (35). Las divisiones temporales del

rechazo celular agudo (RCA), que es el más frecuente, son hiperagudo (que ocurre durante el intraoperatorio o dentro de las 24 horas posteriores a la cirugía), agudo y crónico (que potencialmente se manifiesta como una causa oculta de disfunción crónica del injerto).

Clínicamente cursa con febrícula, tos y disnea. La sintomatología es inespecífica, y puede no estar presente en un tercio de los casos; además, puede coexistir con procesos infecciosos difíciles de diferenciar y con eosinofilia, la cual, no es valorable como marcador de rechazo. Las imágenes radiológicas son inespecíficas; en la radiografía de tórax pueden aparecer consolidaciones perihiliares y de los lóbulos inferiores, opacidades reticulonodulares, engrosamiento peribronquial y derrames pleurales. En la tomografía axial computerizada, aparece un patrón de vidrio deslustrado (frecuentemente en lóbulos inferiores), un engrosamiento septal interlobular y derrame pleural. Si persiste la sospecha de rechazo, hay que realizar una fibrobroncoscopia con biopsia transbronquial para poder descartar procesos infecciosos, y tratar correctamente el rechazo. El diagnóstico histopatológico de rechazo celular agudo se clasifica de grado A1 a grado A4.

En general, el tratamiento se inicia en función de las manifestaciones clínicas y la severidad de las lesiones histopatológicas. El tratamiento del rechazo agudo mínimo grado A1 asintomático, sigue siendo un tema de debate. Si el tipo de rechazo es A1/A2 se ajusta la inmunosupresión, si hay clínica de rechazo. Los grados A2 ACR o superiores requieren tratamiento con metilprednisolona (10-15 mg/kg al día, o 500 a 1000 mg, durante 3 días) seguido de una reducción gradual con prednisolona oral. No existe un régimen estandarizado aceptado para el tratamiento del rechazo agudo persistente o refractario, pero se han probado terapias adicionales, que incluyen globulina antitimocítica, alemtuzumab, radiación linfóide total y fotoaféresis extracorpórea.

Cuando el rechazo pulmonar es grave, puede causar insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda que requiere terapia con oxígeno y otras medidas de apoyo, que van desde ventilación mecánica no invasiva o invasiva hasta soporte vital extracorpóreo.

El rechazo celular agudo difiere del rechazo humoral, esta última es una entidad cada vez más estudiada, y con la que hay que establecer el diagnóstico diferencial también. Es un

proceso de activación inmunitaria, mediante el cual las células B aloespecíficas y las células plasmáticas producen anticuerpos dirigidos contra los antígenos pulmonares del donante. El complejo antígeno-anticuerpo da como resultado una respuesta inmunitaria amplificada, a través de vías dependientes e independientes del complemento, que produce patología del tejido pulmonar y disfunción del injerto en un grado variable (36). Los criterios diagnósticos clave del rechazo humoral incluyen, la presencia de anticuerpos dirigidos contra los antígenos leucocitarios humanos del donante (HLA) y una histología pulmonar característica con evidencia de complemento CD4 dentro del injerto (37). Aunque la presencia de tinción capilar CD4 en el tejido alveolar, puede respaldar la presencia de un proceso mediado por anticuerpos, otras etiologías, incluida la lesión por adquisición (por ejemplo, la lesión alveolar aguda después de isquemia/reperfusión), el rechazo celular agudo de alto grado y la infección, deben ser considerados en el diagnóstico diferencial.

Es importante el diagnóstico del rechazo humoral, ya que el tratamiento difiere del tratamiento del rechazo celular, incluye también corticoides, pero puede precisar plasmaféresis o la administración de rituximab. El tratamiento va dirigido a la supresión de la vía de las células B y la depleción de anticuerpos circulantes. Sin embargo, es difícil sacar conclusiones firmes sobre la eficacia relativa de cualquier régimen, porque los tratamientos se han de individualizar, y dependen en gran medida del curso clínico y de la respuesta a otros tratamientos.

La ISHLT publicó un documento de consenso sobre el diagnóstico estándar de rechazo humoral en el año 2016, con una división clínica y subclínica según la función del aloinjerto (35). El rechazo humoral se define, además, por los siguientes criterios: (1) exclusión de otras causas potenciales como infección; (2) características histopatológicas anormales; (3) la presencia de anticuerpos específicos donantes circulantes; y (4) la tinción C4d positiva en el endotelio capilar.

Especial merece la caracterización completa del candidato sensibilizado. Estos pacientes deben tener actualizaciones frecuentes (desde mensual a cada 3 meses) mientras están en la lista de espera, y después de eventos de sensibilización como la transfusión de

hemoderivados y el embarazo. Los protocolos de lista de espera para la desensibilización, generalmente se han basado en los protocolos de los candidatos a trasplante de riñón e incluyen inmunoglobulina intravenosa y plasmaféresis, con la adición ocasional de bortezomib y rituximab (38). Además, la gran mayoría de los trasplantes de pulmón no están programados, lo que hace que el momento de la desensibilización en la lista de espera sea problemático si los niveles de anticuerpos se recuperan. Si se sabe que el receptor tiene anticuerpos específicos del donante, los datos de observación sugieren que el tratamiento perioperatorio con plasmaféresis, inmunoabsorción, inmunoglobulina intravenosa o rituximab puede mejorar los resultados. El papel de la estratificación del riesgo basada en pruebas cruzadas virtuales versus pruebas cruzadas basadas en células requiere más estudio(39).

1.8.3 Disfunción crónica del injerto pulmonar

La International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT), reconoció la necesidad de desarrollar un enfoque estándar para la clasificación de la disfunción persistente del injerto, ya que el rechazo crónico del trasplante pulmonar incluye diferentes formas de presentación clínica.

En 1993, Cooper et al., introdujeron la primera definición de “Síndrome de Bronquiolitis Obliterante” (BOS), un síndrome clínico, basado en la espirometría, que es el sello patológico del rechazo crónico (40). El BOS fue identificado como una disminución persistente del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) igual o mayor del 20% comparado con el FEV₁ de referencia, definido este último como la media de los dos mejores FEV₁ postoperatorios medidos (no necesariamente consecutivos), tomados, al menos, con 3 semanas de diferencia y después de la exclusión de otras causas conocidas pulmonares y extrapulmonares de disminución de FEV₁ (rechazo agudo, infección, alteraciones de la anastomosis bronquial o la hiperinsuflación del pulmón nativo en trasplantes unipulmonares). Desde el informe original de *Cooper et al.*, se ha publicado una definición revisada incorporando un nuevo estadio, “BOS 0-p”, caracterizado por una caída del 10 al 20% en el FEV₁, sugiriendo un potencial BOS (41). La intención de este nuevo

estadio era desencadenar investigaciones y terapias tempranas con la esperanza de prevenir una mayor disfunción del injerto.

Diferentes patrones del deterioro de la función pulmonar han sido descritos en la última década. *Sato et al.* (42). identificaron un deterioro de la función pulmonar que era de naturaleza restrictiva más que obstructiva, y se acompañaba de cambios pleurales y/o fibrosis intersticial en los estudios de imagen. Esto llevó a la introducción del término “Síndrome de Aloiinjerto Restrictivo” (RAS), el cual fue inicialmente descrito como un declive restrictivo crónico y persistente de la función pulmonar (disminución de la capacidad pulmonar total (TLC) mayor del 10% respecto al valor basal ,comparado con las medias de los 2 mejores valores postoperatorios, en el contexto de la disminución del FEV₁ > o igual a 10%, a menudo con opacidades persistentes en la tomografía computerizada de tórax (43).

Glanville introdujo el término “Disfunción crónica del injerto pulmonar” o CLAD, por sus siglas en inglés (*Chronic Lung Allograft Dysfunction*,) que engloba las manifestaciones clínicas de una serie de procesos patológicos en la vía aérea y parénquima del injerto pulmonar, que conducen a un deterioro significativo y persistente de la función pulmonar (con o sin cambios patológicos radiológicos de tórax) que ocurre después de los 3 meses del trasplante pulmonar (43).

La ausencia de una definición de consenso del CLAD y cómo se relaciona con el BOS ha sido problemática. Factores que incluyen la variada sincronización y reproducibilidad de la espirometría, y la frecuente presencia de condiciones potencialmente reversibles como la infección, el derrame pleural o el rechazo agudo que posteriormente no logran mejorar con el tratamiento, pueden llevar a una falta de acuerdo sobre la presencia y momento de aparición de CLAD. No obstante, algunos autores han utilizado el término CLAD como sinónimo de BOS, o una combinación de BOS y RAS, mientras otros proponen el uso de CLAD para todos los descensos de FEV₁ post-trasplante.

Como consecuencia, el Pulmonary Council de la ISHLT reunió a un grupo de expertos para crear una robusta definición para el término CLAD que abarcaría su definición, etiología,

fenotipos, patología, tratamientos y resultados (43). Se reconoció que la falta de literatura disponible sobre este tema específico obligaba a generar un informe de consenso basado en la opinión de expertos. El principal objetivo de este informe de consenso, era estandarizar la nomenclatura del CLAD y sus fenotipos clínicos para facilitar la colaboración entre centros que investigan la patogénesis, prevención y tratamiento del CLAD.

Por tanto, el CLAD se define como la disminución persistente $\geq$ o igual al 20% del valor de FEV_1 a partir del valor de referencia sobre la línea base. El valor basal se calcula como la media de los 2 mejores valores basales postoperatorios (tomados con más de 3 semanas de diferencia). El CLAD puede presentarse como un patrón predominantemente ventilatorio obstructivo, un patrón restrictivo o un patrón mixto obstructivo/ restrictivo.

Se establece que el nivel crítico de cambio en la función pulmonar es una caída mayor o igual del 20% del nivel basal de FEV_1 con o sin cambios en la FVC (capacidad vital forzada), para calificarlo como posible CLAD. Aún así, se acepta que la mayoría de los centros de investigación desencadenarán una serie de investigaciones en el umbral $\geq$ o igual 10% para “potencial” CLAD, reconociendo que este umbral cae fuera de la variabilidad normal de FEV_1 . (84). Si los parámetros de la función pulmonar permanecen alterados en una segunda lectura, al menos 3 semanas después del primer 20% de caída desde el valor inicial, después de un tratamiento adecuado de las causas secundarias tales como infección, el rechazo agudo celular mediado por anticuerpos o una estenosis de la vía aérea, entonces el diagnóstico de “probable” CLAD puede ser realizado (para establecer el diagnóstico de CLAD definitivo debería mantenerse 3 meses). En el consenso de expertos de ISHTL 2019, se acordó utilizar la nueva clasificación de CLAD (CLAD 0- 4) y abandonar la anterior categorización de BOS (tabla 7). El estadio CLAD 3 ($>35\%$ hasta 50%) y el estadio CLAD 4 ($< \text{ó} = 35\%$), se introdujeron para reflejar mejor las diferencias en el pronóstico y permitir futuros estudios clínicos con estadios específicos de CLAD. También se decidió no incluir el estadio 0-p, que solo se incluyó en el sistema de estadificación como *trigger* para iniciar investigaciones ante sospecha de posible CLAD.

Tabla 6. Estadiaje disfunción crónica del injerto.

Estadiaje	Espirometria
CLAD 0	FEV ₁ > 80% FEV ₁ basal
CLAD 1	FEV ₁ > 65-80 % FEV ₁ basal
CLAD 2	FEV ₁ > 50-65 % FEV ₁ basal
CLAD 3	FEV ₁ > 35-50% FEV ₁ basal
CLAD 4	FEV ₁ < ó = 35% FEV ₁ basal

Fuente:

CLAD, Chronic lung allograft dysfunction; FEV₁, volumen espiratorio forzado en 1er segundo

El CLAD puede ser parcialmente reversible después de la administración de tratamiento, sugiriendo que la disfunción del injerto observada fuera debida a la inflamación de la vía aérea y a la fibrosis del parénquima/pleural, que causarían un daño permanente. Una lesión aguda reversible, tal como la infección o el rechazo agudo puede coexistir con el desarrollo incipiente de la disfunción crónica del injerto, ya que todas estas patologías son conocidos factores de riesgo para la disfunción aguda del injerto y el subsecuente CLAD. Estas dos condiciones no son mutuamente excluyentes, y es la suma neta de los efectos persistentes después de un ciclo completo de terapia lo que determina si se puede establecer un diagnóstico firme de CLAD. Por tanto, si después de solventar el episodio agudo, la función del injerto no se recupera o se continúa deteriorándose más allá de 3 meses entonces la definición de CLAD se confirma.

Este síndrome, Incluye diferentes formas de presentación, diferenciando los siguientes fenotipos:

- Síndrome de Bronquiolitis obliterante (BOS). Es la manifestación más común del CLAD, es la obstrucción al flujo de la vía aérea originado por una bronquiolitis obliterante sin opacidades permanentes pulmonares, cuya definición se ha explicado anteriormente. Las alteraciones radiológicas típicas son de predominio en lóbulos inferiores con un patrón en mosaico y atrapamiento aéreo en la tomografía de tórax, así como la

presencia de bronquiectasias de tracción. El diagnóstico de confirmación es el estudio anatomopatológico a través de una biopsia transbronquial, que muestra un proceso fibrótico con obliteración progresiva de los bronquios distales.

- Síndrome del injerto restrictivo (RAS). Hasta un 30% de los pacientes con CLAD desarrollan un trastorno restrictivo. Si presenta opacidades radiológicas persistentes se denomina RAS, anteriormente denominado R-CLAD, definido fisiopatológicamente con anterioridad. En las pruebas de imagen se objetiva fibrosis de predominio en los lóbulos superiores, y en la anatomía patológica se evidencia una fibroelastosis del parénquima pulmonar. Si a pesar de los esfuerzos terapéuticos, ambos hechos, tanto la restricción fisiológica como las opacidades radiológicas persisten después de 3 meses, entonces el diagnóstico definitivo de CLAD con fenotipo RAS se confirma. Progresión de forma más rápida y tiene peor pronóstico que el BOS (85).
- Disfunción del injerto neutrofílica reversible (NRAD). Se caracteriza por presentar neutrofilia en la vía aérea (lavado broncoalveolar (BAL) >15 % neutrófilos) y mejoría funcional (>10 % del FEV₁) tras el tratamiento con azitromicina.

Tabla 7. Fenotipos básicos en la disfunción crónica del injerto.

	Obstructivo FEV₁/FVC<0,7	Restrictivo TLC≥10%basal	Opacidades TAC
BOS	Si	No	NO
RAS	No	Si	Si
Mixto	Si	Si	Si
Indefinido	Si Si	No Si	Si No

*BOS, Síndrome Bronquiolitis Obliterante; TAC, Tomografía computerizada; FEV₁ Volumen forzado espiratorio en 1 segundo; RAS, Síndrome restrictivo del aloinjerto; FVC, Capacidad vital forzada; TLC, Capacidad pulmonar total; TAC, Tomografía. *Indefinido, define CLAD, pero con dos posibles combinaciones de variables, fenotipo mixto.*

Dada la incertidumbre inherente a establecer el diagnóstico del trastorno restrictivo dependiendo únicamente de la espirometría, se recomienda medir la capacidad pulmonar

total (TLC) por pletismografía corporal para confirmar la sospecha diagnóstica en todos los casos, salvo que exista una contraindicación específica. Así, obtener una TLC basal a los 3-6 meses postrasplante, junto con una tomografía de alta resolución a los 6 meses proporciona una línea de base clínicamente útil. La proporción FEV_1/FVC por definición es > 0.7 en los procesos restrictivos pero estos cambios son difíciles de interpretar en algunas situaciones. Por ejemplo, después de un trasplante unipulmonar, por un síndrome pulmonar obstructivo crónico o en presencia de una estenosis de la anastomosis después de un trasplante bipulmonar, la ratio FEV_1/FVC puede permanecer < 0.7 , incluso si hay RAS. En este caso, la disminución de la TCL puede ser la única señal de restricción en la prueba de función pulmonar. Otra incorrecta interpretación de la ratio FEV_1/FVC , es cuando los fenotipos BOS se mueven dentro de los fenotipos mixtos. En estos pacientes normalmente la ratio FEV_1/FVC se mantendrá por debajo de 0.7 pero puede incrementarse respecto a la última espirometría BOS. En estos casos, las opacidades persistentes en las técnicas de imagen asociado a la disminución de TLC $>10\%$, puede ser el mejor indicador del desarrollo de un fenotipo mixto.

Hay pocas opciones de tratamiento, la mayoría se han aplicado en pacientes con BOS pero su eficacia es limitada. Ante la sospecha o el diagnóstico de disfunción crónica del injerto, el paso inicial suele ser un aumento de la inmunosupresión; actualmente el tacrolimus es el anticalcineurínico de elección asociado a una antimetabolito como el micofenolato mofetil.

En el CLAD (BOS), la administración sostenida de altas dosis de corticoides debería ser evitada debido a los efectos secundarios y a la pérdida de eficacia. No hay guías formales de tratamiento para RAS y los estudios clínicos no han demostrado la eficacia de ninguna actuación (86). No obstante, algunos informes y una pequeña serie de casos han demostrado efectos marginales (tanto la mejoría y la estabilización de los cambios intersticiales como de la función pulmonar) con la utilización fuera de indicación de pirfenidona y nintedanib, o alemtuzumab (44-46).

Estudios no controlados con azitromicina, han demostrado una mejoría e incluso normalización del FEV_1 en una proporción significativa de pacientes diagnosticados de

CLAD, y típicamente asociados con neutrofilia en el lavado broncoalveolar. Un ensayo randomizado placebo-control publicado por Corris et al. (47) corroboró estos resultados, y también demostró que un retraso del tratamiento de unos meses no tenía un impacto negativo en la mejoría del FEV₁. Algunos efectos beneficiosos con la adición de Montelukast (antagonista de los receptores de los leucotrienos), se han visto después de un estudio piloto y en un ensayo clínico unicéntrico randomizado placebo-control, aunque la controversia de sus efectos permanece (48).

En la actualidad, solo el tratamiento profiláctico con azitromicina ha demostrado que reduce de forma significativa la prevalencia del BOS en un ensayo clínico aleatorizado (49). Otros estudios no randomizados con estatinas, vitamina D, micofenolato versus everolimus no han obtenido resultados concluyentes (50). De nuevo, el tacrolimus comparado con la ciclosporina fue asociado con una reducción significativa del riesgo de BOS grado ≥ 1 , tres años después del trasplante pulmonar, aunque el criterio de evaluación principal no se hizo mediante una revisión de datos independiente (51).

Otras opciones terapéuticas para el CLAD (BOS)) que no responden a un cambio de inmunosupresión o a la introducción de fármacos inmunomoduladores, incluye la irradiación linfóide total o la fotoforesis (fotoquimioterapia extracorpórea) (53,54). Este procedimiento está claramente establecido como parte del tratamiento del CLAD, ya que reduce el descenso del FEV₁ en un 80 % de los pacientes. Algunos pacientes mejoran hasta más del 10 % su FEV₁ previa, pero se considera a los pacientes como respondedores ante la presencia de la estabilización de la función pulmonar. Tiene pocos efectos secundarios y bajo riesgo de infecciones: no es citopénico, no es inmunosupresor y no produce mutaciones. Los principales efectos secundarios están relacionados con los accesos venosos y las infecciones de los dispositivos de larga duración. En las recomendaciones de la *American Society of Apheresis*, la indicación de fotoquimioterapia extracorpórea en BOS tiene un grado de recomendación 1C y categoría 2 (55).

El retrasplante parece ser la única opción terapéutica para el CLAD avanzado, en pacientes bien seleccionados con un deterioro de su función no reversible y terminal. No obstante,

el retrasplante este asociado con una mortalidad postoperatoria alta, especialmente en el RAS (56).

2 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1 Hipótesis

La escasez de donantes continúa siendo uno de los factores limitantes del trasplante pulmonar. El aumento de las indicaciones y la concepción del trasplante como terapia eficaz, contribuye al desequilibrio entre la oferta y la demanda e impacta negativamente en la lista de espera de los receptores, repercutiendo en la mortalidad y situación clínica con la que llegan al momento del trasplante. Basándose en esta premisa, para intentar ampliar las opciones de tratamiento de los pacientes con enfermedad pulmonar terminal, se inició un programa para la obtención de donantes en asistolia controlada, siguiendo todas las directrices éticas y legales.

En este trabajo se pretende demostrar que los trasplantes pulmonares realizados en el hospital la Fe, durante los tres primeros años del programa, con donantes tras parada cardiocirculatoria (MIII), después de un proceso de adecuación del tratamiento de soporte vital tienen resultados, en términos de complicaciones y supervivencia, similares a los trasplantes pulmonares realizados con donantes con muerte encefálica (ME) y, por tanto, son una opción válida para los pacientes en lista de espera.

2.2 Objetivos

Objetivo principal. Comparar los resultados de supervivencia del trasplante pulmonar, realizado con donantes en asistolia controlada y los realizados con donantes en muerte encefálica a los 30 días y al año.

Primer objetivo secundario. Evaluar la incidencia de disfunción primaria del injerto y del síndrome de disfunción crónica del injerto, dos de las principales causas de morbi-mortalidad entre los donantes procedentes de muerte encefálica y los procedentes de donación en asistolia a los 30 días y al año de la realización del trasplante.

Segundo objetivo secundario. Evaluar el tipo e incidencia de complicaciones médicas y quirúrgicas entre los donantes procedentes de muerte encefálica y los procedentes de donación en asistolia a los 30 días y al año de la realización del trasplante.

3 METODOLOGÍA

3.1 Diseño del proyecto de investigación

Es un estudio unicéntrico, observacional, retrospectivo y comparativo de 177 pacientes adultos, divididos en dos grupos que recibieron un trasplante pulmonar en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe.

El ámbito poblacional fueron todos los pacientes trasplantados de pulmón, mayores de 18 años desde el 1 de enero de 2017 y el 31 de diciembre de 2019.

Se distribuyeron en dos grupos, aquellos que recibieron un órgano tras un proceso de donación en asistolia controlada tipo Maastricht III, y los que recibieron el órgano de un donante que falleció por muerte encefálica. El seguimiento finalizó en diciembre de 2020 para completar el registro de un año de seguimiento después del trasplante.

Todos los pacientes del estudio fueron tratados siguiendo los protocolos hospitalarios de manejo anestésico-quirúrgico perioperatorio del Servicio de Anestesia y Reanimación del Hospital Universitario y Politécnico La Fe, que aseguraba su homogeneidad en el manejo. Este proyecto fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario y Politécnico la Fe de Valencia.

Los criterios de inclusión fueron los pacientes en los que se había realizado un trasplante pulmonar (unipulmonar o bipulmonar) procedentes de lista de espera o en situación de Urgencia o Código Cero, durante el período comprendido del 1 enero de 2017 al 31 de diciembre de 2019). Los criterios de exclusión fueron los retrasplantes y los trasplantes combinados (trasplante cardiopulmonar y trasplante hepatopulmonar).

3.2 Recolección y protección de datos

La información incluida en el estudio se recogió mediante la revisión de la historia clínica electrónica de los pacientes, en el momento de la inclusión y a la finalización del estudio.

La recogida de datos clínicos y analíticos se realizó retrospectivamente en bases de datos independientes, en formularios de diseño adecuados para su tratamiento informático; revisando la historia clínica informatizada preoperatoria de los pacientes para obtener las variables demográficas, clínicas y de laboratorio y, posteriormente hasta el alta para la recogida de las variables intraoperatorias y de evolución postoperatoria. Los programas de gestión clínica sanitaria utilizados para la consulta y extracción de los datos fueron ORION CLINIC®, ICIP critical care® e ICIP anestesia®.

Las variables recogidas en el formulario se trasladaron a una hoja de Excel y se sometió a análisis estadístico con el lenguaje de programación estadística R versión 4.0.5, por el departamento de Bioestadística del Instituto de Investigación Sanitaria (IIS) la Fe.

3.3 Definición de las variables de estudio

Se establecieron los siguientes criterios para agrupar las complicaciones, en base a definiciones publicadas:

- *Disfunción Primaria del injerto.* Se definió la disfunción primaria del Injerto (DPI) grado 3 como hipoxemia (relación $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 200$) durante las primeras 72 horas con infiltrado radiológico y no atribuible a otras causas.; DPI grado 2 (relación $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ 200-300), grado 1 (relación $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 > 300$), ambos con infiltrados pulmonares en la radiografía) y grado 0 pacientes sin infiltrados/edema pulmonar independientemente de la $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$. (43).
- *Rechazo.* El diagnóstico de rechazo se realizó por criterios anatomopatológicos (35).
- *Hemorragia.* Se consideró hemorragia grave la necesidad de transfusión mayor de 3 Unidades de Concentrado de Hematíes.

-
- *Infección*. Se consideró infección cuando hubo aislamientos positivos para cualquier germen, con o sin evidencia clínica de la misma. Los métodos para la obtención de aislamiento microbiológico fueron la fibrobroncoscopia con lavado y aspirado broncoalveolar (BAL y BAS) (9). La serología permitió establecer el diagnóstico de infección o reactivación de citomegalovirus (CMV).
 - La *insuficiencia renal* se estableció según la clasificación de KDIGO (57). Considerando insuficiencia renal un Filtrado glomerular (FG) <60 ml/min con incremento de valores de creatinina superiores a 0.3mmol/l del valor basal o un valor de creatinina > 1.5 mg/dl durante 48 horas.
 - *Hipertensión pulmonar* en el receptor. PaPm $\geq$ 25 mmHg en reposo medida por cateterismo cardíaco derecho (58).
 - Deterioro grave del ventrículo derecho. Se define como la presencia de deterioro de la fracción de eyección (FE) del VD por análisis cualitativo o TAPSE < 15 mm en el ecocardiograma.
 - Tiempo de isquemia. Definida como el tiempo transcurrido desde que se inicia la hipoperfusión del órgano en la donación en asistolia controlada o el clampaje de la aorta en la donación en muerte encefálica hasta el desclampaje arterial en el receptor (paso de la sangre del receptor por el órgano donante).
 - Las complicaciones de la vía aérea se categorizaron de la siguiente manera: *a)* se definió estenosis bronquial cuando el tejido de granulación o cicatricial produjo una disminución mayor al 50% del lumen bronquial; *b)* se definió broncomalacia cuando se demostró por fibrobroncoscopia un colapso dinámico superior al 50% de la luz bronquial en la espiración; *c)* se definió estenosis bronquial asociada a broncomalacia cuando se confirmó la presencia de las dos entidades, y *d)* se definió dehiscencia de la anastomosis cuando se observó pérdida de la continuidad de la línea de sutura.
 - Complicaciones torácicas. Englobaría la lesión del nervio frénico, cuya traducción clínica es la parálisis diafragmática, que se define como un ascenso diafragmático en la radiografía de tórax que no tenía previo al trasplante. También incluiría la imagen radiológica de neumotórax, la infección de la herida quirúrgica, el hematoma mediastínico no quirúrgico, el seroma, etc .

3.3.1 Variables de los donantes

- Edad. En la fecha en la que se realizó el trasplante. Variable cuantitativa expresada en años.
- Sexo. Variable cualitativa (hombre o mujer).
- Índice de masa corporal. La medida de obesidad se determina mediante este índice que se calcula dividiendo el peso en kilogramos por el cuadrado de la estatura en metros (IMC: kg/m^2). Según el National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) el sobrepeso se define como un $\text{IMC} > 25 \text{ Kg/m}^2$ y obesidad $\text{IMC} > 30 \text{ Kg/m}^2$.
- Causa de muerte. Variable cualitativa nominal. Accidente cerebrovascular (ACV), Encefalopatía anóxica, Traumatismo craneoencefálico (TCE) y otras.
- Tiempo de ventilación mecánica. Variable cuantitativa expresada en horas.
- Tiempo de estancia en cuidados críticos. Variable cuantitativa expresada en días.
- Patologías concomitantes (hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, tabaquismo). Variable cualitativa nominal.
- Necesidad de vasopresores. Variable dicotómica nominal (sí/no).
- Vasopresores (dosis máxima administrada): Variable cuantitativa expresada en $\mu\text{g/kg/min}$.
- Presión parcial de oxígeno en sangre arterial. (PpO_2) Variable cuantitativa continua expresada en mmHg. La muestra se obtiene de sangre arterial tras administrar durante 5 minutos oxígeno al 100% con una PEEP de 5 cm H_2O .

3.3.2 Variables de los receptores

- Edad (la fecha que se realizó el trasplante). Variable cuantitativa expresada en años.
- Sexo. Variable cualitativa (hombre/mujer).
- Índice de masa corporal. La medida de obesidad se determina mediante este índice que se calcula dividiendo el peso en kilogramos por el cuadrado de la estatura en metros (IMC: kg/m^2). Según el National Heart, Lung and Blood

Institute (NHLBI) el sobrepeso se define como un IMC > 25 Kg/m² y obesidad IMC > 30 Kg/m².

- Enfermedad que indica el trasplante (diagnóstico). Variable cualitativa nominal.

Se establecen los siguientes grupos:

- ⇒ Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, EPOC (incluyendo el tipo enfisema y el déficit de alfa 1 antitripsina).
- ⇒ EPID (Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa). Son las Neumonías intersticiales idiopáticas (NII) incluyendo la neumonía intersticial no específica (NINE) y otras neumonías intersticiales primarias o asociadas a otros procesos (sarcoidosis, proteinosis alveolar, linfangioleiomatosis) separando el diagnóstico de Fibrosis pulmonar idiopática (FPI) por su alta prevalencia.
- ⇒ Fibrosis Quística (FQ).
- ⇒ Enfermedades supurativas (bronquiectasias, síndrome de Kartagener).
- ⇒ Hipertensión Pulmonar (HTP).
- Patología concomitante (hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), dislipemia (DL), tabaquismo). Variable cualitativa nominal.
- Necesidad de catecolaminas (noradrenalina). Variable dicotómica nominal (si/no).
- Noradrenalina (dosis máxima administrada). Variable cuantitativa expresada en µg /kg/min.
- Necesidad de catecolaminas (Dobutamina). Variable dicotómica nominal (si/no).
- Dobutamina (dosis máxima administrada). Variable cuantitativa expresada en µg /kg/min.
- Necesidad de catecolaminas (Adrenalina). Variable dicotómica nominal (si/no) .
- Adrenalina (dosis máxima administrada). Variable cuantitativa expresada en µg /kg/min.
- Presión parcial de oxígeno en sangre arterial. (PpO₂) Variable cuantitativa continua expresada en mmHg.
- Colonización receptores. Variable cualitativa nominal.

-
- Cirugía torácica previa. Variable cualitativa dicotómica (si/no).
 - Hipertensión pulmonar (HTP). Variable cualitativa dicotómica (si/no).
 - Grado de hipertensión pulmonar. Variable cualitativa nominal expresada en mmHg .Estableciendo los siguientes grupos: normal <25 mmHg, leve 25-35 mmHg, moderada 36-45 mmHg y grave > 45 mmHg.
 - Deterioro grave del ventrículo derecho. Variable cualitativa dicotómica (si/no).
 - ECMO pretrasplante. Variable cualitativa dicotómica (si/no). Implante de asistencia membrana de oxigenación con circulación extracorpórea antes del trasplante.
 - Situación de urgencia cero. Variable dicotómica (si/no).

3.3.3 Variables del trasplante

- CMV mismatch de alto riesgo (donante positivo/receptor negativo). Variable cualitativa dicotómica (si/no).
- Relación RM-DF (receptor masculino/donante femenino). Variable cualitativa dicotómica (si/no).
- Tipo de trasplante pulmonar. Variable cualitativa nominal (bipulmonar/unipulmonar).
- Tipo de abordaje quirúrgico. Variable cualitativa nominal. En trasplantes pulmonares bilaterales: toracotomía anterior bilateral con sin esternotomía transversa (Clamshell). En trasplantes unipulmonares: toracotomía posterolateral.
- Duración del tiempo quirúrgico. Expresado en horas. Variable cuantitativa.
- Hemorragia. Variable dicotómica (si/no) Se consideró hemorragia grave la necesidad de transfusión mayor de 3 unidades de concentrado de hematíes.
- Utilización de óxido nítrico inhalado (NO_i). Variable dicotómica (si/no).
- ECMO veno-arterial (ECMO V-A) intraoperatorio. Variable dicotómica (si/no).
- Motivo de implante de ECMO V-A intraoperatorio. Variable cualitativa nominal.
- Duración de ECMO V-A intraoperatorio. Expresado en minutos. Variable cuantitativa.
- Tiempo de isquemia. Expresado en minutos. Variable cuantitativa.

3.3.4 Variables perioperatorias durante su estancia en cuidados críticos quirúrgicos

- Tiempo de extubación. Variable cuantitativa expresada en horas.
- Necesidad de reintubación. Variable cualitativa dicotómica (si/no).
- Motivo de reintubación. Variable cualitativa nominal.
- Necesidad de traqueostomía. Variable cualitativa dicotómica (si/no).
- Necesidad de ventilación mecánica no invasiva (VMNI). Variable cualitativa dicotómica (si/no).
- Tiempo de VMNI. Variable cuantitativa expresada en horas.
- Tiempo total de ventilación mecánica total. Variable cuantitativa expresada en horas.
- Necesidad de ECMO postoperatorio. Variable cualitativa dicotómica (si/no).
- Necesidad de noradrenalina. Variable cualitativa dicotómica (si/no).
- Dosis máxima de noradrenalina. Variable cuantitativa expresada en $\mu\text{g/kg/min}$.
- Necesidad de dobutamina. Variable cualitativa dicotómica (si/no).
- Dosis máxima de dobutamina. Variable cuantitativa expresada en $\mu\text{g/kg/min}$.
- Necesidad de adrenalina. Variable cualitativa dicotómica (si/no).
- Dosis máxima de adrenalina. Variable cuantitativa expresada en $\mu\text{g/kg/min}$.
- Tiempo de estancia en la Unidad de Cuidados Críticos Quirúrgicos. Variable cuantitativa expresada en días.
- Necesidad de reintervención quirúrgica. Variable cualitativa dicotómica (si/no).
- Motivo de reintervención quirúrgica. Variable cualitativa nominal.

3.3.5 Variables postoperatorias durante su estancia hospitalaria

- Disfunción primaria del injerto (DPI). Variable cualitativa dicotómica (si/no). Según los criterios de la *International Society for Heart and Lung Transplantation* ISHLT.
- Grado de disfunción primaria del injerto. Variable cualitativa nominal.

-
- Rechazo agudo (RA) precoz. Variable cualitativa dicotómica (si/no). El diagnóstico de rechazo se realizó por criterios anatomopatológicos en los primeros tres meses del trasplante.
 - Grado de rechazo agudo. Variable cualitativa nominal. Según la clasificación de la ISHLT del rechazo celular agudo en la biopsia del tejido pulmonar.
 - Infecciones pulmonares Infección. Variable cualitativa dicotómica (si/no).
 - Tipo de infección pulmonar. Variable cualitativa nominal. Se definen 3 categorías según el microorganismo aislado: infección bacteriana, vírica o fúngica.
 - Complicaciones de la anastomosis. Variable cualitativa dicotómica (si/no). Se define como cualquier complicación bronquial y/o vascular que requiera algún tipo de tratamiento.
 - Tipo de complicación de la anastomosis. Variable cualitativa nominal. Se definen los siguientes tipos: Isquemia sutura bronquial, dehiscencia sutura bronquial, estenosis bronquial y/o vascular.
 - Complicaciones torácicas. Variable cualitativa nominal.
 - Complicaciones cardiovasculares. Variable cualitativa dicotómica (si/no).
 - Tipo de complicaciones cardiovasculares. Variable cualitativa nominal. Englobando las patologías en grupos: fibrilación/flutter auricular, HTA y otras: disfunción ventrículo derecho, BCRIHH, SCASEST, arritmias ventriculares).
 - Complicaciones tromboembólicas. Variable cualitativa dicotómica (si/no).
 - Tipo de complicaciones tromboembólicas Variable cualitativa nominal. Se establecen 3 categorías: Tromboembolismo pulmonar (TEP), trombosis yugular, femoral y trombosis venosa profunda (TVP).
 - Complicaciones metabólicas. Variable cualitativa dicotómica (si/no).
 - Tipo de complicaciones metabólicas. Variable cualitativa nominal. Se establecen 4 categorías: Hiperglucemia, dislipemia, alteraciones electrolíticas (hiponatremia, hipomagnesemia) y otras (desnutrición calórico-proteica, hipovitaminosis D).
 - Complicaciones digestivas. Variable cualitativa dicotómica (si/no).

-
- Tipo de complicaciones digestivas. Variable cualitativa nominal. se establecen los siguientes grupos, grupos: gastroparesia, distensión abdominal, diarrea, disbacteriosis intestinal, graves (colecistitis perforada, peritonitis por perforación cecal), esteatosis hepática, hemorragia digestiva baja y otras (náuseas, vómitos, hipertransaminemia, ulcus duodenal por *Helicobacter Pylori*, reflujo gastroesofágico).
 - Complicaciones neurológicas. Variable cualitativa dicotómica (si/no).
 - Tipo de complicaciones neurológicas. Variable cualitativa nominal. Accidente cerebrovascular, crisis comiciales, síndrome confusional agudo y dolor neuropático toracotomía y neuropatía periférica.
 - Complicaciones hematológicas. Variable cualitativa dicotómica (si/no).
 - Tipo de complicaciones hematológicas. Variable cualitativa nominal. Anemia, plaquetopenia, leucopenia y ac linfocitotóxicos positivos.
 - Insuficiencia renal. Variable cualitativa dicotómica (si/no).
 - Otras complicaciones hospitalarias. Variable cualitativa nominal.
 - Reingreso en la Unidad de Cuidados Críticos Quirúrgicos. Variable cualitativa dicotómica (si/no).
 - Motivo reingreso. Variable cualitativa nominal.
 - Tiempo de estancia hospitalaria. Variable cuantitativa expresada en días.

3.3.6 Variables de seguimiento a largo plazo

- Tiempo de seguimiento. Variable cuantitativa continua. Se contabiliza el tiempo en meses desde el trasplante hasta un año después, finalizando el estudio el 31 de diciembre de 2020.
- Disfunción crónica del injerto (CLAD, siglas en inglés). Variable cualitativa dicotómica (si/no).
- Tipos CLAD. Variable cualitativa nominal.
- Otras complicaciones pulmonares. Variable cualitativa nominal.
- Complicaciones de la anastomosis. Variable cualitativa dicotómica (si/no).
- Infecciones pulmonares. Variable cualitativa dicotómica (si/no).

-
- Tipo de infecciones pulmonares. Variable cualitativa nominal. Bacteriana, vírica y fúngica.
 - Malignidad. Variable cualitativa dicotómica (si/no).
 - Tipo de malignidad. Variable cualitativa nominal.
 - Reacción adversa o efectos secundarios a fármacos. Variable cualitativa nominal.
 - Complicaciones cardiovasculares. Variable cualitativa dicotómica (si/no) Fibrilación auricular, flutter auricular, HTP secundaria, HTA, otras (bloqueo BAV completo, arritmias ventriculares).
 - Tipos de complicaciones cardiovasculares. Variable cualitativa nominal.
 - Complicaciones tromboembólicas. Variable cualitativa dicotómica (si/no).
 - Tipos de complicaciones tromboembólicas. Variable cualitativa nominal. TEP, TVP, trombosis yugular.
 - Complicaciones digestivas. Variable cualitativa dicotómica (si/no).
 - Tipos de complicaciones digestivas. Variable cualitativa nominal. Esteatosis hepática, colelitiasis, diarrea, disbacteriosis intestinal, neumatosis intestinal, graves (perforación colón/sigma) y otras (hernia epigástrica, diverticulitis, disfagia orofaríngea, esofagitis candidatica).
 - Complicaciones metabólicas. Variable cualitativa dicotómica (si/no).
 - Tipos de complicaciones metabólicas. Variable cualitativa nominal. Diabetes corticoides, hiperparatiroidismo secundario, desnutrición calórico-proteica.
 - Complicaciones neurológicas. Variable cualitativa dicotómica (si/no).
 - Tipos de complicaciones neurológicas. Variable cualitativa nominal. Ictus cerebral, crisis comiciales, neuropatía de la toracotomías y neuropatía periférica.
 - Complicaciones hematológicas. Variable cualitativa dicotómica (si/no).
 - Tipos de complicaciones hematológicas. Variable cualitativa nominal. Anemia, leucopenia, trombopenia, pancitopenia, eosinofilia, aplasia serie roja.
 - Otras complicaciones.

3.3.7 Variables relacionadas con la mortalidad

- Causa inmediata de fallecimiento. Variable nominal.
- Mortalidad global. Pacientes fallecidos tras el trasplante pulmonar durante todo el período de seguimiento.
- Mortalidad precoz. Pacientes fallecidos durante los primeros 30 días tras el trasplante.
- Mortalidad al año. Pacientes fallecidos durante el primer año de seguimiento tras el trasplante pulmonar, excluyendo los pacientes fallecidos los primeros 30 días.

3.3.8 Análisis estadístico de las variables definidas

Todos los datos recogidos han sido tratados mediante el programa estadístico R, versión 4.0.5, por el Departamento de Bioestadística del Instituto de Investigación Sanitaria (IIS) la Fe.

Las variables cuantitativas se describen mediante la media $\pm$ la desviación típica y el rango [mínimo, máximo], mientras que las variables cualitativas se describen mediante el conteo total en cada grupo y su porcentaje dentro de dicho grupo entre paréntesis.

Las posibles diferencias entre grupos para las variables cuantitativas se evaluaron mediante un contraste de medias (prueba de la t), mientras que las diferencias asociadas a las variables cuantitativas se evaluaron mediante una prueba de proporciones (prueba de la chi-cuadrado).

Los posibles factores de riesgo para la disfunción primaria del injerto grado 3 se calcularon con un análisis univariante basado en la regresión logística. Los factores que aparecen como significativos en el análisis univariante, se incluyeron a continuación en un análisis de regresión logística multivariante para ver sus efectos en conjunto. Como estimación del riesgo relativo se calculó el odd ratio (OD) y su intervalo de confianza al 95% se estimaron

para cada análisis y su interpretación es la siguiente. Un odd ratio entre 0 y 1 indica que la variable estudiada tiene una relación inversa con la posibilidad de desarrollar DPI grado 3, es decir, que no se dé la variable bajo estudio disminuye la probabilidad de desarrollar DPI grado 3. Valores de odd ratio mayores de uno indican una relación directa con la posibilidad de desarrollar DPI grado 3, es decir, que se dé la variable bajo estudio aumenta la probabilidad de que se desarrolle DPI grado 3.

El análisis de supervivencia dentro de cada grupo de donación se realizó mediante estimadores de Kaplan-Meier. Se utilizó este estimador ya que tiene en cuenta la censura (pacientes que sobreviven al tiempo de observación del estudio). Para comparar si las diferencias observadas entre las curvas de supervivencia en ambos grupos de donación pueden ser explicadas o no por el azar, se realizó la prueba estadística de logaritmo del rango ("logrank"). El análisis de los factores de riesgo para cada grupo de donación se realizó en primer lugar con un análisis de regresión univariante de Cox para la evaluación individual de cada una de las variables asociadas a mortalidad y las variables que resulten significativas se incluyeron en un análisis de regresión multivariante de Cox. Para cada uno de los análisis se estimó el Hazard ratio (HR) como estimación del riesgo relativo junto con su intervalo de confianza al 95%. La interpretación del Hazard ratio es la misma que en el caso del odd ratio explicado anteriormente.

El p-valor asociado a cada una de las pruebas se considera significativo si es menor de 0,05.

4 RESULTADOS

El número total de pacientes incluidos en este estudio fue de 177. Se excluyeron 6 retrasplantes, 1 trasplante cardiopulmonar y un fallecido “*in tabula*”. El grupo de donación en muerte encefálica (ME) incluyó a 134 pacientes y el grupo de donación Maastricht III (M III) incluyó a 43 pacientes.

4.1 Variables preoperatorias e intraoperatorias

4.1.1 Variables de los donantes

El análisis de las variables demográficas de los donantes se puede observar en la tabla 8. La edad y el índice de masa corporal se distribuyen de manera homogénea entre ambos grupos de donantes, observándose medias muy similares. Sin embargo, las diferencias de sexos entre ambos grupos son significativa, observándose la tendencia contraria entre ambos grupos.

Tabla 8. Variables demográficas de los donantes

Variables donantes	Maastricht III	Muerte encefálica	P-valor
Edad	55,35±13,05 [16, 76]	55,05±14,26 [15, 79]	0,8995
Índice masa corporal (IMC)	26,64±4,97 [18,29, 47,48]	26,10±3,97 [18,22, 41,41]	0,5107
Sexo	H = 30 (69,8%) M= 13 (30,2%)	H = 51 (38,1%) M= 83 (61,9%)	0,0005

Las diferentes causas de la muerte de los donantes en ambos grupos se recogen en la siguiente tabla. La principal causa en ambos grupos es el accidente cerebrovascular predominando el ACV hemorrágico. Las diferencias que se observan no resultaron significativas (p-valor = 0,4783).

Tabla 9. Causas de muerte de los donantes

Causa de muerte donantes	Maastricht III	Muerte encefálica
ACV	26 (60,5%)	97(72,3%)
Encefalopatía anóxica	5 (11,6%)	8 (6,0%)
TCE	8 (18,6%)	27 (20,1%)
Otras	4 (9,3%)	2 (1,5%)

La media de tiempo de ventilación mecánica (tiempo recogido en horas y trasladado a días) para el grupo Maastricht III fue de $6,81 \pm 8,09$ días, mientras que en el grupo de muerte encefálica la media fue de $2,36 \pm 0,28$ días, que supone una diferencia significativa entre las medias de ambos grupos (p -valor=0,0009).

El tiempo en la unidad de cuidados intensivos para los donantes del grupo Maastricht III fue de media $8 \pm 8,29$ días, mientras que en el grupo de muerte encefálica fue de $2,57 \pm 3,11$ días, con un máximo de 29 y 17 días respectivamente. Esta diferencia es significativa con un p -valor de 0,0090.

La tabla 10 que muestra las patologías concomitantes (diabetes mellitus, tabaquismo, hipertensión arterial y dislipemia) en ambos grupos no encuentra diferencias significativas.

Tabla 10. Patologías concomitantes de los donantes

Patologías concomitantes donantes	Maastricht III	Muerte encefálica	P-valor
Diabetes mellitus	NO = 36 (83,7%) SI = 7 (16,3%)	NO = 112 (83,6%) SI = 22 (16,4%)	0,8843
Tabaquismo	NO = 30 (69,8%) SI = 13 (30,2%)	NO = 96 (71,6%) SI = 38 (28,4%)	0,5508
Hipertensión arterial	NO = 26 (60,5%) SI = 17 (39,5%)	NO = 72 (53,7%) SI = 62 (46,3%)	0,5508
Dislipemia	NO = 31 (72,1%) SI = 12 (27,9%)	NO = 108 (80,6%) SI = 26 (19,4%)	0,3329

El porcentaje de cada grupo sanguíneo del donante según el grupo de donación aparece en la Tabla 11.

Tabla 11. Grupo sanguíneo de los donantes

Grupo sanguíneo donantes	Maastricht III	Muerte encefálica
O	20 (46,5%)	70 (52,2%)
A	21 (48,8%)	54 (40,3%)
B	2 (4,7%)	10 (7,5%)

De los 43 pacientes del grupo Maastricht III, a 20 (46,5%) se les administró **noradrenalina** con una dosis máxima de 0,1 en todos ellos. Sin embargo, entre los pacientes del grupo de muerte encefálica, a 113 (84.3%) se les administraron catecolaminas (noradrenalina) con una dosis mayor y variable de media $2\pm1,9$, con un rango de 0,01 a 0.5 La diferencia entre la proporción de pacientes en ambos grupos a los que se les administró noradrenalina resultó altamente significativa ($p\text{-valor}<0,0001$).

La presión parcial de oxígeno en sangre arterial (PpO₂) tuvo una media de $455,37\pm63,06$ y un rango entre 296 y 615 en el grupo de Maastricht III, mientras que en el grupo de muerte encefálica fue de $463,47\pm74,66$ con un rango entre 315 y 670, aunque esta diferencia no resultó significativa ($p\text{-valor}=0,4863$).

4.1.2 Variables de los receptores

El análisis de las variables demográficas de los receptores se puede observar en la tabla 12. La edad, el índice de masa corporal (IMC) y el sexo se distribuyen de manera homogénea en ambos grupos, observándose medias (en el caso de la edad y el IMC) y porcentajes de género, a favor del sexo masculino, muy similares. Además, el análisis estadístico de las tres variables indica que las diferencias que se encuentran entre ambos grupos no son significativas ($p>0,05$).

Tabla 12. Variables demográficas de los receptores

Variables demográficas receptores	Maastricht III	Muerte encefálica	P-valor
Edad	54,88±10,92 [24, 67]	54,50±14,15 [16, 71]	0,8518
Índice masa corporal (IMC)	27,33±5,1 [21, 38]	23,64±3,57 [17, 32]	0,6614
Sexo	H = 30 (69,8%) M= 13 (30,2%)	H = 88 (65,7%) M= 46 (34,3%)	0,7567

El conteo de los diferentes diagnósticos que indican el trasplante para cada grupo de donación se puede observar en la tabla 13. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica es similar en ambos grupos (unificando EPID y Fibrosis Quística) y la enfermedad pulmonar intersticial difusa es más frecuente globalmente en la ME. En general la distribución de los diagnósticos es bastante similar con algunas pequeñas diferencias no significativas (p-valor=0,4281).

Tabla 13. Indicaciones de trasplante pulmonar

Diagnóstico receptores	Maastricht III	Muerte encefálica
EPOC	20 (46,7%)	56 (41,8%)
EPID	16 (36,5%)	59 (44,2%)
Fibrosis Quística	4 (9,5%)	13 (9,7%)
Hipertensión pulmonar	3 (7,3%)	3 (2,2%)
Enfermedad supurativa	0 (0,0%)	3 (2,2%)

EPOC, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; EPID, Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa

Con respecto a las patologías concomitantes, se consideraron las siguientes patologías: diabetes mellitus (DM), tabaquismo, hipertensión arterial (HTA) y dislipemia. Los resultados de los conteos para los grupos de donación se recogen en la tabla 14. Los porcentajes de pacientes con HTA son similares en ambos grupos de donación. Sin embargo, existen diferencias significativas en el resto de las patologías concomitantes consideradas. En el caso de DM, existe un mayor porcentaje de pacientes con DM en el

grupo Maastricht III que en el grupo de muerte encefálica. En el caso del tabaquismo, los porcentajes entre ambos grupos son similares. Por último, existe un porcentaje significativamente mayor de pacientes con dislipemia en el grupo de donantes Maastricht III.

Tabla 14. Patologías concomitantes de los receptores

Patologías concomitantes receptores	Maastricht III	Muerte encefálica	P-valor
Diabetes Mellitus	NO=34 (79,1%) SI = 9 (20,9%)	NO = 115 (85,8%) SI = 19 (14,2%)	0,0164
Tabaquismo	NO = 14 (32,6%) SI = 29 (67,4%)	NO = 50 (37,3%) SI = 84 (62,7%)	0,7022
Hipertensión arterial	NO = 33 (76,7%) SI = 10 (23,3%)	NO = 102 (76,1%) SI = 32 (23,9%)	1,0000
Dislipemia	NO = 38 (88,4%) SI = 5 (11,6%)	NO = 95 (70,9%) SI = 39 (29,1%)	0,0353

En el grupo de Maastricht III, 24(55,8%) de los receptores estaban colonizados, siendo la cepa predominante *pseudomona aeruginosa* en 8 pacientes (18,6%) por encima de los 52(38,8%) pacientes del grupo de muerte encefálica colonizados, predominando también la *P.aeruginosa* 19(14,17%) en los resultados del BAL, aunque esta diferencia no resultó significativa (p-valor = 0,2699). En la tabla 15 podemos ver las distintas colonizaciones por grupo.

Tabla 15. Colonización de los receptores

Colonización receptores	Maastricht iii	Muerte encefálica
<i>Scedosporium apiospermium</i>	1	1
<i>Aspergillus flavus</i>	0	1
<i>Aspergillus fumigatus</i>	1	4
<i>Aspergillus nidulans</i>	0	1
<i>Aspergillus niger</i>	0	1
<i>Aspergillus terreus</i>	1	0
<i>Aspergillus ustus</i>	1	0
<i>Aspergillus niger</i>	1	0
<i>Candida albicans</i>	2	4
<i>Citrobacter freundii</i>	1	0
<i>Escherichia coli</i>	0	1
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	1	6
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	4
<i>Leishmania</i>	1	0
<i>Moxarella catarrhalis</i>	1	1
<i>Mycobacterium abscesus</i>	1	0
<i>Nocardia farcinica</i>	0	1
<i>Nocardia asteroides</i>	0	1
<i>Proteus mirabilis</i>	1	1
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	8	19
<i>Pseudomona putida</i>	0	1
<i>Raoutella planticola</i>	0	1
<i>Serratia marcescens</i>	2	3
<i>Stenotrophomona maltophila</i>	0	1

De los 43 pacientes del grupo Maastricht III, sólo 3 de ellos (7%) tuvieron una cirugía torácica previa frente a los 12 (9%) del grupo de muerte encefálica, lo que no supone una diferencia significativa entre ambos grupos (p -valor = 0,9278). Las cirugías a las que se sometieron dichos pacientes fueron cirugías mínimamente invasivas para drenaje de neumotórax y colocación de stent endobronquiales.

Respecto a la variable de Hipertensión pulmonar (HTP), 22 (51,2%) pacientes del grupo de donación de Maastricht III presentaban hipertensión pulmonar, frente a los 57 (42,5%) del grupo de muerte encefálica, pero esta diferencia no resultó significativa (p-valor = 0,4158). El grado de HTP para los pacientes que la presentan de ambos grupos se recoge en la tabla 16.. Las diferencias entre los grados de HTP entre ambos grupos tampoco resultó significativa (p-valor=0,6705).

Tabla 16. Grado de hipertensión pulmonar

Grado de HTP	Maastricht III	Muerte encefálica
Grave	1 (5,26%)	4 (7,69%)
Moderada	6 (31,57%)	11 (21,15%)
Ligera	12 (63,15%)	37 (71,15%)

Con respecto a la disfunción leve del ventrículo derecho, únicamente 2 (5%) pacientes del grupo Maastricht III y 3 (2%) pacientes del grupo de muerte encefálica presentaron esta disfunción, siendo la diferencia entre grupos no significativa (p-valor = 0.7628).

Ninguno de los pacientes del grupo Maastricht III precisó ECMO pretrasplante, mientras que 3 (2,2%) de los pacientes del grupo de muerte encefálica sí que lo necesitaron.

El 3 (7%) de los pacientes del grupo Maastricht III tuvieron una situación de urgencia cero, frente a los 15 (11%) que la tuvieron en el grupo de muerte encefálica, sin embargo, esta diferencia no fue significativa (p-valor = 0,6127).

El porcentaje de cada grupo sanguíneo del receptor según el grupo de donación aparece en la tabla 17.

Tabla 17. Grupo sanguíneo de los receptores

Grupo sanguíneo receptores	Maastricht III	Muerte encefálica
O	19 (44,2%)	60 (45,15)
A	21 (48,8%)	58 (43,6%)
B	3 (7%)	10 (7,5%)
AB	0	6 (3,8%)

4.1.3 Variables perioperatorias del trasplante

El grado de mismatch de Citomegalovirus (CMV), establece el riesgo de desarrollar la infección en función del estado serológico entre el donante (D) y el receptor(R). El riesgo se considera intermedio, en los receptores seropositivos pretrasplante (R+) y es máximo en los receptores seronegativos que reciben un donante seropositivo (D+/R-). Tal como se parecía en la tabla18, hay más pacientes con riesgo alto en el grupo de muerte encefálica, sin embargo, estas diferencias no resultaron significativas (p-valor = 0,0945).

Tabla 18. Grado de mismatch Citomegalovirus de los receptores

Grado mismatch CMV	Maastricht III	Muerte encefálica
Alto	2 (4,7%)	21 (15,7%)
Intermedio	39 (90,7%)	111 (82,8%)
Bajo	2 (4,7%)	2 (1,5%)

CMV, Citomegalovirus

La relación entre el grado de CMV mismatch y el desarrollo de una infección CMV a largo plazo aparece en la tabla 19, donde se indica el número de pacientes que han desarrollado una infección CMV a largo plazo según su grado de mismatch.

Se observa que de los 21 pacientes con grado alto de mismatch en el grupo de muerte encefálica, 9 desarrollan infección CMV a largo plazo (42%), mientras que de los dos con mismatch alto en el grupo de Maastricht III, ninguno desarrolló dicha infección.

Tabla 19. Relación entre el grado de CMV mismatch y la infección por CMV

Grado mismatch CMV	Infección Maastricht III	Infección Muerte encefálica
Alto	0 (0%)	9 (42%)
Intermedio	2 (5%)	12 (10,8%)
Bajo	0 (0%)	0 (0%)

CMV, Citomegalovirus

Respecto a la tasa de supervivencia en cada grupo según su grado de mismatch a 30 días, los resultados aparecen en la tabla 20.

Tabla 20. Relación entre el grado de mismatch CMV y la supervivencia a los 30 días.

Grado mismatch CMV	Supervivencia 30 días Maastricht III	Supervivencia 30 días Muerte encefálica
Alto	1 (50%)	21 (100%)
Intermedio	35 (87,7%)	101 (83,5%)
Bajo	2 (100%)	2 (100%)

CMV, Citomegalovirus

Respecto a la tasa de supervivencia en cada grupo según su grado de mismatch a un año, los resultados aparecen en la tabla 21.

Tabla 21. Relación entre el grado de mismatch CMV y la supervivencia al año

Grado mismatch CMV	Supervivencia 1 año Maastricht III	Supervivencia 1 año Muerte encefálica
Alto	1 (50%)	19 (90,5%)
Intermedio	33 (84,6%)	93 (83,8%)
Bajo	2 (100%)	2 (100%)

CMV, Citomegalovirus

La relación RM-DF (receptor masculino/donante femenino) resultó ser significativamente mayor en el grupo de muerte encefálica, 43 pacientes (32,1%) frente a los 5 (11,6%) del grupo Maastricht III (p-valor = 0,0151).

El tipo de trasplante según el grupo de donación se puede observar en la tabla 22. Los porcentajes son muy similares en cada grupo, y las pequeñas diferencias observadas resultaron no significativas (p-valor = 1).

Tabla 22. Tipos de trasplante pulmonar

Tipo de trasplante	Maastricht III	Muerte encefálica
Bipulmonar	34 (79,1%)	108 (80,6%)
Unipulmonar	9 (20,9%)	26 (19,4%)

La media de horas de tiempo quirúrgico es similar en ambos grupos. En el grupo Maastricht III la media fue $4,38 \pm 1,17$ horas con un rango entre 2 y 6 horas, mientras que en el grupo de muerte encefálica fue de $4,40 \pm 4,59$ horas con un rango entre 1 y 8 horas. Esta diferencia no resultó significativa (p-valor = 0,7333).

Además, 5(11,6%) pacientes del grupo Maastricht III necesitaron transfusión de más de 3 unidades de concentrado de hematíes (UCH), frente a los 4 (3%) del grupo de muerte encefálica, sin embargo, esta diferencia resultó no ser significativa (p-valor = 0,0649).

Con respecto a la utilización de óxido nítrico inhalado, en 8 (18,6%) pacientes del grupo Maastricht III fue necesaria la utilización del NOi, mientras que, en el grupo de muerte encefálica, fue necesaria en 18 (13,4%) pacientes. Aunque fue mayor en el grupo de Maastricht III, la diferencia no fue significativa (p-valor = 0,3262).

Por otra parte, 25 pacientes (58%) del grupo Maastricht III, necesitaron ECMO veno-arterial (ECMOv-a) intraoperatorio, frente a los 75 (56%) del grupo de

muerte encefálica, lo que representa una diferencia no significativa (p -valor = 0,9419). Los motivos y la duración en minutos para aquellos pacientes que lo necesitaron aparecen en la tabla 23.

Tabla 23. Causas implantación ECMO

Causas implantación ECMO	Maastricht III		Muerte encefálica	
	Nº de pacientes	Duración (min)	Nº de pacientes	Duración (min)
Hipertensión pulmonar	8	133,6±59,3	20	685,7±2345,3
Inestabilidad hemodinámica	4	168,7±45,4	12	146,6±38,6
Complicaciones quirúrgicas	0	--	2	71,0±69,3
Electivo	0	--	6	1312,8±2891
Hipoxemia severa	13	145,5±46,6	35	497±1104,1

ECMO (Membrana de Oxigenación Extracorpórea)

Por último, los tiempos de isquemia en ambos grupos aparecen analizados en la tabla 24. Los tiempos de isquemia son significativamente mayores en el grupo de Maastricht III cuando consideramos los trasplantes bipulmonares, y sigue siendo mayor con los trasplantes unipulmonares, pero la diferencia en este caso no es significativa.

Tabla 24. Tiempos de isquemia del injerto.

Tipo de trasplante	Maastricht III	Muerte encefálica	p-valor
Bipulmonar	326,1±56,8 [205, 463]	286,3±76,2 [135, 510]	0,0019
Unipulmonar	244,3±45,9 [180, 270]	260±85,1 [95, 420]	0,4997

4.2 Variables postoperatorias hospitalarias a los 30 días

El tiempo de extubación en horas para el grupo Maastricht III fue de $35 \pm 97,3$ con un rango entre 6 y 552, mientras que para el grupo de muerte encefálica fue mayor con una media de $40 \pm 131,14$ con un rango entre 2 y 1320, pero estas diferencias no fueron significativas ($p\text{-valor} = 0,8274$).

De los pacientes del grupo de donación Maastricht III, 3 (7%) necesitaron reintubación, todos ellos por insuficiencia respiratoria, mientras que en el grupo de muerte encefálica un porcentaje mayor de pacientes, 26 (18%), la necesitaron, 21 de ellos por insuficiencia respiratoria, y el resto por hemorragia, hipertensión pulmonar, laceración pulmonar, shock hemorrágico o taquicardia ventricular, sin embargo, esta diferencia en porcentajes resultó no significativa ($p\text{-valor} = 0,0932$).

De los tres pacientes del grupo MIII, 1(33,3%) de ellos presentó DPI y ninguno parálisis frénica, mientras que en el grupo de ME 13(50%) presentaron DPI y 2 (8,7%) parálisis frénica.

Por otra parte, 5(11,6%) de los pacientes del grupo Maastricht III necesitaron una traqueostomía, frente a los 16(11,9%) del grupo de muerte encefálica, con lo que la diferencia entre ambos grupos resultó no significativa ($p\text{-valor} = 1$).

La media de VMNI (en horas) en el grupo M III fue de $36,16 \pm 90,88$ frente a la media en el grupo ME que fue de $43,21 \pm 123,92$, con máximos de 494 y 720 respectivamente, siendo esta diferencia no significativa ($p\text{-valor} = 0,6883$).

Por otra parte, la media de tiempo de ventilación mecánica total (VMT) para el grupo de donación M III fue de $69,95 \pm 125,8$, mientras que en el grupo de donación ME fue de $77,31 \pm 178,4$, con máximos de 552 y 1320, sin embargo, esta diferencia de medias no es significativa ($p\text{-valor} = 0,5963$).

En cuanto a la necesidad de soporte con asistencia con membrana de circulación extracorpórea (ECMO) en el postoperatorio fue requerida por 9(20,9%) pacientes del grupo de ME y 2(4,65%) del grupo MIII.

La necesidad de diferentes catecolaminas: noradrenalina, dobutamina y adrenalina y sus dosis máximas aparecen en la tabla 25. En el caso de la noradrenalina, el porcentaje de pacientes que la necesitan es similar (p -valor = 1), y las dosis máximas ($\mu\text{g/kg/min}$) son ligeramente superiores en el grupo de Maastricht III, aunque esta diferencia no resultó significativa (p -valor = 0,1219). En el caso de la dobutamina, el porcentaje de pacientes que la necesitan en el grupo de Maastricht III es ligeramente mayor, aunque esta diferencia no es significativa (p -valor = 0,5882) y la dosis máxima ($\mu\text{g/kg/min}$) también tiene una media ligeramente mayor en dicho grupo, pero no significativa (p -valor = 0,4153). Por último, en el caso de la adrenalina, en ambos grupos 2 pacientes la necesitaron, pero la diferencia en porcentajes resultó no significativa (p -valor = 0,5333) y la dosis en estos cuatro pacientes fue la misma $0.1 \mu\text{g/kg/min}$.

Tabla 25. Titulación de catecolaminas en el postoperatorio del trasplante pulmonar

	Maastricht III		Muerte encefálica	
Fármaco	Nº de pacientes	Dosis máxima	Nº de pacientes	Dosis Máxima
Noradrenalina	37 (86%)	$0,51 \pm 0,36$	116 (86,6%)	$0,41 \pm 0,28$
Dobutamina	11 (25,6%)	$5,75 \pm 2,19$	27 (20,2%)	$4,80 \pm 2,43$
Adrenalina	2 (4,7%)	0.1 ± 0	2 (1,4%)	0.1 ± 0

Por último, el tiempo de estancia en la unidad de cuidados críticos quirúrgicos fue mayor en el grupo de muerte encefálica con una media de $11,22 \pm 14,88$ días con un rango entre 0 y 72, mientras que en el grupo de Maastricht III la media fue de $8,82 \pm 9,01$ días con un rango entre 2 y 31. Sin embargo estas diferencias no fueron significativas (p -valor = 0,9676).

Con respecto a las complicaciones postoperatorias, en la tabla 26 aparecen enumeradas. Ningún grupo presenta diferencias significativas en el porcentaje de pacientes que sufren cada una de las complicaciones. 1) disfunción primaria del injerto. 2) rechazo agudo 3) infecciones pulmonares 4) complicaciones de la anastomosis 5) reintervención quirúrgica 6) complicaciones torácicas (parálisis diafragmática) 7) complicaciones cardiovasculares 8) complicaciones tromboembólicas 9) complicaciones metabólicas 10) complicaciones digestivas 11) complicaciones neurológicas 12) complicaciones hematológicas 13) Insuficiencia renal 14) otras complicaciones.

Tabla 26. Complicaciones en el postoperatorio del trasplante pulmonar según el tipo de donación a los 30 días

Complicaciones	Maastricht III	Muerte encefálica	p-valor
DPI	14 (32,6%)	43 (32,1%)	1,0000
Rechazo agudo	12 (27,9%)	49 (36,6%)	0,3591
Infección pulmonar	17 (39,5%)	52 (38,8%)	0,8499
Anastomosis	5 (11,6%)	18 (13,4%)	0,6823
Reintervención quirúrgica	10 (23,2%)	29 (21,6%)	1,0000
Torácicas	12 (27,9%)	28 (20,9%)	0,4551
Cardiovasculares	14 (32,6%)	39 (29,1%)	0,8112
Tromboembolismo	2 (4,7%)	15 (11,2%)	0,0986
Metabólicas	18 (41,9%)	53 (39,5%)	0,9284
Digestivas	19 (44,2%)	52 (38,8%)	0,6545
Neurológicas	7 (16,3%)	19 (14,2%)	0,9276
Hematológicas	14 (32,6%)	24 (17,9%)	0,0685
Insuficiencia renal	8 (18,6%)	33 (24,6%)	0,5440
Otras	19 (44,2%)	10 (7,5%)	<0,0001

DPI (Disfunción primaria del injerto)

En la tabla 27 aparecerán las complicaciones aparecidas tras el seguimiento a 12 meses. Ninguna de las complicaciones presenta una diferencia significativa entre los grupos de

donación, salvo las complicaciones digestivas más frecuentes en el grupo MIII (p-valor=0,0014).

Tabla 27. Complicaciones del trasplante pulmonar según el tipo de donación durante el año de seguimiento

Complicaciones	Maastricht III	Muerte encefálica	p-valor
CLAD	8 (18,6%)	16 (12%)	0,3927
Anastomosis	5 (11,6%)	18 (13,4%)	0,9636
Infección pulmonar	17 (39,5%)	70 (52,2%)	0,2025
Malignidad	2 (4,7%)	6 (4,2%)	0,9543
Insuficiencia renal	24 (55,8%)	62 (46,2%)	0,3605
Cardiovasculares	4 (9,3%)	25 (18,7%)	0,2281
Tromboembólicas	3 (7%)	15 (11,2%)	0,6127
Digestivas	30(69,8%)	54(40,3%)	0,0014
Metabólicas	11 (25,6%)	35 (26,1%)	1,0000
Neurológicas	6 (14%)	9 (7%)	0,2428
Hematológicas	7 (16,3%)	19 (14,2%)	0,9276
Otras	8 (18,6%)	29 (21,6%)	0,8332

CLAD (Disfunción crónica del injerto)

4.2.1 Disfunción primaria del injerto (DPI)

La incidencia de DPI fue de 14 casos (32,6%) para el grupo Maastricht III y de 43 casos (32,1%) para el grupo de muerte encefálica (p-valor = 1,0000), pero la incidencia de grado 3 supuso el 50% de los casos de DPI en el grupo de MIII y del 62,8% en el de ME (p-valor = 0,9438).

Tabla 28. Grados de disfunción primaria del injerto

Grado de DPI	Maastricht III	Muerte encefálica
Grado 1	4 (28,6%)	8 (18,6%)
Grado 2	3 (21,4%)	8 (18,6%)
Grado 3	7 (50%)	27 (62,8%)

DPI (Disfunción primaria del Injerto)

A continuación, aparecen los resultados del estudio de factores pronósticos univariantes para cada grupo de donación:

Tabla 29. Análisis univariante de los factores pronósticos de la disfunción primaria del injerto en donación Maastricht III.

Maastricht III (Univariante)	Proporción	Odd Ratio (OR) (95% IC)	p-valor
Sexo receptor = mujer	2/13 (15,4%)	1,1 (0,2-8,5)	0,9167
Edad receptor > ó = 60 años	1/17 (5,9%)	4,8 (0,7-95,6)	0,1655
Tabaquismo = SI	2/4 (50%)	7.5 (1,4-59,2)	0,02868
Cirugía previa = SI	0/3	NO CALCULABLE	
IMC receptor >25	4/21 (19,1%)	0,75 (0,13-3,9)	0,7311
HTP severa= SI	1/4 (25%)	0,54 (0,6-12)	0,6241
Trasplante urgencia = SI	1/3 (33,3%)	0,07 (0,003-0,873)	0,5121
ECMO Críticos	0/0	NO CALCULABLE	
Tiempo de VM	199+-229,9	1,0 (0,9-1,0)	0,5974
Trasplante unipulmonar=SI	0/9	NO CALCULABLE	
Edad donante >55años	0/25	NO CALCULABLE	
RM-DF = SI	0/5	NO CALCULABLE	
CLAD = BOS	6/41 (14,6%)	5.8 (0,2-162,0)	0,2339
Infección = SI	3/17	0,9 (0,2-4,9)	0,8443

IMC (Índice de masa Corporal), HTP (Hipertensión Pulmonar Severa), ECMO (Membrana de Circulación Extracorpórea), VM (Ventilación Mecánica), RM_DF (Receptor masculino- Donante femenino), CLAD (Chronic Lung Dysfunction), Allograft, BOS (Síndrome de Bronquiolitis Obliterante).

Como se aprecia en la tabla 29, en el grupo de donación Maastricht III aparece como significativo el tabaquismo (considerando fumadores y ex-fumadores). El hecho de que el

paciente sea fumador o ex-fumador aumenta la probabilidad de desarrollar DPI de grado 3.

El hecho de que sólo 7 pacientes de este grupo desarrollen DPI de grado tres provoca que no sea posible estudiar varias de las variables propuestas al tener 0 pacientes que presenten dicha variable y además desarrollen DPI de grado 3.

Tabla 30. Análisis univariante de los factores pronósticos de la disfunción primaria del Injerto en la donación en muerte encefálica.

Muerte encefálica (Univariante)	Proporción	Odd Ratio (OR) (95% IC)	p-valor
Sexo receptor = mujer	10/46 (21,7%)	0,86 (0,36-2,13)	0,7402
Edad receptor > ó = 60 años	17/61 (27,9%)	0,1 (0,02-0,41)	0,0294
Tabaquismo = SI	12/84 (14,3%)	2,6 (1,1-6,2)	0,0316
Cirugía previa = SI	0/12	NO CALCULABLE	
IMC receptor >25	14/65 (21,5%)	0,88 (0,37-2,05)	0,7611
HTP severa= SI	6/9 (66,6%)	2,7 (1,12-6,87)	0,0021
Trasplanre urgencia = SI	3/15 (20%)	1,01 (0,29-4,68)	0,9878
ECMO Críticos	1/3 (33,3%)	0,49 (0,04,10,89)	0,5722
Tiempo de VM	45,6+- 69,1	1,0 (0,9-1,1)	0,2905
Trasplante unipulmonar=SI	5/26 (19,2%)	1,07 (0,38-3,49)	0,8965
Edad donante >55años	13/75 (17,3%)	1,48 (0,63-3,49)	0,3611
RM-DF = SI	6/43 (14%)	1,85 (0,72-5,39)	0,2236
CLAD = BOS	0/8	NO CALCULABLE	
Infección = SI		1,0 (0,4-2,4)	0,9641

IMC (Índice de masa Corporal) , HTP (Hipertensión Pulmonar Severa), ECMO (Membrana de Circulación Extracorpórea), VM (Vnetilación Mecánica), RM_DF (Receptor masculino- Donante femenino), CLAD (Chronic Lung Dysfunction Allograft, BOS (Síndrome de Bronquiolitis Obliterante).

Tal como se expone en la tabla 30, en el grupo de donación de muerte encefálica se obtienen tres variables significativas que pueden ser consideradas como factor pronóstico de desarrollo de DPI grado 3: que la edad del receptor sea >60 años disminuye las probabilidades de desarrollar DPI de grado 3, sin embargo, el hecho de padecer tabaquismo y la hipertensión pulmonar severa aumenta dichas probabilidades.

Si se incluyen estas tres variables en el análisis multivariante (tabla 31), se obtiene que la edad del receptor deja de ser significativa, mientras que la hipertensión pulmonar severa y el tabaquismo se mantienen como factores de riesgo de desarrollar DPI de grado tres en el grupo de donación de muerte encefálica.

Tabla 31. Análisis multivariante de los factores pronósticos de la disfunción primaria del injerto en la donación en muerte encefálica.

Muerte encefálica (Multivariante)	Proporción	Odd Ratio (OR) (95% IC)	p-valor
Edad receptor ≥ 60	2,075	0,80-5,58	0,13552
HTP severa	0,097	0,02-0,44	0,00346
Tabaquismo = SI	2,595	1,01-6,92	0,05000

HTP (Hipertensión Pulmonar Severa).

4.2.2 Rechazo agudo

El rechazo agudo (RA) se produjo en 12 (27,9%) pacientes del grupo Maastricht III, frente a los 49 (36,6%) del grupo de muerte encefálica, sin ser esta diferencia significativa (p-valor = 0,3591). El diagnóstico de RA se confirmó por criterios anatomopatológicos.

Tabla 32. Tipos de rechazo tras trasplante pulmonar

Tipo de rechazo agudo	Maastricht III	Muerte encefálica
A1	4	13
A1/B1R	2	18
A1-A2	1	2
A1-A2/B1R	0	1
A2	1	6
A3	2	9
HUMORAL	2	0

En la tabla 33, aparecen los resultados del estudio de factores pronósticos univariantes para cada grupo de donación:

Tabla 33. Análisis univariante de los factores pronósticos del rechazo agudo en la donación Maastricht III

Maastricht III (Univariante)	Proporción	Odd Ratio (OR) (95%IC)	Valor- p
CMV=SI	1/2 (50,0%)	0,367 (0,13-9,81)	0,4912
CLAD=BOS	1/2 (50,0%)	2,727 (0,10-73,09)	0,4912
Horas de ventilación mecánica	191,0 ± 191,8	1 (0,9-1)	0,5638
Sexo receptor = MUJER	4/13 (30,8%)	0,8 (0,2-3,7)	0,7831
Infección = SÍ	6/17 (35,3%)	0,6 (0,1-2,2)	0,3853
Grupo sanguíneo idéntico = SÍ	10/34 (29,4%)	0,7 (0,1-3,5)	0,6701

CMV (Citomegalovirus), CLAD (Chronic Lung Dysfunction Allograft, BOS (Síndrome de Bronquiolitis Obliterante).

Como se observa en la tabla 33, ninguna de las variables consideradas en el análisis univariante resulta significativa en el grupo de Maastricht III.

Tabla 34. Análisis univariante de los factores pronósticos del rechazo agudo en la donación en muerte encefálica.

Muerte encefálica (Univariante)	Proporción	Odd Ratio (OR) (95%IC)	Valor-p
CMV=SI	9/21 (42,9%)	0,751 (0,29-1,99)	0,5538
CLAD=BOS	4/8 (50,0%)	1,76 (0,40-7,75)	0,4416
Horas de ventilación mecánica	59,7 ± 57,5	1 (0,9-1)	0,6794
Sexo receptor = MUJER	16/46 (34,8%)	1,2 (0,6-2,5)	0,6843
Infección = SÍ	30/70 (42,9%)	0,6 (0,3-1,2)	0,1487
Grupo sanguíneo idéntico = SÍ	31/89 (34,8%)	1,3 (0,6-2,8)	0,4340

CLAD (Chronic Lung Dysfunction Allograft, BOS (Síndrome de Bronquiolitis Obliterante).

En la tabla 34, se objetiva que ninguna de las variables consideradas en el análisis univariante resulta significativa en el grupo de muerte encefálica

4.2.3 Otras variables hospitalarias.

Las infecciones pulmonares en el postoperatorio supusieron el 39,5% en el grupo MIII y el 38,8% en el grupo de ME (tabla 26); como se observa en la tabla 35, la incidencia mayor fue para las infecciones bacterianas.

Tabla 35. Infecciones pulmonares a los 30 días

Tipo de infección pulmonar	Maastricht III	Muerte encefálica
Bacteriana	8 (47%)	28 (53,8%)
Vírica	5 (29,4%)	14 (26,9%)
Fúngica	4 (23,5%)	10 (19,2%)

Respecto a las infecciones pulmonares al año de seguimiento, la incidencia global fue del 39,5% en el grupo MIII y del 52,2% en el grupo de ME (tabla 26); de nuevo, predominan las infecciones bacterianas como muestra la tabla 36.

Tabla 36. Infecciones pulmonares al año

Tipo de infección pulmonar	Maastricht III	Muerte encefálica
Bacteriana	9(52,9%)	35(50,0%)
Vírica	4(23,5%)	23(32,9%)
Fungica	4(23,5%)	12(17,1%)

Las siguientes tablas, muestran el desglose de los gérmenes que han causado infección pulmonar o colonización según sus subtipos:

Como se objetiva en la tabla 37, la presencia de pseudomonas (aeruginosa, fluorescens, putida) y estafilococo aureus sobresale respecto al resto de bacterias aisladas en BAL/esputo.

Tabla 37. Infecciones bacterianas durante el año de seguimiento

Tipos de infección bacteriana	Maastricht iii	Muerte encefálica
Achromobacter xylosoxidans	0	4
Streptococcus neumoniae	1	0
Campylobacter jejuni	0	1
Chlamydomphila pneumoniae	0	1
Clostridium difficile	1	0
Corynebacterium Pseudodiphtheriticum	0	1
Corynebacterium Tuberculoestearicum	0	1
Coxiella burnetti	0	1
Delfia acinovorans	0	2
Enterococcus faecalis	0	2
Escherichia coli	1	0
Haemophilus parainfluenzae	0	1
Klebsiella neumoniae	0	2
Micobacterium abscesus	1	0
Moxarella catarrhalis	0	1
Mycobacterium avum	0	1
Mycobacterium fortuitum	0	1
Mycoplasma pneumoniae	1	0
Neumococo	1	0
Nocardia asteroides	0	1
Enterococcus faecium	0	1
Pneumocystis jirovecii	0	2
Propinibacterium avidum	1	0
Proteus mirabilis	1	0
Pseudomona aeruginosa	5	19
Pseudomona fluorescens	3	1
Pseudomona putida	1	3
Stafilococcus aureus	1	15
Stafilococcus haemolyticus	1	0
Stafilococcus hominis	0	1
Stenotrophomona maltophila	0	2

Como se ve en las tablas 38 y 39, las proporciones de infección por pseudomona, según el tipo de donación a 30 días, 1 año y global no son significativas.

Tabla 38. Infección por Pseudomonas a los 30 días

Infección por Pseudomona a los 30 días	Maastricht III	Muerte encefálica
SI	4 (9,3%)	8 (6%)
NO	39 (90,7%)	126 (94%)

P = 0,4888

Tabla 39. Infección por Pseudomonas durante el año de seguimiento

Infección por Pseudomona al año	Maastricht III	Muerte encefálica
SI	5 (11,6%)	15 (11,2%)
NO	38 (88,4%)	119 (88,4%)

P = 1

Tal como se aprecia en la tabla 40, la infección vírica predominante en el grupo de muerte encefálica es el citomegalovirus.

Tabla 40. Tipos de infección vírica durante el año de seguimiento

Infección vírica	Maastricht III	Muerte Encefálica
Adenovirus	1	0
CMV	2	21
Gripe A (H ₁ N ₁)	1	0
Parainfluenza	2	8
Parvovirus B19	0	1
Rhinovirus	1	2
Sars-CoV2	0	3
Epstein-Barr	0	2
Herpes Simple	1	1
Virus Sincitial Respiratorio	2	4

La tabla 41, muestra como aspergillus (fumigatus, flavues y niger), junto con la cándida albicans son las especies micóticas más prevalentes.

Tabla 41. Tipos de infección fúngica durante el año de seguimiento

Infección fúngica	Maastricht iii	Muerte encefálica
Aspergillus flavus	1	5
Aspergillus fumigatus	3	5
Aspergillus niger	0	8
Aspergillus ochraceus	2	1
Aspergillus sydowii	0	1
Aspergillus terreus	0	2
Aspergillus versicolor	0	1
Candida albicans	4	2
Candida auris	1	0
Candida glabrata	0	1
Scedoporum Proloficans	0	1
Scedoporum Apiospermium	0	3
Scedoporum Brevicaulis	0	1

En las siguientes tablas (42 y 43), se muestran que las principales complicaciones de la anastomosis, en el primer mes, son la dehiscencia de la anastomosis y los granulomas/isquemia (englobadas en la categoría de otras). Durante el año de seguimiento, predomina la estenosis del bronquio.

Tabla 42. Complicaciones de la anastomosis según el tipo de donación a los 30 días

Complicación de anastomosis	Maastricht III	Muerte encefálica
Dehiscencia sutura bronquial	0	7 (38,9 %)
Estenosis vascular	1 (20%)	1 (5,6 %)
Estenosis bronquial	1 (20%)	3 (16,6%)
Estenosis traqueal	1 (20%)	0
Otras	2 (40%)	7 (38,9%)

Tabla 43. Complicaciones de la anastomosis al año de seguimiento

Complicación de la anastomosis	Maastricht III	Muerte encefálica
Estenosis bronquial	4 (80%)	17 (94,4%)
Fístula broncopleural	1 (20%)	1 (5,6%)

De los pacientes del grupo de donación Maastricht III, 10 (23,2%) tuvieron la necesidad de reintervención quirúrgica, mientras que en el grupo de daño encefálico el porcentaje fue menor, 29 (21,6%), pero la diferencia no fue significativa (p-valor = 1). Los motivos de reintervención quirúrgica aparecen en la tabla 44. La principal causa de reintervención quirúrgica fue la dehiscencia en la herida quirúrgica, en ambos grupos.

Tabla 44. Causas de reintervención quirúrgica

Causas de reintervención quirúrgica	Maastricht III	Muerte encefálica
Dehiscencia bronquial	0	2 (6,9%)
Dehiscencia herida femoral	0	1 (3,4%)
Dehiscencia herida quirúrgica	7 (70%)	16 (55,1%)
Hematoma pared torácica	1 (10%)	1 (3,4%)
Hemotórax	1 (10%)	5 (17,2%)
Hernia diafragmática	1 (10%)	1 (3,4%)
Laceración pulmonar	0	1 (3,4%)
Lesión vascular por canulación	0	1 (3,4%)
Taponamiento cardíaco	0	1 (3,4%)

Respecto a las complicaciones torácicas a los 30 días que se muestran en la tabla 45 la más frecuente es el neumotórax seguida de la lesión del nervio frénico.

Tabla 45. Complicaciones torácicas a los 30 días según el tipo de donación.

Complicaciones torácicas	Maastricht III	Muerte encefálica
Lesión del nervio frénico	3 (25%)	15 (53,6%)
Neumotórax	5 (41,7%)	11 (39,3%)
Quilotórax	0	1 (3,6%)
Otras	4 (33,3%)	1 (3,6%)

El análisis de frecuencias en las complicaciones cardiovasculares representado en la Tabla 46 y 47 demuestra que la fibrilación/flutter auricular es la complicación más frecuente en ambos grupos sin diferencias significativas..

Tabla 46. Complicaciones cardiovasculares según el tipo de donación a los 30 días.

Complicación cardiovascular	Maastricht III	Muerte encefálica
Fibrilación/flutter auricular	10(71,4%)	25(64,1%)
Arritmias ventriculares	1(7,1%)	2 (5,1%)
BCRIHH	0	1 (2,5%)
Hipertensión arterial	2 (14,3%)	9 (23,1%)
SCASEST	1 (7,1%)	2 (5,1%)

BCRIHH(Bloqueo completo rama izquierda haz de HISS), SCASEST (Síndrome coronario agudo sin elevación del ST)

Tabla 47. Complicaciones cardiovasculares al año

Complicaciones cardiovasculares	Maastricht III	Muerte encefálica
Arritmias ventriculares	1 (25%)	0
BAV completo	0	1 (4%)
Fibrilación/flutter auricular	2 (50%)	10 (40%)
Hipertensión arterial	1 (25%)	8 (32%)
Hipertensión pulmonar secundaria	0	3 (12%)
Infarto agudo de miocardio	0	1 (4%)
Rotura de aneurisma abdominal	0	1 (4%)
SCASEST	0	1 (4%)

BAV (Bloqueo auriculoventricular completo), SCASEST (Síndrome coronario agudo sin elevación del ST)

El análisis descriptivo de las complicaciones tromboembólicas de la Tabla 48 y 49 presenta un porcentaje mayor de eventos en el grupo de muerte encefálica.

Tabla 48. Complicaciones tromboembólicas según el tipo de donación a los 30 días

Complicación tromboembólica	Maastricht III	Muerte encefálica
Tromboembolismo pulmonar	2 (100%)	8 (53,3%)
Trombosis vena yugular interna	0	4 (26,7%)
Trombosis venosa profunda	0	3 (20%)

Tabla 49. Complicaciones tromboembólicas al año

Complicaciones tromboembólicas	Maastricht III	Muerte encefálica
Tromboembolismo pulmonar	1 (33,3%)	5 (33,3%)
Trombosis vena yugular interna	1 (33,3%)	2 (13,3%)
Trombosis venosa profunda	1 (33,3%)	8 (53,3%)

La hiperglucemia es la complicación metabólica más frecuente en ambos grupos como se aprecia en las tablas 50 y 51.

Tabla 50. Complicaciones metabólicas según el tipo de donación a los 30 días

Complicación metabólica	Maastricht III	Muerte encefálica
Alteraciones electrolíticas	1 (5,5%)	6 (14,3%)
Dislipidemia	1 (5,5%)	7 (16,7%)
Hiperglucemia	11 (61,2%)	29 (69,1%)
Otras	5 (27,8%)	10 (32,9%)

Tabla 51. Complicaciones metabólicas al año

Complicaciones metabólicas	Maastricht III	Muerte encefálica
Desnutrición calórico proteica	3 (27,3%)	3 (8,6%)
Hiperglucemia	5 (45,5%)	22 (62,9%)
Dislipemia	1 (9,1%)	5 (14,3%)
HPT secundario	2 (18,2%)	5 (14,3%)

La tabla 52 muestra que la gastroparesia es la complicación digestiva más frecuente, durante el primer mes después del trasplante, en ambos grupos. Sin embargo, la complicación digestiva más frecuente al año (tabla 53), en ambos grupos, fue la colitis infecciosa bacteriana (*Clostridium difficile*, *Campylobacter jejuni*, CMV).

Tabla 52. Complicaciones digestivas según el tipo de donación a los 30 días

Complicación digestiva	Maastricht III	Muerte encefálica
Diarrea crónica	2 (10,5%)	5 (9,6%)
Disbacteriosis intestinal	0	4 (7,7%)
Distensión abdominal	3 (15,8%)	7 (13,5%)
Epigastralgia	1 (5,3%)	0
Esteatosis hepática	0	3 (5,8%)
Gastroparesia	7 (36,8%)	17 (32,7%)
Graves	1 (5,3%)	5 (9,6%)
Hemorragia digestiva baja	2 (10,5%)	2 (3,9%)
Otras	3 (15,8%)	8 (15,4%)

Tabla 53. Complicaciones digestivas al año

Complicaciones digestivas	Maastricht III	Muerte encefálica
Colitis infecciosa	16(53,3%)	24 (44,4%)
Esteatosis hepática	0	2 (3,7%)
Colelitiasis	4(13,3%)	5 (9,3%)
Gastroparesia	3(10%)	3 (5,6%)
Neumatosis intestinal	2 (6,7%)	4 (7,4%)
Colitis isquémica	2 (6,7%)	5 (9,3%)
Hemorragia digestiva alta.	0	1 (1,8%)
Otras	3 (33,3%)	10 (18,5%)

Respecto a las complicaciones neurológicas que se muestran en la tabla 54, el dolor neuropático seguido del accidente cerebrovascular son las complicaciones más frecuentes en ambos grupos, a los 30 días y al año.

Tabla 54. Complicaciones neurológicas según el tipo de donación a los 30 días

Complicación neurológica	Maastricht III	Muerte encefálica
Accidente cerebrovascular	2 (28,6%)	5 (26,3%)
Crisis comiciales	0	3 (15,8%)
Dolor neuropático torácico	3 (42,8%)	5 (26,3%)
Neuropatía periférica	2 (28,6%)	2 (10,5%)
Síndrome confusional agudo	0	4 (21,1%)

Tabla 55. Complicaciones neurológicas al año

Complicaciones neurológicas	Maastricht III	Muerte encefálica
Crisis comiciales	0	1 (11,1%)
Color neuropático torácico	2 (33,3%)	0
Accidente cerebrovascular	2 (33,3%)	3 (33,3%)
Polineuropatía periférica	1 (16,7%)	5 (55,6%)
Temblores esenciales	1 (16,7%)	0

La anemia y la trombopenia son las complicaciones hematológicas más frecuentes, a los 30 días, en ambos grupos según muestra las tablas 56. Al año, sigue siendo la trombocitopenia en el grupo Maastricht III pero destaca la leucopenia en el grupo de muerte encefálica.

Tabla 56. Complicaciones hematológicas según el tipo de donación a los 30 días

Complicación hematológica	Maastricht III	Muerte encefálica
Anemia	4 (28,6%)	9 (37,5%)
Leucopenia	2 (14,3%)	2 (8,3%)
Pancitopenia	1 (7,1%)	3 (12,5%)
Trombocitopenia	4 (28,6%)	7 (29,2%)
Otras	3 (21,4%)	3 (12,5%)

Tabla 57. Complicaciones hematológicas al año.

Complicaciones hematológicas	Maastricht III	Muerte encefálica
Trombocitopenia	4 (57,1%)	4 (21,1%)
Leucopenia	2 (28,6%)	7 (36,8%)
Anemia	1 (14,3%)	5 (26,3%)
Otras	0	3 (15,8%)

La incidencia de insuficiencia renal de cualquier índole se situa en torno al 20% en ambos grupos de pacientes (tabla 58). No hay una diferencia significativa entre las proporciones de insuficiencia renal entre los grupos de Maastricht III y muerte encefálica ($p = 0,8362$). Como se observa en la tabla 59, hay un incremento de esta incidencia en ambos grupos al año.

Tabla 58. Incidencia de insuficiencia renal a los 30 días según el tipo de donación

Insuficiencia renal	Maastricht III	Muerte encefálica
Si	8 (18,6%)	33 (24,6%)
No	35 (81,3%)	101 (75,3%)

Tabla 59. Insuficiencia renal al año de seguimiento

Efectos secundarios a fármacos	Maastricht III	Muerte encefálica
Hipertransaminemia	2 (7,1%)	4 (5,9%)
Insuficiencia renal	24 (85,7%)	62 (92,5%)
Neurotoxicidad tacrolimus	2 (7,1%)	1 (1,4%)

La miopatía severa del paciente crítico es la complicación más frecuente en el seguimiento a corto plazo (tabla 60) , y la osteopenia acompañada de fracturas vertebrales es la complicación más frecuente en el seguimiento al año (tabla 61).

Tabla 60. Otras complicaciones no relacionadas con el aloinjerto a los 30 días según el tipo de donación

Tipo de complicación	Maastricht III	Muerte encefálica
Miopatía severa del paciente crítico	18 (94,7%)	6 (60%)
Toxicidad por inmunosupresión	1 (0,3%)	2 (20%)
Parálisis de cuerdas vocales	0	2 (20%)

Tabla 61. Otras complicaciones según el tipo de donación al año

Tipo de complicación	Maastricht III	Muerte encefálica
Osteopenia severa /fracturas vertebrales	2 (25%)	15 (51,8%)
Cataratas	1 (12,5%)	4 (13,8%)
Sepsis de origen urinario	2 (25%)	3 (10,3%)
Otras	3 (37,5%)	7 (24,1%)

En la tabla 62, se muestran la incidencia de los tipos de disfunción crónica del injerto.

Tabla 62. Tipos de disfunción crónica del injerto

Tipo de CLAD	Maastricht III	Muerte encefálica
BOS	2 (4,6%)	12 (8,9%)
RAS	6 (13,9%)	8 (5,9%)

CLAD (Chronic Lung Dysfunction Allograft, BOS (síndrome de bronquiolitis obliterante), RAS (síndrome restrictivo)

Las neoplasias más frecuentes al año de seguimiento fueron el carcinoma basocelular y el carcinoma de pulmón (tabla 62).

Tabla 63. Tipos de neoplasias durante el año de seguimiento

Neoplasias	Maastricht III	Muerte encefálica
Carcinoma basocelular cutáneo	0	2
Carcinoma ductal in situ	0	1
Carcinoma epidermoide de pulmón	1	2
Carcinoma vesical. transaccionales	0	1
Sarcoma de kaposi	1	0

Algunos pacientes tuvieron que reingresar en la unidad de cuidados críticos quirúrgicos. En concreto 6 (14%) pacientes del grupo Maastricht III y 10 (7,5%) pacientes del grupo de muerte encefálica (p-valor = 0.3247). Los diferentes motivos de reingreso aparecen en la tabla 64.

Tabla 64. Motivos de reingreso en la Unidad de Cuidados Críticos

Motivo de reingreso	Maastricht III	Muerte encefálica
Insuficiencia respiratoria	5 (83,3%)	7 (70%)
Shock séptico	0	3 (30%)
Hemorragia digestiva baja	1 (16,7%)	0

El tiempo medio de estancia hospitalaria para los pacientes del grupo de donación en Maastricht III fue de $143,4 \pm 108,2$, mientras que en el grupo de donación ME fue de $66,7 \pm 31,7$, siendo esta diferencia no significativa (p-valor = 0,1900).

El shock séptico fue la causa del fallecimiento precoz en ambos grupos , también en el grupo Maastricht III al año de seguimiento , junto con el síndrome de disfunción multiorgánica. En el grupo de muerte encefálica, la neumonía tuvo mayor incidencia en la mortalidad al año.

Tabla 65. Causas de muerte

Causa de muerte	Maastricht III		Muerte encefálica	
	30 días	1 año	30 días	1 año
Neumonía	1 (20%)	0	1 (10%)	4 (40%)
SDMO	1 (20%)	1(50%)	1 (10%)	1(10%)
Shock hemorrágico	1 (20%)	0	1 (10%)	0
Shock séptico	2 (40%)	1(50%)	4 (40%)	1 (10%)
Arritmia ventricular	0	0	1 (10%)	0
disfunción primaria del injerto	0	0	1 (10%)	0
Shock cardiogénico	0	0	1 (10%)	0
CLAD (BOS)	0	0	0	1 (10%)
Fístula bronquial	0	0	0	1 (10%)
Infarto agudo miocardio	0	0	0	1 (10%)
Rechazo agudo	0	0	0	1 (10%)

En la tabla 66 se aprecia que no hubo diferencias significativas en la mortalidad global entre ambos grupos.

Tabla 66. Mortalidad global

Mortalidad global	Maastricht III	Muerte encefálica	P
30 días	11,6%	7,5%	0,5901
1 año	5,3%	8,06%	0,9684

4.3 Análisis de supervivencia

A continuación, aparecen las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier asociadas a cada uno de los grupos de donación junto con sus porcentajes de supervivencia por meses:

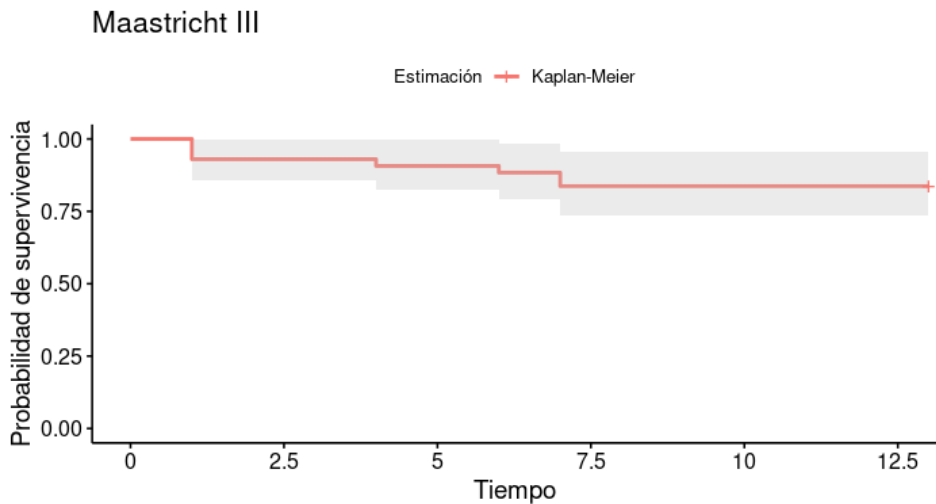


Figura 5. Probabilidad de supervivencia de los trasplantes pulmonares con donantes Maastricht III.

Tabla 67. Probabilidad de supervivencia con relación al tiempo (meses) en trasplantes pulmonares con donantes Maastricht III.

Maastricht III		
Tiempo (meses)	Número de exitus	Supervivencia
1	3	93,0%
4	1	90,7%
6	1	88,4%
7	2	83,7%

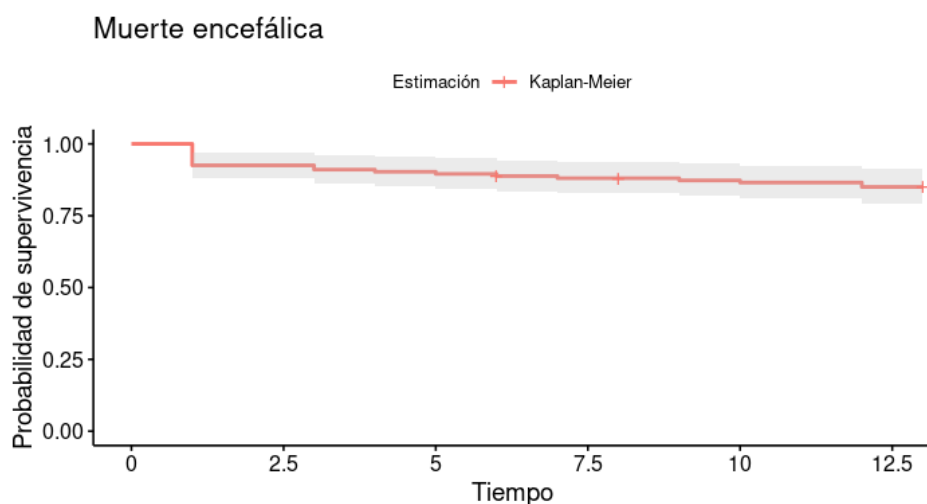


Figura 6. Probabilidad de supervivencia de los trasplantes pulmonares con donantes en muerte encefálica

Tabla 68. Probabilidad de supervivencia en relación con el tiempo (meses) en trasplantes pulmonares con donantes en muerte encefálica

Muerte encefálica		
Tiempo (meses)	Número de exitus	Supervivencia
1	10	92,5%
3	2	91,0%
4	1	90,3%
5	1	89,6%
6	1	88,8%
7	1	88,1%
9	1	87,3%
10	1	86,5%
12	2	85,0%

En el siguiente gráfico aparecen las curvas de ambos grupos superpuestas, y aunque parece que existan diferencias, estas no son significativas (p-valor=0.8000).

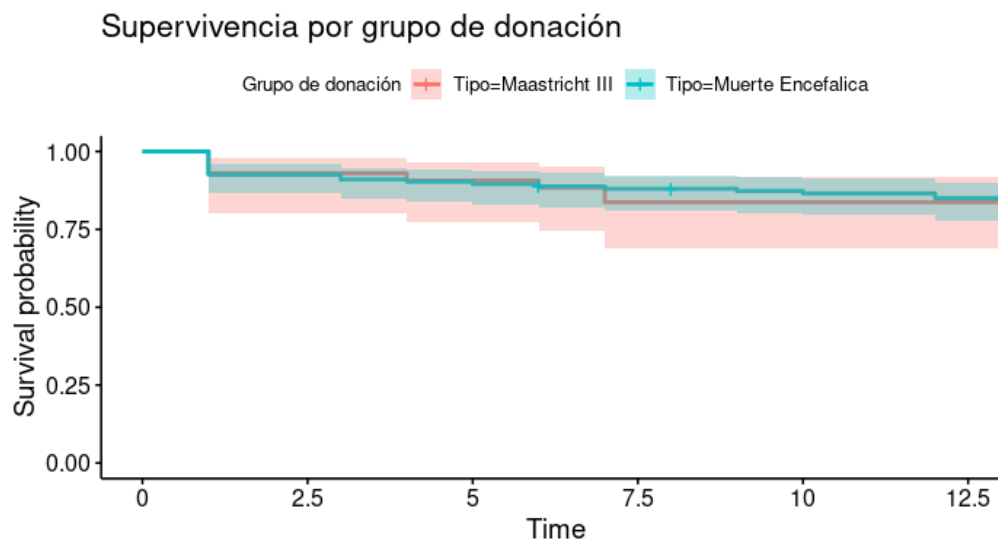


Figura 7. Supervivencia de los trasplantes pulmonares según el tipo de donación

A continuación, aparecen los resultados del análisis univariante realizado con regresiones de Cox para cada una de las variables de interés que pueden estar relacionadas con la supervivencia, en el periodo de seguimiento para cada uno de los grupos de donantes.

Tabla 69. Análisis univariante de los factores pronósticos de supervivencia en los trasplantes pulmonares con donación Maastricht III

Maastricht III Análisis univariante	Proporción	Hazard Ratio (HR) (95%IC)	p
SEXO RECEPTOR=MUJER	2/13 (15,4%)	0,9033 (0,1752-4,658)	0,903
EDAD RECEPTOR>60	3/17 (17,6%)	1,151 (0,2576-5,143)	0,8540
CIRUGÍA PREVIA=SI	0/3	NO CALCULABLE	
IMC RECEPTOR > 25	6/21 (28,6%)	6,507 (0,7828-54,09)	0,083
HTP SEVERA = SI	2/4 (50%)	4,214 (0,8145-21,8)	0,0863
TRASPLANTE EN URGENCIA=SI	1/3 (33,3%)	2,447 (0,2935-20,4)	0,408
TIPO DE TRASPLANTE=UNIPULMONAR	1/9 (11,1%)	0,598 (0,07197-4,968)	0,634
EDAD DONANTE>55	4/25 (16%)	0,9008 (0,2016-4,026)	0,891
RE INTUBACIÓN	2/3 (66,7%)	8,7828 (1,643-46,36)	0,011
TRAQUEOTOMÍA	2/5 (40%)	3,41 (0,661-17,59)	0,143
HORAS VENTILACIÓN MECÁNICA	93,3+-102,9	0,996 (0,9888-1,003)	0,29
ECMO UCI = SI	0/0	NO CALCULABLE	
COLONIZADO = SI	3/16 (18,8%)	1,26 (0,282-5,63)	0,762
REINTERVENCIÓN=SI	3/10 (30%)	2,619 (0,5857-11,71)	0,208
ISQUEMIA TOTAL	293,3+-49,8	0,9963 (0,9839-1,009)	0,558
ANASTOMOSIS = SI	0/5	NO CALCULABLE	
INFECCIÓN PULMONAR =SI	3/17 (17,6%)	1,133 (0,2537-5,065)	0,87
DPI =3	2/7 (28,6%)	0,4018 (0,04836-3,38)	0,399
RECHAZO AGUDO = SI	1/12 (8,3%)	0,3909 (0,04703-3,248)	0,385
CLAD = SI	2/8 (25%)	1,892 (0,3668-9,761)	0,446
RELACIÓN RM-DF = SI	1/5 (20%)	1,184 (0,1425-9,839)	0,876
INSUFICIENCIA RENAL	2/8 (25%)	1,736 (0,3367-8,953)	0,51
MISMATCH=ALTO	1/2 (50%)	5,107 (0,61-42,76)	0,133

Tabla 70. Análisis univariante de los factores pronósticos de supervivencia en los trasplantes pulmonares con donación en muerte encefálica

Muerte encefálica Análisis univariante	Proporción	Hazard Ratio (HR) (95%IC)	p
SEXO RECEPTOR=MUJER	9/46 (19,6%)	1,62 (0,67111-3,909)	0,283
EDAD RECEPTOR>60	12/72 (16,7%)	1,304 (0,5331-3,191)	0,5761
CIRUGÍA PREVIA=SI	1/12 (8,3%)	0,5076 (0,06794-3,792)	0,509
IMC RECEPTOR > 25	11/65 (16,9%)	1,254 (0,5195-3,026)	0,615
HTP SEVERA = SI	0/9	NO CALCULABLE	
TRASPLANTE EN URGENCIA=SI	3/15 (20%)	1,532 (0,4489-5,2292)	0,496
TIPO DE TRASPLANTE=UNIPULMONAR	7/26 (26,9%)	2,338 (0,9322-5,863)	0,0702
EDAD DONANTE>55	12/75 (16%)	1,266 (0,5175-3,098)	0,605
RE INTUBACIÓN = SI	9/26 (34,6%)	4,343 (1,796-10,5)	0,00112
TRAQUEOTOMÍA	3/16 (18,8%)	1,353 (0,3964-4,616)	0,629
HORAS VENTILACIÓN MECÁNICA	41+-40,75	0,994 (0,9842-1,004)	0,233
ECMO UCI = SI	0/3	NO CALCULABLE	
COLONIZADO = SI	7/36 (19,4%)	1,471 (0,5867-3,686)	0,411
REINTERVENCIÓN=SI	5/29 (17,2%)	1,382 (0,4978-3,838)	0,534
ISQUEMIA TOTAL	270,6+-63,37	0,9982 (0,9924-1,004)	0,501
ANASTOMOSIS = SI	7/20 (35,0%)	3,47 (1,383-8,706)	0,00801
INFECCIÓN PULMONAR =SI	9/53 (17,0%)	1,251 (0,7993-3,019)	0,618
DPI =3	4/27 (14,8%)	1,037(0,3465-3,101)	0,949
RECHAZO AGUDO = SI	5/51 (9,8%)	0,5165 (0,1877-1,421)	0,201
CLAD = SI	5/16 (31,3%)	2,493 (0,9051-6,867)	0,0772
RELACIÓN RM-DF = SI	7/43 (16,3%)	1,19 (0,4747-2,982)	0,711
INSUFICIENCIA RENAL	7/33 (21,2%)	1,773 (0,7073-4,444)	0,222
MISMATCH=ALTO	2/21 (9,5%)	0,5476 (0,127-2,361)	0,419

La única variable que aparece significativamente relacionada con la mortalidad en el grupo de donación MIII, es la necesidad de reintubación que aumenta las probabilidades de fallecimiento en el tiempo de seguimiento. Sin embargo, el hecho de que el receptor tenga

un IMC > 25 o hipertensión pulmonar no llegan a ser significativas con el límite establecido, pero tienen un p-valor muy bajo (<0.1) y ambas están asociadas con el aumento de las probabilidades de fallecimiento, en este grupo de donación.

En el grupo de muerte encefálica obtenemos dos variables significativamente asociadas con la mortalidad, la reintubación y las complicaciones por anastomosis, que aumentan ambas las probabilidades de fallecimiento.

El tipo de trasplante unipulmonar y el CLAD no llegan a ser significativas con el límite establecido, pero tienen un p-valor muy bajo (<0.1) y ambas están asociadas con el aumento de las probabilidades de fallecimiento en este grupo de donación.

Al incluir estas las variables de reintubación y complicaciones de la anastomosis en el análisis multivariante, se obtiene que ambas resultan significativas y, por lo tanto, son factores asociados a un aumento de la mortalidad en el grupo de muerte encefálica.

Tabla 71. Análisis multivariante de los factores pronósticos de supervivencia en los trasplantes pulmonares con donación en muerte encefálica.

Muerte encefálica (Análisis Multivariante)	Hazard Ratio (HR)	95%IC	p
Reintubación = SI	3,927	1,608-9,587	0,00267
Anastomosis = SI	2,998	1,183-7,598	0,02067

Si se analiza la supervivencia a los 30 días y al año por patología, los receptores con EPOC enfisema tiene una mayor supervivencia (tabla 72 y 73).

Tabla 72. Supervivencia según la patología del receptor a los 30 días

Supervivencia 30 días	Maastrich III		Muerte encefálica	
DIAGNÓSTICO	SI	NO	SI	NO
BEC	2 (4.9%)	0	1 (0.8%)	0
EICH	0	0	2 (1.6%)	0
EPID	6 (14.6%)	0	7 (5.7%)	1 (7.7%)
EPOC enfisema	16 (39%)	0	52 (42.6%)	8 (61.5%)
Fibrosis pulmonar	8 (19.5%)	2 (100%)	38 (31.2%)	1 (7.7%)
Fibrosis quística	5 (12.2%)	0	12 (9.8%)	1 (7.7%)
Hipertensión pulmonar	2 (4.9%)	0	4 (3.3%)	0
Histiocitosis x	0	0	2 (1.6%)	0
Linfangioleiomiomatosis	2 (4.9%)	0	1 (0.8%)	0
Neumoconiosis	0	0	2 (1.6%)	0
Proteinosis alveolar	0	0	1 (0.8%)	0
Sarcoidosis	0	0	0	2 (15.4%)

Tabla 73. Supervivencia según la patología del receptor al año

Supervivencia a 1 año	Maastrich III		Muerte encefálica	
DIAGNÓSTICO	SI	NO	SI	NO
BEC	2 (5%)	0	0	1 (9.1%)
EICH	0	0	2 (1.6%)	0
EPID	4 (12.5%)	1 (33.3%)	7 (6.4%)	0
EPOC enfisema	15 (37.5%)	1 (33.3%)	54 (43.5%)	6 (54.6%)
Fibrosis pulmonar	10 (25%)	0	37 (29.8%)	2 (18.2%)
Fibrosis quística	4 (10%)	1 (33.3%)	12 (9.7%)	1 (9.1%)
Hipertensión pulmonar	2 (5%)	0	3 (2.4%)	1 (9.1%)
Histiocitosis x	0	0	2 (1.6%)	0
Linfangioleiomiomatosis	2 (5%)	0	1 (0.8%)	0
Neumoconiosis	0	0	2 (1.6%)	0
Proteinosis alveolar	0	0	1 (0.8%)	0
Sarcoidosis	0	0	2 (1.6%)	0

El grupo de edad (35-49) es el que tiene mayor supervivencia precoz y al año (tabla 74 y 75).

Tabla 74. Supervivencia según la edad del receptor a los 30 días

Supervivencia 30 días	Maastricht III		Muerte encefálica	
Grupos de edad	SI	NO	SI	NO
< 35	7 (17.1%)	0	12 (10.3%)	2 (15.4%)
35-49	30 (73.2%)	1 (50% ⁹)	91 (77.8%)	10 (76.9%)
>=50	4 (9.7%)	1 (50%)	14 (11.9%)	1 (7.7%)
p-valor	0.2447		0.7644	

Tabla 75. Supervivencia según la edad del receptor al año

Supervivencia a 1 año	Maastricht III		Muerte encefálica	
Grupos de edad	SI	NO	SI	NO
< 35	6 (15%)	1 (33.3%)	12 (10%)	2 (20%)
35-49	29 (72.5%)	2 (66.7%)	94 (78.3%)	7 (70%)
>=50	5 (12.5%)	0	14 (11.7%)	1 (10%)
p-valor	0.6358		0.5185	

En las siguientes tablas (76 y 77), se observa que el género masculino tiene mayor supervivencia precoz y a largo plazo.

Tabla 76. Supervivencia según el sexo del receptor a los 30 días

Supervivencia a 30 días	Maastricht III		Muerte encefálica	
Sexo	SI	NO	SI	NO
Hombre	27 (65.9%)	2 (100%)	81 (66.4%)	9 (69.2%)
Mujer	14 (34.1%)	0	41 (33.6%)	4 (30.8%)
p-valor	1		1	

Tabla 77. Supervivencia según el sexo del receptor al año

Supervivencia a 1 años	Maastricht III		Muerte encefálica	
	SI	NO	SI	NO
Hombre	28 (70%)	1 (33.3%)	85 (68.6%)	5 (45.5%)
Mujer	12 (30%)	2 (66.7%)	39 (31.4%)	6 (54.5%)
p-valor	0.2433		0.1792	

Por último, las tablas 78 y 79, reflejan que la supervivencia precoz y al año es mayor en el trasplante bipulmonar que en el trasplante unipulmonar.

Tabla 78. Supervivencia según el tipo de trasplante a los 30 días

Supervivencia a 30 días	Maastricht III		Muerte encefálica	
	SI	NO	SI	NO
Bipulmonar	31 (75.6%)	2 (100%)	99 (81.1%)	11 (84.6%)
Unipulmonar	10 (24.4%)	0	23 (18.9%)	2 (15.4%)
p-valor	1		1	

Tabla 79. Supervivencia según el tipo de trasplante al año

Supervivencia 1 año	Maastricht III		Muerte encefálica	
	SI	NO	SI	NO
Bipulmonar	31 (77.5%)	2 (66.7%)	105 (84.7%)	5 (45.5%)
Unipulmonar	9 (22.5%)	1 (33.3%)	19 (15.3%)	6 (54.5%)
p-valor	0.5579		0.0055**	

5 DISCUSIÓN

La creciente demanda de pulmones, debido al aumento progresivo de indicaciones, junto con la escasez de órganos pulmonares continúa siendo un problema limitante del trasplante pulmonar, que se traduce en un incremento progresivo de las listas de espera.

Para tratar de atenuar este problema se han propuestos diferentes estrategias para intentar ampliar el número de donantes válidos para trasplante, una de ellas, son los programas de trasplante denominados Donación en Asistolia Controlada (DAC) que incluye la donación en Maastricht III.

El presente estudio engloba los trasplantes pulmonares realizados en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia, procedentes de este tipo de donantes desde enero del 2017, fecha del inicio del programa de donación pulmonar en asistolia, hasta diciembre del año 2019, comparando los resultados con los trasplantes realizados con donantes en muerte encefálica durante el mismo período. Una de las principales limitaciones de este estudio es el pequeño tamaño muestral, que puede llevar a una pérdida de potencia estadística, de precisión en las estimaciones analizadas y de capacidad de generalización de los estudios. A pesar del reducido tamaño muestral, los resultados del estudio permitirán conocer la supervivencia y la incidencia de complicaciones del programa iniciado en el hospital.

Comparando la evolución del grupo de donación en asistolia controlada Maastricht III (MIII) frente al grupo de donación en muerte encefálica (ME) y, evaluando los aspectos relacionados con el postoperatorio inmediato (hemodinámicos, complicaciones pulmonares y extrapulmonares, mortalidad y tiempos de estancia), se considerarían los injertos equiparables, si la mortalidad asociada a la donación en asistolia controlada no fuera significativamente superior a la asociada a la donación con muerte cerebral.

Para establecer un orden, en la discusión se seguirá el mismo esquema que en la presentación de los resultados: un análisis descriptivo de las características del donante, del receptor, del proceso del trasplante, de las complicaciones postoperatorias inmediatas

y de las complicaciones en el seguimiento a largo plazo. La discusión continuará sobre el análisis comparativo de la morbilidad y supervivencia a los 30 días y al año del trasplante, analizando los factores relacionados con el donante, con el receptor previos a la realización del trasplante y con el proceso de donación.

5.1 Características de los donantes

Respecto a los datos demográficos de los donantes, la edad media fue similar entre los donantes de ambos grupos, 55 años. Si lo comparamos con la edad media nacional de los donantes, según el informe de actividad de la ONT 2019 (59), fue ligeramente superior a la media nacional 52.6 ± 15.7 . En el último informe de actividad de donación a nivel nacional del 2023, la edad media de donación se ha ido incrementando hasta 61.1 ± 14 (6).

Sin embargo, las diferencias en el sexo entre ambos grupos son significativas, observándose la tendencia contraria entre ambos grupos. Predominando el sexo masculino en MIII (69,8%) y el sexo femenino en los donantes de ME (61,9%). En la distribución por sexos de los donantes de órganos a nivel nacional solo un 44,4% de los MIII eran hombres en los registros de actividad 2017-2019. En líneas generales, el porcentaje de donación es de 40.5% en mujeres y 59,5% en hombres en los registros de actividad de 2023.

La proporción según los grupos sanguíneos de los donantes MIII vs ME fue:

- Grupo 0 (46,5 % vs 52,2 %).
- Grupo A (48,8 % vs 40,3 %).
- Grupo B (4,7 % vs 7,5 %).
- Grupo AB (0 %).

Estos resultados son similares a los registrados a nivel nacional, los grupos sanguíneos globales según los informes de la ONT son; grupo 0 (45,1 %), grupo A (41,6 %), grupo B (10 %) y grupo AB (3,2 %)

En cuanto a las características clínicas, la principal causa de muerte en ambos grupos fue el accidente cerebrovascular (MIII 60,5 % vs ME 72,3 %). La segunda causa de muerte fue el

TCE en ambos grupos (MIII 18,6 % vs DME 20,1 %). Estos datos también fueron similares a los descritos en los registros nacionales de los años 2017-2019, pero en los últimos registros, la encefalopatía anóxica, como causa de muerte, ocupa el segundo lugar después del accidente cerebrovascular tanto en donantes en ME (15 %) como en MIII (32,7 %).

Respecto a las patologías concomitantes las prevalencias fueron: Diabetes mellitus (MIII 16,3 % vs. 16,4 % DME), hipertensión arterial (MIII 39,5 % vs. 46,3 % DME), dislipemia (MIII 27,9 % vs. 19,4 % DME) y tabaquismo (MIII 30,2 % vs. ME 28,4 %). A nivel nacional la prevalencia global de HTA es del 49,04 % y de la DM es del 18,39 %.

La media de días de ventilación mecánica para el grupo de MIII fue significativamente mayor que en ME (MIII $6,18 \pm 8,09$ vs ME $2,36 \pm 0,28$), también la media de días de estancia en la unidad de cuidados intensivos, fue mayor para los donantes del grupo MII respecto al grupo de muerte encefálica (MIII $8 \pm 8,29$ vs ME $2,57 \pm 3,11$). Estos datos coinciden con los registros nacionales donde la media de estancia de los pacientes en MIII están en torno a los 7-8 días en el 78 % de los casos. Las estancias más prolongadas en cuidados críticos con mayor tiempo de ventilación mecánica de estos pacientes, se explica atendiendo a la propia idiosincrasia de la Adecuación del Tratamiento de Soporte Vital (ATSV) siendo la evolución a ME habitualmente más breve.

Por el contrario, la diferencia entre la proporción de pacientes en ambos grupos que precisaron noradrenalina resultó altamente significativa, siendo mayor en los donantes con muerte encefálica (46,5 % MIII vs ME 84,3 %), este hecho se justifica por las alteraciones hemodinámicas que acompañan a la clínica del proceso de la muerte encefálica que precisan, en muchas ocasiones, apoyo con vasopresores.

5.2 Características de los receptores

El análisis de las variables demográficas de los receptores es el siguiente:

La edad media de los receptores fue de 54 años en ambos grupos. Estos datos coinciden con los registros nacionales ONT $55 \pm DE:12,5$ e internacionales (57 años) a nivel europeo (60).

La distribución por sexo de los receptores de órganos tuvo una mayor proporción de varones en ambos grupos (MIII 69,8% vs. ME 65,7%); estos datos coinciden con los registros nacionales (66,20%) aunque en el Registro Internacional del ISLHT la proporción de varones fue ligeramente inferior 58%.

En relación con el grupo sanguíneo predominan los grupos O y A en ambos casos. MIII vs ME: grupo O (44% vs 45,1%), grupo A (48,8% vs 43,6%), grupo B (7% vs 7,5%) y grupo AB (0 vs 3,8%). Si los comparamos con los resultados nacionales, registrados por la ONT, vemos que también predominan los grupos O y A; grupo O (46,6%), grupo A (41,1%), grupo B (9,2%) y grupo AB (2,9%). Según los registros internacionales predomina el grupo A (42%), O (38,1%), B (14,1%) y AB (5,8%).

En cuanto a los diagnósticos de los pacientes trasplantado de pulmón la incidencia de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), incluyendo el déficit de alfa 1 antitripsina, predomina en ambos grupos aunque es ligeramente superior en el grupo de MIII (MIII 46,5% vs ME 41,8%). La enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) es más frecuente globalmente en la ME (MIII 46% vs ME 53,9%). Dentro de la EPID, la prevalencia de la Fibrosis Quística es alrededor de 9% en ambos grupos. En general la distribución de los diagnósticos es bastante similar con algunas pequeñas diferencias no significativas ($p\text{-valor}=0,4281$). Los registros nacionales e internacionales tienen mayor prevalencia de patología intersticial difusa de los receptores en general (en Estados Unidos y Canadá, la fibrosis pulmonar se ha convertido en a primera indicación de trasplante con la aplicación del Lung Allocation Score).

Respecto a la variable de hipertensión pulmonar (HTP) en el receptor, algunos estudios lo presentan como un factor asociado a menor supervivencia a largo plazo (61). En pacientes sometidos a trasplante pulmonar, la HTP puede ser tanto la indicación principal del trasplante o, más frecuentemente, estar asociado a la enfermedad pulmonar subyacente

que precisa el trasplante pulmonar (p.e. HTP debida a hipoxia crónica). El 51,2% pacientes del grupo de donación en asistolia presentaban hipertensión pulmonar, frente al 42,5% del grupo de muerte encefálica pero esta diferencia no resultó significativa y solo en un 18,2% de los primeros y 15,8% de los segundos la HTP era grave.

5.3 Características del trasplante

Dado que el citomegalovirus (CMV) es una causa importante de morbilidad en los primeros 6 meses tras el trasplante pulmonar, y la inmunidad negativa al CMV es el factor de riesgo más importante para la enfermedad por CMV después del trasplante, se registró la relación entre el grado de riesgo según el mismatch y el desarrollo de infección postrasplante (62).

En este apartado se describe a los pacientes con riesgo alto para desarrollar una infección por CMV según el mismatch (receptores CMV seronegativos que reciben un órgano de donante seropositivo), y posteriormente, se analizará qué porcentaje desarrolló infección. Según los datos recogidos, se aprecian diferencias entre ambos grupos, ya que hay más pacientes con riesgo alto en el grupo de muerte encefálica, (MIII 4,7% vs ME 15,7%), sin embargo, estas diferencias no resultaron significativas (p-valor = 0,0945).

Una revisión de la ISHLT informó, que los grupos de receptores de trasplantes de pulmón estratificados por estado serológico de citomegalovirus antes del trasplante, tuvieron diferentes tasas de supervivencia. Vieron que los receptores de trasplantes que recibieron pulmones de donantes negativos para CMV tuvieron una mejor supervivencia que aquellos que recibieron pulmones de donantes positivos para CMV (63,64). En este estudio, la supervivencia en el grupo de pacientes con grado alto de mismatch que pertenecían al grupo Maastricht III fue del 50% (1 caso) aunque ninguno desarrolló infección. Sin embargo, la supervivencia en el grupo de muerte encefálica con riesgo alto (21 pacientes), fue del 90,5%; y 9 de ellos (42%), había desarrollado infección por CMV.

La relación RM-DF (receptor masculino/donante femenino) resultó ser significativamente mayor en el grupo de muerte encefálica (ME 43 (32,1%) vs MIII 5 (11,6%), pero no hubo diferencias significativas en la mortalidad. En general, la influencia del sexo biológico en los trasplantes no se ha estudiado rigurosamente y se ha subestimado en gran medida y, puede tener consecuencias clínicas en los resultados del trasplante. De hecho, las tasas de rechazo de trasplante se han relacionado con patrones específicos de sexo del donante y, del receptor, en algunos órganos trasplantados como riñones y corazones.

En el trasplante de riñón, el donante de sexo femenino se ha asociado con una mayor tasa de rechazo, especialmente en los receptores masculinos. En el trasplante cardíaco, los órganos de donantes femeninos también han tenido mayor tasa de rechazo, en comparación con los órganos de donantes masculinos, en los receptores masculinos.

Recientemente, un trabajo realizado por el grupo de Stefan Tullius (65) del Brigham and Women's Hospital, en Estados Unidos, evalúa los mecanismos que podrían explicar las diferentes tasas de rechazo según el sexo del receptor. Tullius y sus colaboradores, describen dos categorías importantes de diferencias de sexo molecular: la genética y la hormonal, que pueden influir en la respuesta inmune y ayudar a explicar estas discrepancias en las tasas.

Según este trabajo, aproximadamente, 50 genes en el cromosoma X tienen funciones inmunológicas, y pueden expresarse de forma más variable en mujeres. El cromosoma X, por otro lado, alberga loci genéticos para antígenos específicos de los hombres. Según este grupo, diferentes ambientes hormonales en hombres y mujeres pueden influenciar múltiples tipos de células inmunes que expresan receptores hormonales. Finalmente, señalan que podrían usarse en el futuro ciertas terapias que se dirigirían a los receptores de hormonas, como los moduladores selectivos del receptor de estrógeno, para atacar estas diferencias, mediadas hormonalmente, entre las respuestas inmunes masculinas y femeninas. Se necesitarán más análisis en modelos experimentales y clínicos, para determinar si este tipo de enfoque terapéutico puede ser útil para el trasplante de órganos.

En cuanto al tipo de trasplante, a nivel mundial se realizan más trasplantes bipulmonares (TBP) que trasplantes unipulmonares (TUP). La relación en esta serie es similar a la descrita por la ISHLT, a favor de los primeros: TBP (MIII 79,1% vs ME 80,6%) y TUP (MIII 20,9% vs ME 19,4%). Los criterios para elegir un tipo de trasplante u otro se basan en la patología de base del receptor, y la decisión del equipo trasplantador valorando las dificultades quirúrgicas. Si bien la mayoría de los estudios son retrospectivos, en el trasplante bipulmonar parece que hay menor incidencia de disfunción crónica del injerto y mejor supervivencia a largo plazo, respecto al unipulmonar (66).

5.3.1 Perioperatorio

El 11,6% de los pacientes del grupo Maastricht III necesitaron una transfusión de más de 3 unidades de concentrado de hematíes (UCH), frente al 3% del grupo de muerte encefálica. Sin embargo, esta diferencia resultó no ser significativa (p-valor = 0,0649). El potencial efecto inmunitario adverso en esta población sugiere que se deben minimizar las transfusiones de glóbulos rojos.

Con respecto a la utilización de óxido nítrico inhalado (iNO), a un 18,6% pacientes del grupo Maastricht III se le administró NOi, mientras que, en el grupo de muerte encefálica, el porcentaje fue de 3,4% pacientes. Aunque el uso exclusivo del óxido nítrico como agente biológico para la terapia de reperfusión no se puede recomendar, podría ser parte de la estrategia hemodinámica para controlar la presión de la arteria pulmonar durante la reperfusión y manejar la circulación de la derivación, el shunt circulatorio. Muchos clínicos tienden a utilizar el iNO profilácticamente, en pacientes con riesgo de fallo del ventrículo derecho pero esta estrategia no está justificada por la evidencia clínica (67).

Por otra parte, el 58% del grupo Maastricht III, requirió ECMO (*Sistema de Oxigenación de Membrana Extracorpórea*) veno-arterial intraoperatorio, frente al 56% del grupo de muerte encefálica, es decir, en más de la mitad de los casos se implantó un ECMO; estos datos son similares a los de otras series de receptores en asistolia controlada y en muerte encefálica (68). Las principales causas fueron la hipoxemia grave seguida de la hipertensión

pulmonar severa, otras fueron la disfunción del ventrículo derecho o la presencia de dificultades en la técnica quirúrgica.

Las indicaciones de ECMO-VA no programado durante el trasplante, se incluyen en los criterios de DiNardo (69): IC < 2l/min/m, SvO₂ <60%, PAM < 50-60 mmHg, SaO₂ <85%, pH<7,00. Clínicamente se consideró la ECMO-VA intraoperatoria no programada en caso de hipoxemia intraoperatoria (pO₂ < 80 mm Hg), con fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) de 1 y presión pico inspiratoria (PIP) > 35cm H₂O (este último punto discutido), inestabilidad hemodinámica, presiones pulmonares muy elevadas o supra sistémicas y la imposibilidad de realizar una estrategia de ventilación de protección pulmonar. La utilización de la ECMO durante el intraoperatorio, parece retrasar la reperfusión pulmonar reduciendo el hiperaflujo al injerto y reduciendo la disfunción precoz del injerto.

No se utilizó soporte extracorpóreo intraoperatorio de forma rutinaria, solo en pacientes seleccionados. En el hospital La Fe se utiliza clásicamente la ECMO como dispositivo de elección en los procedimientos que requieran reparación cardíaca (cierre de defectos septales, p.e.) o en casos de hipertensión pulmonar (HTP) severa.

No hay consenso entre los diferentes centros trasplantadores sobre cuándo instaurar la asistencia mecánica circulatoria. Mientras algunos centros la utilizan rutinariamente, otros consideran la asistencia circulatoria mecánica como último recurso en pacientes con inminente colapso circulatorio.

Otro de los centros con dilatada experiencia en el uso del soporte con ECMO durante la cirugía de trasplante de pulmón, es el hospital de Hannover, que en una publicación muestra el análisis retrospectivo de 607 trasplantes pulmonares realizados entre 2010 y 2015 (70). En comparación con los pacientes que no requirieron soporte, la cohorte de los 170 (28%) pacientes que requirieron asistencia con ECMO tuvo más complicaciones postoperatorias y mayor mortalidad hospitalaria, pero la supervivencia y la función del injerto durante el seguimiento (1-59 meses) fue similar en ambos grupos.

En el Hospital Universitario de Viena, se realizó un estudio prospectivo observacional (desde noviembre de 2016 hasta julio de 2018). Se instauró ECMO-VA central a todos los

pacientes que recibieron un trasplante bilateral de pulmón (n=159), evaluando los grados de disfunción primaria del injerto y otras complicaciones perioperatorias. La incidencia de disfunción primaria grado 3 fue del 2,5 %, con una mortalidad a los 90 días del 3,1 %. Este estudio recomendaba el uso rutinario de la ECMO intraoperatorio, no solo en presencia de hipertensión pulmonar o en trasplantes complejos (71).

5.3.1.1 Período postoperatorio inmediato

Los resultados en el primer mes postrasplante son los más directamente relacionados con los factores dependientes del propio donante y del método de selección y preservación del órgano, por lo que a continuación se describe un análisis pormenorizado, comparándolos con los de otras series descritas.

El tiempo de extubación fue similar para ambos grupos de pacientes, 35-40 horas, y coinciden con otras series publicadas (60). La necesidad de reintubación, fundamentalmente por insuficiencia respiratoria fue mayor en el grupo de ME (un 18% frente al 7% de MIII), aunque sin significación estadística y, se realizó traqueostomía prácticamente en el mismo porcentaje en ambos grupos (11%).

De los pacientes del grupo de donación Maastricht III, tres (7%) necesitaron reintubación, todos ellos por insuficiencia respiratoria (uno por disfunción primaria del injerto, (DPI)) mientras que en el grupo de muerte encefálica un porcentaje mayor de pacientes, 26 (18%) la necesitaron, 21 de ellos por insuficiencia respiratoria (13 casos de DPI y 2 con parálisis frénica) , y el resto por hemorragia, hipertensión pulmonar, laceración pulmonar, shock hemorrágico o taquicardia ventricular, sin embargo esta diferencia en porcentajes resultó no significativa (p-valor = 0,0932).

No hubo diferencias significativas entre los tiempos de ventilación mecánica no invasiva (36-43 horas) en ambos grupos, tampoco las hubo en los tiempos de ventilación mecánica total (VMT) (70-73horas). Los tiempos de ventilación mecánica global son más bajos que en otras series.

La terapia de soporte con asistencia con membrana de circulación extracorpórea (ECMO) se incluyó en el postoperatorio cuando las terapias no invasivas no fueron eficaces. Fue requerida por el 20,9% de los pacientes del grupo de ME y el 1,5% del grupo MIII. En algunos casos se prolongó la asistencia extracorpórea instaurada en quirófano en espera de la mejoría hemodinámica y/o respiratoria, en otros, se implantó en el postoperatorio del trasplante cuando el fallo respiratorio persistía, a pesar de optimizar el soporte respiratorio convencional para mantener un adecuado intercambio gaseoso, hasta que la función del injerto se recuperaba. Los criterios de iniciar el soporte con ECMO fueron, un cociente $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ por debajo de 80mmHg, especialmente si iba acompañado de una pobre presión de perfusión. Otras indicaciones más discutidas serían una PIP de 35 cmH₂O, y una FiO_2 superior a 60%, o cuando exista un edema pulmonar importante refractario a tratamiento. La ventilación de protección pulmonar debe mantenerse durante el soporte con ECMO.

La necesidad de reintervención quirúrgica (en su mayor parte por dehiscencia de la herida quirúrgica) también fue similar en ambos grupos (23,2% MIII vs 21,6% ME). La presencia de dehiscencia en una toracotomía puede favorecer la aparición de herniación pulmonar y, precisar una reintervención para la colocación de una malla que cierre el defecto. Si aparece en una herida de Clamshell, la presencia de inestabilidad esternal requiere una fijación quirúrgica. Una de las complicaciones más temidas es la infección de la herida quirúrgica, muy asociada a la dehiscencia, que obliga a un desbridamiento quirúrgico y/o a la colocación de un sistema de cierre asistido por vacío (VAC[®], *vacuum-assisted closure*) en la herida. El resultado de la dehiscencia de las vías respiratorias varía según la gravedad, y algunos de los pacientes mueren de infección y sepsis secundaria a la complicación.

El tiempo de estancia media en la unidad de cuidados críticos quirúrgicos fue mayor en el grupo de muerte encefálica (11 días frente a 8 días del grupo M III) pero sin diferencias estadísticamente significativas.

El número de reingresos en la unidad de cuidados críticos quirúrgicos fue de 6 (14%) en los pacientes del grupo Maastricht III y 10 (7,5%) pacientes del grupo de muerte encefálica. La

principal causa fue la insuficiencia respiratoria seguida de patología infecciosa y, un caso reingresó por hemorragia digestiva baja.

El tiempo medio de estancia hospitalaria (días) para los pacientes del grupo de donación M III fue de $143,4 \pm 108,2$, mientras que en el grupo de donación ME fue de $66,7 \pm 31,7$.

La estancia hospitalaria y de cuidados críticos, en esta serie, fue similar a los de otras series de donantes en asistolia y en muerte encefálica.

5.3.1.2 Complicaciones postoperatorias durante la estancia hospitalaria

Más de la mitad (56,3%) de los receptores presentaron complicaciones en el postoperatorio.

5.3.1.2.1 Disfunción primaria del injerto (DPI)

La DPI es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en la fase precoz del trasplante pulmonar, estimándose que afecta entre el 10-25% de los pacientes trasplantados y según datos de la ISHLT tiene relación con un 30% de los fallecimientos en el postoperatorio inmediato. En su forma más severa, está relacionada con la aparición a largo plazo de rechazo crónico. Los sobrevivientes de la disfunción primaria del injerto tienen un mayor riesgo de muerte que se extiende más allá del primer año posterior al trasplante (30).

La ausencia de una definición única de la DPI provoca que las incidencias sean variables, también influye, en la exposición de los resultados de los estudios, los diferentes momentos de medida para clasificar el grado de DPI y, la agrupación de los diferentes grados para conseguir mayor potencia estadística y resaltar la relevancia de los grados 2 y 3 (61).

En esta muestra la incidencia de DPI fue de 32,6% para el grupo M III y de 32,1% para el grupo de muerte encefálica, pero más del 50% fueron grado 3 en M III y el 62,8% fueron grado 3 en ME.

Diversos estudios han validado la clasificación de la DPI mostrando peores resultados con cada grado que se incrementa (67,68). Daud et al. (72) y Huang et al. (73) observaron que todos los grados de DPI, incluyendo el grado 1, estaban asociados con un incremento significativo del BOS (síndrome de bronquiolitis obliterante) por encima del grado 0. De forma similar, también demostraron que la DPI grados estaban asociados a una elevada mortalidad a los 90 días, y todos los grados de DPI se relacionaban con un elevado riesgo de desarrollar BOS en los supervivientes. Christie et al. (74) en 2005 y más tarde, Prekker et al. (75) relacionaron la presencia de DPI grado 3 como predictor de mortalidad a corto y a largo plazo. Whitson et al (76) también compartieron estos hallazgos relativos al incremento de mortalidad y desarrollo de BOS en pacientes con DPI grado 3, pero vieron que estos hallazgos solo estaban presentes en trasplantes bilaterales y no en receptores de trasplante unilateral. En un reciente estudio multicéntrico prospectivo, Diamond et al. (77) encontraron un incremento de la mortalidad, a los 30 días, 90 días y 1 año, con la DPI grado 3, con un riesgo de mortalidad atribuible entre el 18 y el 22%.

En este estudio, en el grupo M III, hubo algunas asociaciones significativas de DPI con factores de riesgo en análisis univariados, que no siguieron siendo significativas en análisis multivariados; fueron las relacionadas con el trasplante en urgencia y el tabaquismo, considerando fumadores y ex-fumadores, lo que indica que ninguna de ellas puede ser usada como factor pronóstico de desarrollar DPI de grado 3. La mayoría de los análisis de los posibles factores de riesgo, como el género del donante y tipo de procedimiento, no identificaron una asociación significativa con el DPI.

En el grupo de donación de muerte encefálica, se obtuvieron tres variables significativas en el análisis univariante, que pueden ser consideradas como factor pronóstico de desarrollo de DPI grado 3: la edad del receptor >60 disminuye las probabilidades de desarrollar DPI de grado 3, sin embargo, el hecho de padecer tabaquismo y la hipertensión pulmonar severa aumenta dichas probabilidades. Si incluimos estas tres variables en el análisis multivariante, obtenemos que la edad del receptor deja de ser significativa, mientras que la hipertensión pulmonar severa y el tabaquismo se mantienen como factores de riesgo de desarrollar DPI de grado 3 en el grupo de donación de muerte encefálica.

5.3.1.2.2 Rechazo agudo

El rechazo es una complicación importante durante el primer año postrasplante fundamentalmente, en los 6 primeros meses, con una incidencia del 22,7% (32), así como una causa temprana de muerte dentro del año posterior al trasplante pulmonar.

Dentro del rechazo agudo, el rechazo celular agudo (RCA) mediado por una reacción inmunológica por linfocitos, es el tipo más frecuente, y aparece en los primeros meses hasta en el 50% de los casos (34). Los episodios de rechazo agudo repetidos, se consideran un factor predisponente de rechazo crónico y de incremento del riesgo de infecciones, debido a las altas dosis de inmunosupresores que se administran como parte del tratamiento.

La incidencia de rechazo agudo en la muestra estudiada fue del 27,9% en los receptores de M III y del 36,6 % en los receptores de ME. Salvo dos casos de rechazo mediado por anticuerpos (RMA), que involucraba a las células B en el grupo de asistolia controlada, todos fueron casos de rechazo celular agudo (RCA).

La presencia de anticuerpos específicos del donante (DSA) también es un factor de riesgo para el rechazo agudo. Un estudio de Park JE et al. (78) mostró que la intensidad de fluorescencia media, abundancia de anticuerpos específicos, era relativamente alta en los receptores de trasplante pulmonar con disfunción primaria del injerto de alto grado. Los DSA preoperatorios y los anticuerpos reactivos del panel se asociaban con peores resultados después del trasplante pulmonar (79).

En un estudio de pruebas cruzadas de Kim H et al., 9 pacientes (4,1 %) mostraron pruebas cruzadas positivas de células T y/o células B entre 208 pacientes de pruebas cruzadas citotóxicas dependientes del complemento, y 125 tenían pruebas cruzadas de citometría de flujo. La incidencia de disfunción primaria del injerto, de rechazo agudo y de rechazo crónico no aumentó en los receptores positivos. Sin embargo, la supervivencia de 1 año

después del trasplante pulmonar fue pobre en los receptores de trasplante pulmonar con pruebas cruzadas positivas (80).

Esta estandarizado que la prueba diagnóstica es la biopsia pulmonar realizada por fibrobroncoscopia. Entre un 22% y un 39% de pacientes asintomáticos, presentan algún grado de rechazo agudo. En el presente estudio, se contabilizaron los casos de rechazo agudo diagnosticados por biopsia transbronquial, tras realizar una fibrobroncoscopia para descartar procesos infecciosos.

El RCA difiere del rechazo humoral (RMA), una entidad cada vez más estudiada y con la que hay que establecer el diagnóstico diferencial también. En el análisis hubo dos casos de rechazo humoral, ambos en el grupo de receptores de Maastricht III.

El candidato sensibilizado requiere una especial atención tanto antes como después del trasplante. En el estudio, no hubo ningún caso de rechazo hiperagudo (acontece intraoperatoriamente o dentro de las 24 horas posteriores a la cirugía). Para caracterizar completamente al candidato, deben examinarse los anticuerpos HLA, antígenos leucocitarios humanos del donante, con actualizaciones frecuentes, mensual a cada 3 meses, mientras están en la lista de espera, y después de eventos de sensibilización como la transfusión de hemoderivados. Después del trasplante del paciente sensibilizado, se justifica un control cuidadoso, ya que los informes de un solo centro indicaron que los anticuerpos HLA previos al trasplante están asociados con tasas más altas de rechazo celular agudo, BOS, disfunción primaria del injerto y peor supervivencia (81,82). Por el contrario, un análisis de datos del registro de United Network for Organ Sharing (UNOS) indicó que no hay diferencia en la supervivencia, lo que sugiere que los candidatos sensibilizados se pueden trasplantar de manera segura (83,84).

Respecto al rechazo humoral agudo, Witt et al. informaron que 15 de 21 pacientes hospitalizados con disfunción grave del aloinjerto debido a la RMA mejoraron y fueron dados de alta del hospital, mientras que 6 murieron por RMA refractaria. Sin embargo, 13 de 14 pacientes desarrollaron rechazo crónico, y 15 de 21 murieron durante el seguimiento del estudio (85). Otras dos series de casos informaron una tasa de mortalidad del 50% al 70% después de RMA (69). Claramente, estos resultados indican que el RMA puede ser

refractario a la terapia agresiva y, a menudo, puede conducir al fracaso del aloinjerto y al fallecimiento.

5.3.1.2.3 Infecciones pulmonares

- Infecciones bacterianas

Las infecciones son una de las principales causas de muerte después del trasplante pulmonar. Las tasas de supervivencia a largo plazo de los receptores de trasplante pulmonar siguen siendo bajas debido al rechazo crónico y las infecciones (86).

La tasa de infección a los 30 días tras el trasplante pulmonar en el hospital La Fe, fue similar a la de otros estudios de trasplante de pulmón (MIII 39,5 % vs DME 38,8%), pero superior a la del trasplante de otros órganos. Los patógenos de la infección postoperatoria fueron similares a los identificados en otros estudios, predominando los gérmenes gram negativos (GNR), siendo importante también el porcentaje de aislamientos fúngicos. Este tipo de trasplante tiene alta incidencia de infección a largo plazo, siendo al año de 39,5% en MIII vs 52,2% en ME.

A pesar de los enfoques modernos de la inmunosupresión y la profilaxis antimicrobiana, los patógenos oportunistas aún pueden causar infección, pero predominan las infecciones bacterianas (BI) con mayor frecuencia en el primer año, representando hasta el 50% de todas las enfermedades infecciosas en los receptores de trasplante pulmonar. La incidencia de infección bacteriana del estudio al año fue, de 44,2. % en MIII vs 38,8% ME. El mayor porcentaje de infecciones bacterianas, ocurren en los primeros 3 meses posteriores al trasplante, siendo el tracto respiratorio la localización más frecuente. Un estudio retrospectivo encontró que 178 de 208 receptores experimentaron infecciones. Principalmente infecciones de vías respiratorias (65,1%), seguidas de mucocutáneas (mucosa oral, piel y heridas; 10,2%) e infecciones del torrente sanguíneo (9,9%). La mayoría de las infecciones respiratorias fueron bacterianas (83,6%), con mayor frecuencia debido a gram negativos, siendo la pseudomona aeruginosa el patógeno aislado más comúnmente (86).

Durante el período perioperatorio del trasplante, los patógenos nosocomiales y multirresistentes (MDR) son los que producen infección en los receptores con mayor frecuencia. Los factores de riesgo de las infecciones son condiciones médicas subyacentes, anatomía alterada, función de los órganos disminuida, antecedentes de infección MDR en el donante o receptor, estado nutricional, tiempo quirúrgico, terapia inmunosupresora y patógenos en el donante o receptor. La profilaxis antibiótica adecuada en el período perioperatorio es esencial para el manejo de los receptores. Un diagnóstico rápido de la infección y el inicio temprano de la terapia son fundamentales para reducir la mortalidad causada por infecciones.

La flora previa al trasplante del donante es muy importante, y las muestras respiratorias mediante broncoscopia registran que la transmisión bacteriana del donante al receptor se produce en el 48 %-89 % de los receptores. El 60% de las infecciones transmitidas son bacterianas o virales, mientras que las demás son fúngicas, parasitarias y micobacterianas. La mayoría de las infecciones transmitidas por el donante ocurren dentro de los 30 días posteriores al trasplante (87).

Respecto a las complicaciones infecciosas detectadas en el receptor previamente al trasplante, en el grupo de Maastricht III, el 37,2% de los receptores estaban colonizados, siendo la cepa predominante *Pseudomonas aeruginosa* en el 50% de los casos; en el grupo de ME, estaban colonizados el 26,8% predominando también la *P. aeruginosa* (47,2%) en los resultados del BAL. La colonización crónica en los receptores puede causar infecciones bacterianas tempranas después del trasplante; de hecho, se ha visto que el 23% de los receptores con infecciones profundas del sitio quirúrgico, estaban infectados con organismos que colonizaban los pulmones nativos del paciente antes del trasplante (88). En particular, los pacientes con fibrosis quística (FQ) se ven afectados con frecuencia por infecciones con organismos multirresistentes antes del trasplante, y esto conduce a infecciones recurrentes con estos organismos y malos resultados. En este estudio, el 13% de los receptores de donante de Maastricht III y 8,2% de los receptores del grupo ME estaban colonizados por este tipo de patógenos.

La neumonía es común, pero también acontecen infecciones profundas del sitio quirúrgico, el empiema, las infecciones de heridas, la mediastinitis, la osteomielitis esternal y la pericarditis, y asociándose con una disminución de la supervivencia a 1 año (88)

Neumonía de inicio temprano. La neumonía bacteriana es la infección más común en los receptores, y ocurre con mayor frecuencia durante el primer mes del postoperatorio. Si observamos los datos de otros estudios respecto al porcentaje de pacientes que presentan una neumonía en el mes postoperatorio o durante su estancia hospitalaria, podemos ver como la serie aquí expuesta se encuentra dentro de los límites que se reflejan en la literatura (19%) (89).

Los receptores tienen un mayor riesgo de neumonía temprana por bacterias grampositivas MDR o gram negativas (enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa*), especialmente durante la exposición prolongada al entorno de atención médica (86). La colonización bacteriana temprana posterior al trasplante y la neumonía, también pueden estar relacionadas con los eventos de aspiración, la gastroparesia también juega un papel importante (90).

La incidencia de neumonía nosocomial en los receptores de trasplante de órgano sólido varía ampliamente según el tipo de órgano, siendo los receptores de trasplante pulmonar los de mayor riesgo, con una incidencia de hasta el 30 %. En la presente serie un 31,3% de receptores desarrollaron neumonía en el postoperatorio precoz.

Un estudio reciente (91) basado en el RESITRA (Spanish Research Network of Transplant) que evalúa la incidencia de neumonía nosocomial en los pacientes trasplantados en general, incluidos los receptores pulmonares, confirma que la neumonía asociada a la ventilación y adquirida en ambiente hospitalario es frecuente, y esta asociada a un incremento de la mortalidad. Las tasas de mortalidad notificadas de neumonía nosocomial en los receptores de órganos sólidos son del 50-70%. En los receptores de trasplante pulmonar, la mortalidad varía del 14 al 40% según se considere HAP (Hospital-acquired pneumonia) o VAP (ventilator-associated pneumonia).

Según el mismo estudio, las bacterias son la principal causa de neumonía nosocomial en receptores de trasplantes, siendo los organismos gram negativos, y especialmente *Pseudomonas aeruginosa*, los más prevalentes. La neumonía en el entorno del trasplante, también puede ser causada por patógenos oportunistas, los más relevantes son *Aspergillus fumigatus*, *Pneumocystis jirovecii* y citomegalovirus. Los datos de estos y otros estudios coinciden con los de este estudio, donde los gram negativos son los gérmenes más frecuentemente aislados en las infecciones respiratorias y la *Pseudomonas* es el germen más frecuente entre estos.

Neumonía tardía. Las neumonías bacterianas continúan siendo una complicación importante, incluso 6 meses después del trasplante. Su aparición tardía, se debe en gran medida a las exposiciones de los pacientes y los déficits inmunitarios residuales. Durante el seguimiento durante a un año de los receptores, tuvieron esta complicación el 39,5% de I grupo de MIII y el 52,2% de ME.

Los pacientes con Fibrosis Quística (FQ) tienen un mayor riesgo de neumonía bacteriana temprana y tardía después del trasplante de pulmón debido a la colonización bacteriana subyacente con patógenos multirresistentes, así como a la disfunción continua de los tractos sinusales nativos y las vías respiratorias superiores. Algunos de estos receptores, tienen patógenos exclusivos de su enfermedad pulmonar subyacente, por ejemplo, la neumonía por *Burkholderia* spp (92).

En la traqueobronquitis bacteriana se desarrolla una infección las vías respiratorias con daño mucoso previo, por patógenos que colonizan el tracto respiratorio superior ,apareciendo con mayor frecuencia en los primeros 3 meses después del trasplante de pulmón. La anastomosis de las vías aéreas superiores nativas con los bronquios del donante es particularmente susceptible a la infección, especialmente cuando la anastomosis está poco vascularizada o hay estenosis bronquial. EL *Corynebacterium* spp. se han asociado con infecciones de la anastomosis y de los stents (93).

La mediastinitis después de la esternotomía se asocia con una alta morbi-mortalidad, especialmente después de un trasplante de pulmón. El *Mycoplasma hominis* puede causar infecciones intratorácicas (94).

Un estudio publicado por Shields et al. describió que el 29% de los receptores de trasplante de pulmón, experimentaron una infección en el sitio quirúrgico de los tejidos blandos. El porcentaje de osteomielitis esternal en los receptores es del 6% (95). El tipo de abordaje quirúrgico, y la vascularización esternal pueden aumentar el riesgo de osteomielitis esternal. La incidencia de mediastinitis después de la cirugía cardiotorácica suele ser del 1 %, pero existe un mayor riesgo asociado con ECMO, dispositivos de asistencia cardíaca o trasplante de órganos (96). Aunque el *Staphylococcus aureus* se ha identificado como el organismo causal más común en la mediastinitis asociada a trasplante cardíaco, muchos otros patógenos (incluidos *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*) se han implicado en la mediastinitis que ocurre en los receptores de trasplante pulmonar. El desbridamiento quirúrgico para la mediastinitis y la osteomielitis esternal se ha asociado con mejores resultados que la terapia con antibióticos sola. En este estudio, se asociaron estas dos complicaciones (infección grave del lecho quirúrgico y dehiscencia con necesidad de reintervención quirúrgica), ya que frecuentemente van relacionadas.

También se han registrado infecciones bacterianas sistémicas (IBS) en el 11,5 % de los receptores. Se han asociado de forma independiente con una mayor mortalidad, hasta un 25% (96). Si bien los pulmones son una fuente importante de IBS, especialmente en el período posterior al trasplante temprano, también se ha descubierto que los catéteres vasculares aumentan el riesgo de estas infecciones.

Otras infecciones bacterianas. Incluyen las infecciones del tracto urinario (ITU), las infecciones de la piel y los tejidos blandos (SSTI) y la diarrea por *Clostridium Difficile*. La ECMO puede aumentar el riesgo de infección de SSTI (97), este tipo de infección, que ocurre más tarde en el período posterior al trasplante, puede estar relacionada con una mala cicatrización de heridas asociada con ciertos agentes inmunosupresores.

Los receptores de trasplantes de órganos sólidos tienen un mayor riesgo de infección por *Clostridium Difficile* debido a la exposición hospitalaria prolongada, el uso de inmunosupresores y la profilaxis con antibióticos. Entre uno y seis meses después del trasplante, la infección por *Clostridium difficile* continúa siendo prevalente (98).

La incidencia de infección por *Clostridium Difficile* (ICD) en los receptores de trasplante pulmonar se ha estimado entre un 7-33%. En el Swiss Transplant Cohort Study, estos receptores tuvieron una mayor incidencia de ICD en comparación con todos los demás receptores de órganos sólidos (99). La ICD posterior al trasplante de pulmón se ha asociado con un mayor riesgo de pérdida del injerto, además de ser un factor de riesgo independiente de mortalidad.

La *Nocardia spp.*, se encuentra con menos frecuencia, pero la infección se asocia con un aumento de la mortalidad. La *Nocardia* siempre debe considerarse como un patógeno potencial en los receptores de trasplante pulmonar con enfermedad progresiva a pesar de la terapia antibiótica adecuada. Husain et al. informaron que las infecciones por *Nocardia* fueron diagnosticadas en el 0,6% al 2,1% de los receptores, pero estos pacientes tuvieron una tasa de mortalidad del 40%, atribuida a *Nocardia* en el 75% de las muertes (100).

Respecto a las Infecciones por patógenos atípicos, la infección por micobacterias después de un trasplante de pulmón es relativamente poco frecuente, pero el riesgo de infección por micobacterias tuberculosas (MTB) y micobacterias no tuberculosas (MNT) es mayor que en la población general (alrededor de un 4%). Los receptores de órganos sólidos tienen una mayor incidencia de infección por MTB en general, pero los de trasplante pulmonar tienen un mayor riesgo (101).

Se ha informado que varias MNT causan infección, pero el *M. abscessus* se observa en los receptores de trasplante pulmonar con una mayor incidencia en comparación con otros trasplantes. Hay un aumento, tanto en la mortalidad como en la enfermedad diseminada, asociada con *M. abscessus* en los receptores de trasplantes. El complejo *Mycobacterium avium* y otras infecciones por MNT ocurren con menos frecuencia y, en general, estas infecciones son menos graves en comparación con la infección por *M. abscessus*. Un

estudio de Park Y. (102) mostró que la prevalencia de infección por MNT después del trasplante pulmonar fue del 6,5%. La proporción más alta (4,2% de los pacientes) tenía infecciones por *M. abscessus*, seguida de enfermedad pulmonar por *M. avium*.

Otra infección, que puede derivarse del donante, con consecuencias inusuales es la infección por *Ureaplasma urealyticum* o *Ureaplasma parvum* (103). La infección se caracteriza por infiltrados pulmonares y sepsis, pero también por un síndrome de hiperamonemia potencialmente letal con cambios en el estado mental y edema cerebral. Este síndrome es raro pero muy tóxico. La deficiencia enzimática, una falta relativa de ornitina transcarbamoylase del ciclo de la urea, la hipertensión pulmonar, los antecedentes de enfermedad hepática, el uso de la calcineurina y la lesión renal aguda se asocian con hiperamonemia, que tiene una incidencia de alrededor del 1% después del trasplante. Los pacientes con infecciones por estos gérmenes deben tener monitorizados los niveles de amoníaco. La detección temprana y la hemodiálisis precoz son cruciales en el manejo de la hiperamonemia (104).

En las infecciones tardías, que ocurren 6 meses después del trasplante, también se encuentran patógenos comunes adquiridos en la comunidad que causan neumonía e infecciones del tracto urinario. El *Streptococcus pneumoniae* se convierte en un patógeno importante. En nuestra serie, el 25% de los receptores MIII y el 10% de los receptores de ME desarrollaron sepsis de origen urinario.

- Infecciones virales

Las infecciones virales representan hasta el 30% de todas las complicaciones infecciosas en los receptores de trasplante pulmonar, y afectan la función del injerto y del sistema inmunitario (105). En el seguimiento a un año el 23,3% de los receptores de MIII tuvieron alguna infección vírica frente al 35,8% de ME.

El citomegalovirus (CMV) es la infección vírica más frecuente en el receptor de trasplante pulmonar. La infección por CMV puede ser asintomática o cursar como neumonitis, síndrome viral por CMV, síntomas gastrointestinales y afectación ocular.

En el presente estudio, se observa que de los 21 pacientes con grado alto de mismatch en el grupo de muerte encefálica, 9 desarrollan infección por CMV a largo plazo (42%), mientras que de los dos con mismatch alto en el grupo de Maastricht III, ninguno desarrolló la infección. Sin embargo, la supervivencia a los 30 días del grupo riesgo alto de CMV mismatch fue del 100% para los pacientes de ME y del 50% (1 paciente) para los pacientes de MIII. La supervivencia al año para el mismo grupo de pacientes fue del 90,5%, en los de ME y del 100% (1 paciente) para los de MIII.

Un estudio realizado por Kwak SH. (106) sugirió que la linfopenia y las altas dosis de esteroides se asociaron con la reactivación del CMV. Además, la reactivación repetitiva del CMV podría estar relacionada con el desarrollo de enfermedad renal crónica y neumonía.

La relevancia de la infección por CMV está ligada a su morbilidad y mortalidad directa, y a sus efectos indirectos relacionados con la capacidad de inmunomodulación, que aumentan el riesgo de disfunción crónica del injerto (63). Sin profilaxis la incidencia de infección/enfermedad por CMV se sitúa entre el 38-90% en función del estado serológico entre el donante (D) y el receptor (R). El riesgo se considera intermedio en los receptores seropositivos pretrasplante (R+) y es máximo en los receptores seronegativos que reciben un donante seropositivo (D+/R-). Por ello, se considera fundamental realizar profilaxis universal en todos los receptores de trasplante pulmonar considerados de riesgo intermedio y alto, (R+) y (D+/R-). La implementación de la profilaxis antiviral preventiva universal contra el CMV, la vacunación contra la influenza y el tratamiento antiviral temprano han reducido las infecciones virales, mejorado la supervivencia y la calidad de vida de los receptores (106).

Por otra parte, después del primer año del trasplante, los virus respiratorios adquiridos en la comunidad causan infecciones virales en los receptores, influyendo en los resultados a largo plazo.

La neumonía bacteriana, como consecuencia de una infección viral del tracto respiratorio, es otro riesgo infeccioso importante. El virus influenza, el parainfluenza y el virus respiratorio sincitial son patógenos virales comúnmente aislados, particularmente en la neumonía que ocurre en el período posterior al trasplante. La neumonía bacteriana secundaria contribuye significativamente a la morbilidad y mortalidad asociada con la infección por influenza. Los patógenos infecciosos típicos son *staphylococcus aureus*, *estreptococo pneumoniae* y *haemophilus influenzae*.

El trastorno linfoproliferativo postrasplante (PTLD) es bien conocido y está relacionado con la malignidad asociada al virus de Epstein-Barr (VEB) después del trasplante. El control de la carga viral del VEB a través de pruebas de reacción en cadena de la polimerasa en sangre (PCR) permite la detección más temprana del trastorno linfoproliferativo (107).

La infección por Sars-CoV2 del síndrome respiratorio agudo severo está estrechamente asociada con la mortalidad en los receptores. La mayoría de las infecciones por coronavirus en 2019 en receptores de trasplante pulmonar, fueron muy graves y la tasa de mortalidad fue del 40 % (108,109).

Finalmente, se podría esperar que el trasplante de pulmón para pacientes infectados por el VIH tenga un mayor riesgo de infección debido a la inmunidad deteriorada. Los datos son limitados en comparación con los trasplantes de riñón e hígado, pero parece que los receptores infectados por el VIH tienen tasas de supervivencia similares a los receptores sin VIH (110).

- Infecciones fúngicas

Las infecciones fúngicas invasoras se desarrollan con mayor frecuencia en los receptores de trasplante pulmonar, en relación con los receptores de otros trasplantes. La exposición del aloinjerto a hongos del medio ambiente y el deterioro de la inmunidad debido a la terapia inmunosupresora, están estrechamente relacionados con el desarrollo de estas infecciones (111). Su incidencia es del 3 al 19% dentro del primer año después del trasplante; en la muestra fue de 25,6% en receptores de MIII y del 19,4% en los de ME.

Pueden causar infecciones traqueobronquiales en las anastomosis, así como infecciones pulmonares invasivas y diseminadas. Las infecciones fúngicas invasoras y las infecciones diseminadas después del trasplante son los principales contribuyentes de la mortalidad de los receptores, ya que causan el 40% y el 80% de las muertes, respectivamente (112).

Los agentes etiológicos más comunes son *Aspergillus* y *Candida* spp. En el período inicial, dentro del primer mes después del trasplante, la infección por *Candida* se presenta más comúnmente como candidemia debido a infecciones del catéter permanente e infecciones pulmonares (162). La colonización del pulmón por *Aspergillus* tiene una incidencia del 23%. La incidencia acumulada de colonización por moho es del 20 % al 50 % en los receptores de trasplante de pulmón (111).

Un estudio retrospectivo de Bael YJ et al. (113) mostró que los cultivos positivos para hongos en muestras respiratorias tenían una tasa más alta en los primeros 3 meses después del trasplante, y el organismo fúngico predominante fue *Candida* spp. seguido de *Aspergillus* spp. El mismo estudio, estimó, que los factores de riesgo para desarrollar una infección fúngica fueron la edad avanzada, la enfermedad pulmonar intersticial asociada a conectivopatía de base, el uso de antifúngicos antes del trasplante y una estancia hospitalaria más prolongada. El fracaso del tratamiento antimicótico aumentó significativamente la mortalidad general.

5.3.1.2.4 Complicaciones vasculares

Este tipo de complicaciones son poco frecuentes, aparecen únicamente en el 1-3% de los trasplantes pulmonares realizados, pero conllevan una elevada morbilidad (114). Generalmente, se deben a problemas técnicos en las suturas: torsiones y acodamientos o estenosis que favorecen la formación de trombos. La incidencia de estenosis vascular en el estudio fue del 2,32% en MIII y del 0,74% en ME.

Si la complicación aparece a nivel de la anastomosis arterial, el paciente presentará una hipoxemia y una hipertensión pulmonar persistente que puede desencadenar un fallo del

ventrículo derecho. En cambio, si el problema se encuentra en la anastomosis de la aurícula izquierda es probable que exista una trombosis a dicho nivel y una congestión pulmonar que conducirá en una hepatización irreversible del pulmón o del lóbulo afectado. No hubo ningún caso con estas características en el estudio.

5.3.1.2.5 Complicaciones de la vía aérea

Las complicaciones de la vía aérea suponen una de las principales causas de morbimortalidad tras el trasplante de pulmón y su incidencia varia entre el 2 y el 18 %. La incidencia de los pacientes trasplantados en el estudio fue de un 11,6% en los receptores de MIII, y de un 13,4% en los de ME. La etiología de las complicaciones de las vías respiratorias después del trasplante de pulmón se ha atribuido principalmente a la isquemia bronquial del donante. La revascularización de la vía aérea del donante por la circulación bronquial del receptor ocurre típicamente en 2 a 4 semanas. La evolución del algoritmo del trasplante pulmonar, con el mejor emparejamiento de donante y receptor, las nuevas técnicas de preservación pulmonar, la optimización de la técnica quirúrgica, y unos mejores cuidados postoperatorios han reducido su incidencia.

Aún así, hay varios factores predisponentes que pueden favorecer su aparición como un tiempo prolongado de ventilación mecánica, la discrepancia de tamaño donante-receptor, la hipoperfusión del receptor, la anastomosis bronquial derecha (ya que recibe irrigación de una arteria bronquial única), el manejo inadecuado de la vía aérea durante la extracción y las infecciones (*aspergillus*, *cándida*, *rizhopus* y *mucor*).

Según el consenso de la ISHLT de 2018 se dividen en 4 tipos: isquemia y necrosis, dehiscencia, estenosis y malacia (115).

La isquemia progresiva puede provocar *necrosis* de la pared bronquial y, finalmente, dehiscencia. Los cambios isquémicos tempranos, (suelen aparecer entre la semana 1 y la 5 tras el trasplante) que contribuyen a la fibrosis y a la formación de tejido de granulación, tienen consecuencias a largo plazo, evidentes clínicamente, como estenosis y malacia. En

el presente estudio, dentro de las complicaciones anastomóticas se objetivó, por fibrobroncoscopia, isquemia y/o necrosis en el 2,32% MIII y 5,22% en ME.

La incidencia de dehiscencia anastomótica varía entre el 1% y el 10%, y ocurre dentro de las primeras 1 a 6 semanas después trasplante. La dehiscencia de la vía aérea en menor grado se ha descrito hasta en el 24% de los casos, observándose los grados más graves de dehiscencia de la vía aérea en el 0,2% de los receptores de trasplante de pulmón (116,117). La dehiscencia se distingue como un tipo único de complicación de las vías respiratorias, porque pueden ocurrir isquemia y necrosis en ausencia de dehiscencia, y la dehiscencia tiene implicaciones importantes para el tratamiento. Debe sospecharse si existe fuga aérea prolongada a través de los drenajes, neumotórax de nueva aparición o sepsis. En la incidencia global de la serie, hubo un 4,02% de casos de dehiscencia en el grupo de ME y no se objetivó ningún caso en MIII.

La estenosis bronquial es la complicación más común de las vías respiratorias con una incidencia entre el 1,6% y el 32% (117), y aparece a los meses del trasplante. La incidencia global del estudio fue del 9,3% en MIII vs 12,68% en ME. Se han descrito dos tipos de estenosis bronquial: la que se localiza a nivel de la línea de sutura (CAS, central airway stenosis), la más frecuente con una incidencia del 12-40 %, y la que afecta las vías respiratorias distales a la anastomosis o los bronquios lobares, (DAS, distal airway stenosis) con una incidencia 2-4 %, pero esto probablemente sea una subestimación debido a una pobre diferenciación en clasificaciones más antiguas entre DAS o CAS. La DAS ocurre con mayor frecuencia en el bronquio intermedio, lo que conduce a una estenosis completa o al síndrome del bronquio intermediario desaparecido (VBIS, vanishing bronchus intermedius syndrome), que se encuentra en aproximadamente el 2% de los casos con supervivencia media de 25 meses después del diagnóstico. En la muestra analizada, hubo un caso diagnosticado con supervivencia al finalizar el estudio.

La broncomalacia o malacia de las vías respiratorias aparece por una pérdida de integridad de la tráquea y cartílagos bronquiales, con una hipotonía de los elementos mioelásticos que llevan a una reducción de la luz traqueobronquial del 50 % del calibre luminal, durante la espiración por colapso de la pars membranosa. Estos cambios pueden ocurrir tanto en la

anastomosis como de manera más difusa a lo largo de la vía aérea del donante. Esta complicación se diagnosticó en el 1,49% de los receptores de donantes en muerte encefálica.

No se objetivo ningún caso de parálisis cuerdas vocales en MIII y la incidencia fue del 1,49% en los receptores de donantes en ME. Atkins et al. (118) realizaron un estudio donde encontraron hasta un 14,5% de postrasplantados de pulmón con paresia de la cuerda vocal.

5.3.1.2.6 Complicaciones torácicas

Las complicaciones torácicas tienen una incidencia variable, se calcula que están entre el 22% y el 34% (119). La incidencia global del estudio fue de 27,9% MIII vs 20,9% ME.

Dentro de este tipo de complicaciones, el hemotórax es la complicación quirúrgica más frecuente, aparece en el postoperatorio inmediato (120). Las adherencias en el receptor secundarias a cirugías previas o retrasplante, anticoagulación o utilización de sistemas de soporte cardiorrespiratorio son factores predisponentes. La incidencia del estudio fue similar a los datos de las series publicadas, del 2% en MIII vs 4,47% en ME, un paciente falleció como consecuencia de esta complicación. En el caso del neumotórax, su aparición debe hacer sospechar de la existencia de una dehiscencia o una fístula traqueobronquial; la incidencia, en este caso, fue del 11,62% MIII vs 6,32% ME, contabilizando los neumotórax diagnosticados por la TAC no visibles en la radiografía de tórax.

Otras complicaciones torácicas serían el derrame pleural y el empiema. El primero puede aparecer por aumento de la permeabilidad capilar, sobrehidratación, interrupción del drenaje linfático o infecciones y obliga a descartar la existencia de rechazo agudo. El empiema, es una complicación poco frecuente, con una incidencia entre el 3 y 8 % (119). El tratamiento será la evacuación del mismo mediante la colocación de un drenaje. En colecciones no accesibles puede ser necesaria la cirugía para limpieza de la cavidad.

Respecto al quilotórax la incidencia fue de un caso en el grupo de muerte encefálica. En la literatura, aparece en menos del 1 % de los casos y el tratamiento, en principio, sería

conservador con dieta absoluta, nutrición parenteral y octreótido subcutáneo durante un período mínimo de una semana (119). El tratamiento quirúrgico estaría indicado en casos de alto débito o en los que haya fracasado el manejo conservador.

Las complicaciones mecánicas son difíciles de analizar, porque la clínica es superponible a otras patologías. Pueden aparecer cuando hay una discordancia de tamaño entre el donante y el receptor. Si los pulmones implantados son demasiado grandes, puede originar inestabilidad hemodinámica por compresión cardíaca, y aparición de atelectasias compresivas en el postoperatorio inmediato. Por el contrario, si los pulmones implantados son demasiado pequeños, existe riesgo de hiperinsuflación de los pulmones en el caso de un trasplante bipulmonar, y en el caso de un trasplante unipulmonar en un receptor con enfisema, el pulmón nativo enfisematoso comprimiría al pulmón injertado.

La lesión nerviosa más frecuente es la del nervio frénico con una incidencia descrita entre el 7 y el 30 % (118), esta variabilidad entre las distintas series puede ser porque la disfunción del nervio frénico se infradiagnostica. Se produce, habitualmente, en la manipulación quirúrgica durante la disección del hilio y se manifiesta clínicamente como una parálisis diafragmática en el postoperatorio que, en ocasiones, obligar a prolongar el tiempo de ventilación mecánica y estancia en la unidad de cuidados críticos. En la serie esta complicación se objetivó en un 6,97% en MIII vs 8,62% en ME.

El nervio vago también puede lesionarse durante el trasplante pulmonar al realizar la disección del mediastino posterior. Las complicaciones secundarias serán gastroparesia, malabsorción o reflujo, a las que se hará referencia más adelante.

5.3.1.2.7 Enfermedad tromboembólica venosa

El tromboembolismo venoso (TEV) ocurre con frecuencia en el período inicial y se ha asociado con peores resultados después del trasplante pulmonar. En las series descritas en la literatura, la incidencia de tromboembolismo venoso, que incluye trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar, varía entre un 10% al 60% (121). El TEV se desarrolla

principalmente a partir de trombosis venosas profundas en la parte inferior de las piernas, aunque la embolia pulmonar (TEP) ocurre hasta en el 15% de los casos (121). En la muestra estudiada, la incidencia a los 30 días fue del 4,7% en los receptores MIII, con 2 casos de TEP en los receptores de MIII sin ningún caso de trombosis venosa profunda ni de trombosis en la vena yugular interna. Por el contrario, la incidencia de TEV en el grupo de ME fue de 11,2% con 8 casos de TEP, 3 casos de trombosis venosa profunda y 4 casos de trombosis en la vena yugular interna en los receptores de ME. Una hipótesis plausible, sería que la dosis de anticoagulación que se administra en los donantes en asistolia controlada, durante el proceso de donación podría influir en estos resultados. La incidencia de complicaciones tromboembólicas, durante el seguimiento al año también fue superior en los pacientes de ME, un 11,2% frente al 7% de los MIII.

Los factores de riesgo conocidos para el tromboembolismo venoso después del trasplante pulmonar incluyen un estado de hipercoagulabilidad, la edad avanzada, la diabetes mellitus, la neumonía, el uso de circulación extracorpórea (CEC) o ECMO, la interrupción de la profilaxis del tromboembolismo venoso, múltiples catéteres venosos centrales y los días de estancia en la unidad de cuidados críticos acumulados.

Es fundamental el inicio temprano de profilaxis de trombosis venosa en los protocolos del trasplante pulmonar, así como la rehabilitación y deambulación precoz, para intentar evitar esta complicación.

5.3.1.2.8 Otras complicaciones médicas-sistémicas de órganos no relacionadas con el aloinjerto

En lo que se refiere a las complicaciones médicas, un elevado porcentaje de receptores (78,1%) tuvieron alguna o varias. Las diversas formas de categorización en los diferentes estudios dificultan la comparación, por lo que se analiza de manera independiente cada complicación.

- **Complicaciones cardiovasculares**

La incidencia de la serie fue del 32,6% en MIII vs 29,1% en ME los primeros 30 días, siendo la complicación más frecuente las arritmias supraventriculares (englobando el flutter y la fibrilación auricular) seguidas de la hipertensión arterial. Durante el año de seguimiento, la incidencia global fue menor, 9,3% en MIII vs 18,7% en ME, incrementándose la incidencia de hipertensión arterial.

Las arritmias auriculares, como la fibrilación auricular, el aleteo y la taquicardia auriculares, son comunes en la fase postoperatoria temprana después del trasplante y ocurren en el 25% al 45% de los pacientes (122). Un estudio de Kim BG. (123) mostró que este tipo de arritmias ocurrieron en 46 (30 %) de 153 RTP consecutivos. La presión auricular derecha preoperatoria más alta y la ventilación mecánica más prolongada, fueron factores de riesgo independientes para las arritmias auriculares.

Se ha visto en estudios, que la hipertensión ocurre en el 50% de los receptores de trasplante pulmonar después de 1 año, y en el 80% a los 5 años (59). La lesión renal aguda se desarrolla, en aproximadamente, el 50% de los pacientes en el período temprano postrasplante pulmonar, y contribuyen al desarrollo de hipertensión. Los factores de riesgo son similares a los de la diabetes mellitus postrasplante, incluyendo la edad avanzada, el sobrepeso, la dieta poco saludable, el exceso de sodio en la dieta, la actividad física insuficiente, el consumo de alcohol, los antecedentes familiares y, el uso de inhibidores de la calcineurina y corticoides.

- **Complicaciones metabólicas**

Las complicaciones metabólicas en la serie de pacientes estudiados al año, fue del 25,6% en MIII vs 26,1% en ME; las comorbilidades cardiovasculares como la hipertensión, la hiperlipidemia y la diabetes son muy frecuentes tras el trasplante en el postoperatorio inmediato, pero la mortalidad por enfermedad cardiovascular ocurre en menos del 5,3% de los receptores (124).

Dentro de la incidencia global de este tipo de complicaciones, el porcentaje de receptores que desarrollaron hiperlipemia fue de 9,1% en MIII vs 14,3% en ME al año de seguimiento. Entre sus factores de riesgo se encuentran la edad avanzada, el sexo masculino, la diabetes, el tratamiento, la obesidad, el tratamiento antihipertensivo, y el uso de inhibidores de la calcineurina y corticoides.

La diabetes mellitus postrasplante (*DMPT*), se evidenció como la complicación metabólica más frecuente en el postoperatorio inmediato y al año. La DMPT se desarrolla en los receptores de trasplante pulmonar de un 20% a un 40% en el primer año (124). Las combinaciones de los inhibidores de la calcineurina (ICN) y glucocorticoides para la terapia inmunosupresora, son factores de riesgo bien conocidos para el desarrollo de esta enfermedad; el tratamiento con insulina es necesario en la fase temprana del postrasplante. Después del trasplante, la hipomagnesemia es común y está relacionada con el desarrollo de diabetes (125); por lo tanto, la suplementación con magnesio puede ser beneficiosa.

Las complicaciones metabólicas presentan una elevada incidencia durante el primer año, que aumenta a medida que pasa el tiempo, debido a que estas complicaciones son secundarias al uso crónico de fármacos relacionados con la inmunosupresión, y se desarrollan a lo largo del tiempo. Como ejemplo, tenemos que la hipertensión se ve en un 51,9% de los pacientes sometidos a trasplante de pulmón pasado un año y en un 85,6% a los cinco años, la dislipemia en un 20,5% al año y un 52,2%, a los 5 años y la DM en un 24,3% y 33,5% respectivamente. En este trabajo, la incidencia global de hipertensión al año es del 25,4%, de dislipemia el 5,1% y de diabetes el 24,26%; es llamativa el elevado porcentaje de pacientes con hiperparatiroidismo secundario al año, que asciende al 44,6%.

- **Complicaciones digestivas**

Las complicaciones gastrointestinales a largo plazo debidas a agentes inmunosupresores son comunes, en esta serie al año fueron del 69,8% en MIII vs 40,3% en ME.

En el período postrasplante temprano, las complicaciones digestivas desarrolladas en los primeros 30 días se presentan entre un 12,5% y un 32%, y en muchas ocasiones inestán infradiagnosticadas. La incidencia del grupo fue de un 44,2% en el grupo de MIII y de un 38,8% en el de ME. El íleo y la perforación colónica son complicaciones gastrointestinales comunes. También la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), las náuseas, la diarrea, el estreñimiento y el dolor abdominal son frecuentes. La gastroparesia se produce en alrededor del 24 % de los receptores, en nuestra serie fue la complicación digestiva más frecuente en ambos grupos con una incidencia de 36,8% MIII vs 32,7% en ME. Los procinéticos a veces mejoran la gastroparesia. En un metaanálisis, se produjeron complicaciones gastrointestinales graves como colitis, pancreatitis, colecistitis, diverticulitis, infección por CMV, obstrucción intestinal y úlcera péptica en aproximadamente el 20 % de los receptores. Se estima que la proporción de pacientes que requieren una intervención quirúrgica oscila entre el 9,6 % y el 12,5 % (126).

Múltiples estudios han demostrado que la ERGE y el retraso en el vaciamiento gástrico empeoran la función y la mortalidad del aloinjerto. La disfunción del nervio vago, los agentes inmunosupresores y la función del esfínter esofágico inferior se asocian con una alta prevalencia de reflujo gastroesofágico. Se ha demostrado que la intervención quirúrgica antirreflujo temprana estabiliza o mejora la función pulmonar en algunos pacientes con BOS (127).

La úlcera péptica y las enfermedades esofágicas pueden inducir hemorragia gastrointestinal. Tanto la colitis isquémica o por CMV, la úlcera colorrectal y el síndrome linfoproliferativo postrasplante pueden causar hematoquecia o melena. La perforación de la úlcera gástrica y la hiperbilirrubinemia debido a la colangitis esclerosante secundaria se ha visto en algunos estudios (128).

- **Complicaciones neurológicas**

Las complicaciones neurológicas tiene un amplio rango de incidencia, entre el 40-90% según las series, y pueden aparecer hasta durante 10 años después del trasplante

pulmonar. Las complicaciones neurológicas mayores ocurren en aproximadamente el 9% de los pacientes dentro de las 2 semanas posteriores al trasplante, y se asocian con peores resultados (129). El accidente cerebrovascular, las convulsiones y la encefalopatía también son frecuentes durante el primer año (130). En el estudio, la incidencia de complicaciones neurológicas, en general, fue más elevada en los primeros 30 días, con un porcentaje del 16,3% en los receptores de donantes en MIII vs 14,2% en el grupo de ME; sin embargo, la incidencia global al año fue de 14% MIII vs 7% ME.

Los factores de riesgo de la encefalopatía son la hiperamonemia grave, la neurotoxicidad por agentes inmunosupresores, la lesión hipóxico-isquémica, el uso prolongado de CEC o ECMO y la disfunción del injerto. La hiperamonemia grave en el período perioperatorio temprano es rara, pero puede causar cambios en el estado mental, edema cerebral e incluso la muerte.

La mayoría de las complicaciones neurológicas asociadas con los efectos adversos de los anticalcineuríticos son temblor, dolor de cabeza y parestesias. Smith et al.(130) informaron que el delirio postoperatorio y el síndrome de encefalopatía posterior reversible debido a la neurotoxicidad, fueron las complicaciones neurológicas más comunes en el período inicial después del trasplante. En este estudio, la incidencia de delirio postoperatorio fue del 21% en el grupo de ME y ningún caso en MIII.

El síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES), que se manifiesta con alteración de la conciencia, convulsiones o ceguera cortical, es una rara complicación neurológica. Se observa en, aproximadamente, en un 0,5% a 5% de los pacientes después de trasplante de órgano sólido (131), y ocurre en varias condiciones clínicas, como hipertensión, eclampsia, enfermedad renal, inmunosupresión e infección grave o sepsis. La resonancia magnética cerebral muestra múltiples focos hiperintensos corticales y subcorticales en los lóbulos occipitoparietales asociados con edema vasogénico. El cese temporal de los anticalcineuríticos y la administración de agentes inmunosupresores alternativos, como basiliximab, pueden ser estrategias eficaces para su manejo. El pronóstico del PRES suele ser bueno y rara vez recidiva, si sus factores de riesgo se tratan adecuadamente. Un 15%

de los receptores del grupo de ME presentaron crisis comiciales, sin poder constatar el diagnóstico de PRES. No hubo ningún caso en el grupo de MIII.

Los receptores de trasplante pulmonar tienen un mayor riesgo de *accidente cerebrovascular*, con etiologías particulares, que incluyen embolia cardíaca y de los vasos pulmonares durante la cirugía. La complicación neurológica más frecuente que hubo, en ambos grupos, fue el accidente cerebrovascular. La incidencia a los 30 días fue del 28,6% MIII vs 26,3% en ME y la al año fue de 33,3% en ambos grupos, como tipo de complicación neurológica. Estos pacientes pueden ser vulnerables a complicaciones neurológicas tempranas, debido a la hipoxemia crónica y la lesión isquémica, por inestabilidad hemodinámica durante la operación. Además, el desarrollo de arritmias auriculares supone un alto riesgo de eventos tromboembólicos cardiovasculares.

Por otra parte, se estima que la prevalencia de convulsiones es del 23% en el período perioperatorio (130). En nuestra serie, el 15,8% de las complicaciones neurológicas fueron convulsiones en el grupo de ME y ningún caso en MIII. La neurotoxicidad causada por agentes inmunosupresores, enfermedades cerebrovasculares e infecciones y la hiperamonemia severa, se relacionan con el desarrollo de convulsiones; su tratamiento es similar al de la población general.

En el grupo estudiado, hubo una incidencia elevada de *dolor neuropático torácico* durante el perioperatorio, y de *neuropatía periférica* en el seguimiento a largo plazo, pero es difícil establecer una comparativa con otras series, ya que, en los diferentes estudios, el análisis porcentual de estas complicaciones se realiza de manera indirecta. Algunos estudios subdividen las complicaciones en neurológicas leves, graves y neuromusculares, y no tienen en cuenta todas las complicaciones neurológicas que fueron incluidas en este estudio, limitando la validez de estos porcentajes a la hora de compararlos.

- **Complicaciones hematológicas**

La discrasia hematológica más comúnmente descrita en la literatura es la citopenia, que es inducida por el uso de agentes inmunosupresores y antibióticos. Es importante excluir otras

etiologías de citopenia, como infecciones virales o deficiencia de hierro. El uso del factor estimulante de colonias puede ayudar a aumentar el recuento de neutrófilos, pero también puede estar asociado con el rechazo (132). El índice global de complicaciones hematológicas en el estudio, en los primeros 30 días fue de un 32,6% en MIII vs un 17,9% en ME, siendo las complicaciones más frecuentes la anemia y la plaquetopenia en ambos grupos. Sin embargo, en el seguimiento a un año, el porcentaje de este tipo de complicaciones fue del 16,3% MIII vs 14,2% ME, principalmente por leucopenia.

Los inhibidores de la calcineurina (ICN), se han relacionado con la microangiopatía trombótica, una entidad que asocia anemia hemolítica, trombocitopenia y disfunción orgánica, principalmente renal o neurológica. Los ICN, el CMV u otras infecciones virales y el rechazo del injerto son factores de riesgo de daño endotelial. La interrupción de estos medicamentos o el cambio a medicamentos alternativos es el tratamiento más importante. A menudo se intenta la plasmaféresis y las dosis altas de corticosteroides, pero su beneficio no está claro en la microangiopatía trombótica asociada al trasplante. En la muestra hubo sospecha clínica de un caso.

En cuanto a los síndromes de telómeros cortos que son mutaciones relacionadas con la telomerasa y son una etiología específica de la citopenia, no se evidenció ningún caso en el estudio. Las características clínicas de los síndromes de telómeros cortos son fibrosis pulmonar, insuficiencia hepática y de la médula ósea, infecciones frecuentes y antecedentes familiares de estas enfermedades. La longitud de los telómeros ajustada por edad inferior al percentil 10 se relacionó con peores resultados a los 5 años después del trasplante pulmonar (133).

- **Complicaciones renales**

La lesión renal aguda (LRA) postrasplante es una complicación muy frecuente, ocurre en el 30% al 70% de los receptores, y se asocia con una mayor mortalidad y morbilidad (134). Además, aumenta el riesgo de enfermedad renal crónica e hipertensión. En el estudio, la

incidencia de insuficiencia renal aguda fue del 18,6% en MIII y de 24,6% en ME, porcentaje similar a los datos de la ISTHL.

Los factores de riesgo que contribuyen al desarrollo de lesión renal aguda son multifactoriales, incluida la edad avanzada, el estado de enfermedad pulmonar terminal grave preoperatoria del receptor, la pérdida de sangre y la inestabilidad hemodinámica, el uso de ventilación mecánica preoperatoria o la oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO), y la exposición a agentes nefrotóxicos como los anticalcineuríticos y fármacos antimicrobianos (135). En un informe de 2019 de la ISHTL, los factores de riesgo para el desarrollo de lesión renal aguda fueron la anemia preoperatoria, el número de transfusiones de hematies y el uso de infusión de colistina. En ese mismo informe, la prevalencia de lesión renal aguda grave y diálisis crónica fue del 4,8 % y del 3,4 % al año del trasplante, y estos factores se asociaron con una mayor mortalidad (136).

Una estrategia equilibrada de manejo de volumen y líquidos es esencial para una perfusión renal adecuada y prevenir el desarrollo de la lesión renal aguda, así como la monitorización estrecha de la producción de orina y de los niveles de creatinina. También los niveles más altos de concentración de los inhibidores de la calcineurina están relacionados con esta complicación, y el control intensivo y cuidadoso del nivel mínimo de estos fármacos es esencial. La terapia de inducción con basiliximab puede retrasar el uso de los anticalcineuríticos, como tacrolimus o ciclosporina, y ayudar a reducir el desarrollo de lesión renal aguda en pacientes de alto riesgo (137).

La aparición de lesión renal aguda en el postoperatorio está estrechamente relacionada con una mayor incidencia de enfermedad renal crónica (ERC). En un informe reciente, se produjo ERC en el 27 % y el 58 % de los receptores al año y 5 años después del trasplante, respectivamente (138). En la muestra estudiada, la incidencia de ERC al año fue de 55,8% en MIII y 46,2% en ME. La hipertensión preoperatoria y postoperatoria, así como el uso de inhibidores de la calcineurina, están estrechamente relacionados con el desarrollo de enfermedad renal crónica. El tratamiento precoz de la hipertensión, la hiperlipidemia y el ajuste de la inmunosupresión, también es importante para prevenir el desarrollo de esta

lesión y la progresión a enfermedad renal terminal. Además, se debe considerar evitar los medicamentos nefrotóxicos y el uso de agentes inmunosupresores alternativos.

- **Neoplasias**

La neoplasia maligna es la segunda causa más común de muerte entre 5 y 10 años después del trasplante y ocurre en aproximadamente el 17% de los receptores (139). La incidencia de la serie no fue tan alta, un 4,7% en MIII y un 4,2% en ME, pero el seguimiento únicamente abarcó un año. La terapia inmunosupresora de alta intensidad está relacionada con el desarrollo de cáncer. Las infecciones virales o su reactivación, el cáncer de piel después de la exposición al sol, el deterioro de la vigilancia inmunológica antitumoral y antiviral de las células T debido a la terapia inmunosupresora crónica y, rara vez, las neoplasias malignas derivadas del donante inducen el desarrollo de cáncer posterior al trasplante.

En un estudio de Corea del Sur sobre cáncer de pulmón incidente después del trasplante con 274 receptores, observó que el 2,4 % fueron diagnosticados de cáncer de pulmón incidente entre los que tenían enfermedad pulmonar intersticial (140).

La incidencia de trastorno linfoproliferativo postrasplante (PTLD) en el receptor oscila entre el 2 % y el 9 %, pero puede llegar hasta el 30 % en los casos en los que el donante es seropositivo para virus Epstein Barr (VEB) y el receptor es seronegativo (141). Se asocia con una alta mortalidad y puede desarrollarse en cualquier momento después del trasplante. El PTLD tardío, a partir del año del trasplante, se origina a partir de la actividad de las células T, no del VEB (142,143). No obstante, la mayoría de los casos están asociados con la infección por VEB. El PTLD pulmonar presenta síntomas inespecíficos y hallazgos radiológicos como múltiples nódulos o masas pulmonares, mientras que la variante gastrointestinal se manifiesta como dolor abdominal y hemorragia.

- **Osteoporosis y complicaciones musculoesqueléticas**

La osteoporosis es una complicación significativa que potencialmente puede afectar la morbi-mortalidad. La pérdida continua de densidad ósea contribuye a un mayor riesgo de fracturas y disminuye la calidad de vida tras el trasplante. El estado posmenopáusico, la diabetes mellitus, la desnutrición, la deficiencia de vitamina D, los niveles más bajos de hormonas sexuales y las anomalías minerales óseas preexistentes son factores de riesgo de osteoporosis. De estos factores, el tratamiento inmunosupresor y la osteopenia preexistente, que ocurre aproximadamente en el 30-50% de los candidatos a trasplante (144), están estrechamente relacionados con el desarrollo de osteoporosis después del trasplante. La tasa de fractura es del 6% al 18% dentro del primer año, y la pérdida de densidad mineral ósea es del 4% al 12% (145). Resultados similares a los obtenidos en la muestra con un porcentaje de fracturas vertebrales por osteopenia severa del 11,2% en MIII y del 4,6% en ME.

- **Complicaciones psiquiátricas**

Los trastornos del estado de ánimo y de ansiedad son condiciones psiquiátricas frecuentes después del trasplante. Los trastornos de depresión o ansiedad ocurren en aproximadamente el 30% de los pacientes en el primer año y persisten en muchos receptores (146). El factor de riesgo más importante para los trastornos del estado de ánimo es la presencia de ansiedad o depresión antes del trasplante. En pacientes con enfermedad pulmonar avanzada, la disminución de la función física y el apoyo social, el mayor tiempo de espera para el trasplante, el sexo femenino y las complicaciones tempranas posteriores al trasplante, están estrechamente relacionados con el desarrollo de trastornos del estado de ánimo. Estudios anteriores han demostrado que los trastornos del estado de ánimo después del trasplante aumentan las tasas de otras complicaciones y los resultados clínicos (147). En la serie de pacientes que se estudió, no se pudo cuantificar porque no estaba reflejado como diagnóstico en las historias clínicas.

El desarrollo del trastorno de estrés postraumático (TEPT) es una complicación psiquiátrica importante, las experiencias traumáticas en la Unidad de Cuidados Críticos están relacionadas con su aparición. Una edad más joven, antecedentes de un trastorno psiquiátrico durante toda la vida y el uso de ECMO como puente al trasplante, están asociados con el desarrollo de TEPT (148,149).

El delirio postrasplante se asocia con una mayor duración de la hospitalización y el uso de ventilación mecánica, y se relaciona con peores resultados neurológicos; sin embargo, no se asocia con un incremento de la mortalidad (150). Los factores de riesgo de delirio son el uso de circulación extracorpórea, medicamentos inmunosupresores y la disminución de la perfusión cerebral durante la operación (151).

5.3.1.2.9 Disfunción crónica del injerto o CLAD (*Chronic Lung Allograft Dysfunction*)

La disfunción crónica del injerto es la principal causa de muerte después del tercer año con una incidencia del 25,9% según el Registro Español de Trasplante Pulmonar 2001-2020. En la serie, con un seguimiento a un año, la incidencia fue del 18,6% en MIII y del 12% en receptores de ME.

La patología subyacente del CLAD se considera que es la bronquiolitis obliterante (BO), suele desarrollarse de forma precoz, con un exceso de tejido fibroso subepitelial o posteriormente con una obstrucción de la luz bronquial por fibrosis.

La patología del RAS es frecuentemente tardía, empieza con un daño alveolar progresivo difuso siendo su estadio final una fibrosis pulmonar, con o sin compromiso pleural. En los estudios post-mórtem se ha visto que concurren estos dos procesos histopatológicos (BOS y RAS), combinando defectos ventilatorios obstructivos y restrictivos explicando la potencial evolución de un fenotipo CLAD a otro. En el seguimiento de los receptores, el 75% de los casos de rechazo crónico en MIII fueron por patología restrictiva, y en los receptores de donantes de ME, la proporción fue inversa, la patología obstructiva supuso el 75% de la disfunción crónica.

La detección de bronquiolitis linfocítica después de un diagnóstico de CLAD es un indicador de mal pronóstico asociado con una disminución de la supervivencia y el desarrollo de RAS y BOS.

El hallazgo de neutrofilia ($>15\%$) y eosinofilia ($\geq 2\%$) en la citología del lavado broncoalveolar (BAL), se ha asociado al desarrollo de disfunción crónica. En ausencia de infección o colonización, la aparición temprana de neutrofilia en el BAL puede ser una señal del comienzo de un BOS. La presencia de eosinofilia en BAL, correlacionada con eosinofilia en sangre periférica e incremento de la proteína C reactiva se ha relacionado con el desarrollo de RAS por mecanismos desconocidos. Por otra parte, la eosinofilia en sangre esta asociada con una peor supervivencia del injerto en pacientes diagnosticados de RAS (152,153).

La principal estrategia terapéutica es la prevención de los factores relacionados con la disfunción crónica del injerto como son las infecciones por pseudomonas, citomegalovirus, episodios de rechazo agudo o diagnóstico y tratamiento precoz del reflujo gastroesofágico. Perfilar el tipo de disfunción, proporciona un mejor enfoque del tratamiento y permite establecer un pronóstico de la evolución de este.

La colonización con bacterias Gram negativas, en particular *Pseudomona aeruginosa* (PsAR), puede aumentar el riesgo de BOS. Curiosamente, la recolonización con flora Gram negativa previa en receptores de trasplante pulmonar con fibrosis quística fue protectora contra la disfunción crónica del aloinjerto, mientras que la colonización *de novo* con nuevas especies Gram negativas fue un factor de riesgo para esta complicación (154). Yamamoto et al. demostraron que la infección por PsAR puede estimular la expresión de B7 en los neutrófilos que se infiltran en el pulmón, lo que da como resultado la activación de las células T CD4+ y la eliminación de la tolerancia al injerto (155). La infección por *Clostridium Difficile* también se ha asociado con BOS, presumiblemente debido a la inflamación sistémica.

5.4 Mortalidad

5.4.1 Mortalidad global

Cuando se observa la mortalidad precoz (30 días), es mayor en el grupo de Maastricht III donde el 11,6% de los pacientes fallecen, frente al 7.5% del grupo de muerte encefálica, esta diferencia no es significativa ($p=0,5901$). Sin embargo, cuando se observa la mortalidad al año de los 162 pacientes que no fallecen a los 30 días, la tendencia se invierte, la mortalidad del grupo de donación Maastricht III es del 5,3% y la del grupo de donación por muerte encefálica es del 8,06% ($p=0,9684$).

La mortalidad precoz en los trasplantes del grupo de MIII fue de etiología infecciosa, la neumonía y el shock séptico. En el grupo de ME, la mortalidad también fue, principalmente, de causa infecciosa, seguido de causas cardiovasculares y disfunción primaria del injerto; en este grupo los resultados son similares si los comparamos con los registros nacionales.

Al año de seguimiento, la principal causa de mortalidad en el grupo de receptores con donantes del grupo MIII fue la infección. Sin embargo, en el grupo de donantes en ME, aunque prima la etiología infecciosa, las causas de fallecimiento están más diversificadas en cardiovasculares, disfunción crónica del injerto y rechazo agudo.

Como vemos, según datos del Registro Español de Trasplante Pulmonar del 1 de enero de 2001 al 31 de diciembre de 2020, las causas de muerte global en los receptores de trasplante pulmonar se distribuyen de la siguiente forma:

- En los primeros 30 días postrasplante: infección 19 % (13,5 % bacterianas), causas cardiovasculares 14,8 %, fallo primario del injerto 12,8 %.
- Del 1^{er} mes al 12^o mes: infección 41,8 % (por bacterias 23,6 %, por hongos 7,7 %, por CMV 2,1 %), enfermedades malignas 4,8 %.
- Del 1^{er} al 3^{er} año: disfunción crónica del injerto 25,9%, infección 24,4 % (bacteriana 12.5 %), enfermedades malignas 15,6 %.

-
- Del 3^{er} al 5^o año: disfunción crónica del injerto 33,7 %, infección 19,1 % (por bacterias 11,4 %), enfermedades malignas 18,6 %.
 - A partir del 5^o año postrasplante: disfunción crónica del injerto 28,9 %, infección 18,2 % (9,1 %), enfermedades malignas 18,2 %.

En líneas generales, la mortalidad precoz está más relacionada con la etiología infecciosa, y si prolonga el tiempo de seguimiento, la principal causa es la disfunción crónica del injerto.

Según los datos del Registro Internacional la disfunción crónica del injerto seguida de las neoplasias, son la principal causa de mortalidad después del primer año postrasplante.

5.4.2 Análisis de supervivencia

Se puede observar que en el grupo de MIII, la tasa de supervivencia a los 12 meses de seguimiento es del 83,7%. En el grupo de ME la tasa de supervivencia a 12 meses es ligeramente mayor, 85,1%.

La única variable que aparece significativamente relacionada con la supervivencia en el grupo de donación MIII, es la necesidad de reintubación, ligada a la insuficiencia respiratoria, que aumenta las probabilidades de fallecimiento en el tiempo de seguimiento. Sin embargo, el hecho de que el receptor tenga un IMC > 25 o una hipertensión pulmonar no llegan a ser significativas con el límite establecido, pero tienen un p-valor muy bajo (<0.1), y ambas están asociadas con el aumento de las probabilidades de fallecimiento en este grupo de donación.

En el grupo de muerte encefálica, obtenemos dos variables significativamente asociadas con la mortalidad, la reintubación y las complicaciones de la anastomosis, ambas aumentan las probabilidades de fallecimiento. Además, el tipo de trasplante unipulmonar y la disfunción crónica del injerto, no llegan a ser variables significativas con el límite

establecido, pero tienen un p-valor muy bajo (<0.1), y ambas están asociadas con el aumento de las probabilidades de fallecimiento en este grupo de donación.

Al incluir estas dos variables en el análisis multivariante, obtenemos que ambas resultan significativas, y, por tanto, son factores asociados a un aumento de mortalidad en el grupo de muerte encefálica.

La supervivencia según la patología del receptor es mayor en los receptores con EPOC enfisema en ambos grupos (MIII 39% vs ME 42,6%) a los 30 días. Sin embargo al año, se iguala en el grupo MIII entre los receptores con patología EPOC enfisema y los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial difusa, siendo del 37,5% en ambos tipos de receptores, frente a un 43,5% de supervivencia de los receptores EPOC enfisema en el grupo de muerte encefálica.

Según los datos publicados por la *International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT) en octubre de 2019, donde registran 60.657 trasplantados pulmonares adultos, la patología con mejor supervivencia es la fibrosis quística y la peor supervivencia corresponde a la fibrosis pulmonar. Siendo la mediana de supervivencia de la fibrosis quística de 9,9 años, la del enfisema por déficit de Alfa1 antitripsina de 7,1 años, la de hipertensión pulmonar 7 años, EPOC 6 años y, por último, la de fibrosis pulmonar 5,2 años. En líneas generales, la supervivencia media del trasplante es de 6,7 años.

Respecto al tipo de trasplante, la supervivencia es claramente favorable en el trasplante bipulmonar en ambos grupos (MIII 77,5% vs ME 84,7%) pero sólo aparecen diferencias significativas en el grupo de muerte encefálica, estos datos podrían estar sesgados por el pequeño tamaño muestral del grupo MIII. Si observamos los datos proporcionados por el Registro Internacional, el trasplante bipulmonar tiene una mediana de supervivencia 7,8 años (el 67 % de los pacientes) y el trasplante unipulmonar de 4,8 años (el 33 %).

Tampoco hay diferencias significativas en la supervivencia entre sexos en ninguno de los dos grupos estudiados. Los resultados de los estudios internacionales, tiene una supervivencia superior para las mujeres, 6,6 años respecto a 5,9 para los hombres.

Según el grupo de edad (< 35, 35-49 y ≥ 50), no hay diferencias significativas en la supervivencia entre los grupos de edad en ninguno de los dos grupos (MIII y ME).

Respecto a la concordancia entre la edad del receptor y del donante, no hay una diferencia significativa entre los receptores cuando el donante ≥ 60 años.

Coincidiendo con los registros internacionales, cuando se analiza la supervivencia según la causa de muerte del donante: accidente cerebrovascular, traumatismo cráneo-encefálico, anoxia u otras causas, no existe diferencia significativa.

Aunque en este estudio se han excluido los retrasplantes, simplemente resaltar que, de acuerdo con los datos del Registro Español de Trasplante Pulmonar (11) desde enero de 2001 a diciembre de 2020, la indicación del retrasplante bipumonar fue del 1,8 % y del unipulmonar 3,9 % (global 2,6 %). La indicación más frecuente fue la disfunción crónica del injerto y en segundo lugar el fallo primario del injerto. En cuanto a la supervivencia del retrasplante pulmonar es del 65% a los 3 meses, 55% al año, 33% a los 5 años y 21% a los 10 años.

5.4.3 Limitaciones y líneas de futuro

Es cierto, que en el ámbito del trasplante de pulmón se han logrado avances significativos en las últimas décadas. A pesar de estas tendencias favorables, la morbilidad siguen siendo alta en comparación con otros trasplantes de órganos sólidos. Además, sigue existiendo una escasez general de donantes y algunos de los candidatos no puede sobrevivir hasta tener un donante adecuado.

Sin embargo, aún hay posibilidades de mejora desarrollando campos que pueden tener un impacto significativo en los próximos años. Estos campos incluirían la situación de donación actual (nuevos programas para expandir el grupo de donantes), la nueva tecnología (perfusión pulmonar ex vivo y pulmones de bioingeniería), la innovación de vanguardia (nuevos biomarcadores y nuevas formas de tratar a los donantes infectados) y medicina basada en el valor para discutir las tendencias actuales, y establecer nuevos enfoques para mejorar la atención de los futuros beneficiarios de trasplante pulmonar.

El objetivo sería identificar direcciones futuras, destinadas a abordar los mayores obstáculos, que en la actualidad incluyen: la escasez de donantes, la selección adecuada de candidatos para trasplante pulmonar, la disfunción primaria del injerto y la disfunción crónica del injerto.

5.4.3.1 Abordar la escasez de donantes

El problema de la escasez de donantes podría abordarse de cuatro maneras:

- a) Obtención de donantes en asistolia no controlada,
- b) El uso de la tecnología relativamente nueva de perfusión pulmonar ex vivo (EVLP) para aumentar la tasa de utilización,
- c) El uso de criterios ampliados para la selección de donantes, y
- d) La utilización de pulmones creados mediante bioingeniería.

a) Obtención de donantes en asistolia no controlada.

En cuanto al primer punto, esta tesis se basa en la obtención de donantes después de la muerte circulatoria tipo Maastricht III (donación en asistolia controlada) pero un recurso, en este momento sin explotar en la Comunidad Valenciana, es la llamada *Donación en asistolia no controlada* (DANC), que corresponde a la clasificación de Maastricht tipo IIa. En la DANC, después de la reanimación fallida con declaración de muerte, le sigue el inicio de la preservación de órganos, con consentimiento judicial, mediante la colocación de dos sondas pleurales con refrigeración *in situ* de los pulmones, hasta obtener el consentimiento para la donación y, posteriormente, iniciar la recuperación de los órganos.

Actualmente, en tres hospitales de Valencia, H.U. Peset, H.U. Clínico y HUY La Fe, se está retomando el programa de DANC exclusivamente para la obtención de injertos pulmonares, ya que varios equipos han demostrado la viabilidad de este enfoque (156).

Aunque es un desafío logístico, el uso combinado de DANC con perfusión pulmonar *ex vivo* en estos pulmones, puede aumentar la utilización de los pulmones de DANC porque podría

permitir una evaluación adicional de la calidad de los órganos y facilitar la sincronización y la logística de la operación de trasplante (157). Es probable que el uso de donantes en DANC se vuelva más habitual en los próximos años.

b) Perfusión pulmonar ex vivo

Con esta técnica, se colocan los pulmones en un dispositivo en el que se ventilan y perfunden con una solución de electrolitos y proteínas durante algunas horas, permitiendo una evaluación prolongada fuera del donante. El grupo de Toronto permitía que los pulmones que no se consideraban utilizables para el trasplante directo, se sometieran a perfusión ex vivo durante un período de hasta 6 horas y se trasplantaran con éxito. La duración de la estancia hospitalaria y las tasas de mortalidad a los 30 días, al 1 año y a los 3 años fueron similares a las de un grupo de control que se sometió a un trasplante estándar sin este sistema, en la misma época y en el mismo centro de trasplante. El informe describió una tasa de supervivencia a los 5 años similar a la del trasplante convencional, con resultados fisiológicos y funcionales similares, y una tasa similar de disfunción crónica del injerto. Esta tecnología, se está utilizando en centros de todo el mundo y aumentando el número de pulmones utilizables hasta en un 30% (158).

Hasta la fecha, la perfusión *ex vivo* se ha utilizado, principalmente, como una herramienta para permitir una evaluación ampliada de pulmones de calidad incierta. Sin embargo, también existe la posibilidad que sirva como plataforma para optimizar todos los pulmones, incluso aquellos que normalmente serían aceptados para trasplante sin más pruebas. El ensayo *International Randomized Study of the TransMedics Organ Care System (OCS Lung) for Lung Preservation and Transplantation (INSPIRE)* (159), que fue el primer gran ensayo prospectivo, aleatorizado y controlado comparaba la preservación normotérmica de pulmones de donantes estándar, utilizando un dispositivo de perfusión pulmonar, con el almacenamiento en frío, en un estudio clínico de no inferioridad.

Por otra parte, el sistema de perfusión ex vivo, tiene un gran potencial como herramienta para mejorar la supervivencia y disminuir las complicaciones a largo plazo, mediante la utilización de marcadores moleculares y como plataforma terapéutica. Las investigaciones actuales, pretenden incorporar estrategias, durante la perfusión ex vivo, para establecer

terapias destinadas a reducir la inflamación, el edema y la infección en los aloinjertos, con el objetivo de incrementar la viabilidad de los pulmones. El grupo de Toronto obtuvo resultados favorables en la disminución de la inflamación pulmonar, al utilizar la terapia con Interleuquina-10 nebulizada durante la perfusión ex vivo con un vector adenoviral. Por otra parte, el tratamiento con terapia antibacteriana podría mejorar las infecciones derivadas del donante, y un estudio reciente que utilizó la terapia con luz ultravioleta en el pulmón perfundido con el circuito de perfusión ex vivo, mostró una reducción en los niveles del virus de la hepatitis C. Este tratamiento podría hacer que los pulmones infectados se pudieran utilizar en receptores no infectados (159).

c) Criterios ampliados para la selección de donantes

En los últimos años, debido al desequilibrio existente entre la oferta y la demanda, las guías con respecto a la selección de donantes de pulmón han propuesto la aceptación de donantes con criterios extendidos. Algunos ejemplos de estos criterios extendidos son la aceptación de donantes de edad avanzada, o con mayores comorbilidades médicas, con radiografía de tórax anormal en el momento de la donación, con una relación $PO_2/FIO_2 < 300$ o antecedentes de abuso de drogas.

La utilización de dichos donantes aumentaría la supervivencia, incluso, si lleva a algún compromiso en la supervivencia general del trasplante. Por ejemplo, un análisis del registro reciente de los datos de trasplante pulmonar del Reino Unido indicó que, mientras que un donante con antecedentes positivos de tabaquismo tiene una influencia negativa en los resultados postoperatorios, la supervivencia del receptor mejora con este tipo de donante, en comparación con esperar que un órgano de un donante adecuado no fumador esté disponible (160). Con esta idea en mente, el uso juicioso de donantes seleccionados que no cumplen con los criterios ideales puede estar justificado, y se está volviendo más común en muchos centros, incluso sin el uso del sistema de perfusión ex vivo.

Otro ejemplo sería la pandemia por el aumento del consumo de opiáceos en Estados Unidos, que ha provocado un fuerte incremento en el número de donantes de órganos; sin embargo, existe el problema del aumento también de las infecciones por el virus de la

hepatitis C (VHC) dentro de esta población de donantes. En una época de terapia antiviral de acción directa eficaz contra el VHC, hay un gran potencial en la expansión adicional de este grupo de donantes. Un informe de un caso de Khan et al., describió por primera vez el tratamiento exitoso del VHC adquirido de un donante, administrando terapia antiviral al receptor. Otro informe, describió una serie de casos de 12 pacientes sin VHC, que se sometieron a un trasplante de corazón con donantes VHC positivos, que fueron tratados con terapia antiviral con excelentes resultados (161-163). En el futuro, hay potencial para expandir el grupo de donantes, combinando terapias antivirales con plataformas como el sistema de perfusión ex vivo, y así reducir la carga viral mediante el uso de luz ultravioleta en donantes con VHC (164).

d) Pulmones de bioingeniería

La tecnología de desarrollar un pulmón artificial, que utilice células derivadas del mismo paciente cultivadas en estructuras pulmonares descelularizadas, para proporcionar reemplazo pulmonar, no es una realidad clínica por ahora. Pero la posibilidad es real y si se realizara, significaría realizar un trasplante pulmonar sin la necesidad de las listas de espera o preocupaciones relacionadas con la inmunosupresión, las infecciones, las citopenias, la insuficiencia renal e incluso, quizá, el rechazo crónico.

Actualmente, el soporte de membranas sintéticas que imitan los pulmones está limitado por varios factores. Por una parte, el tamaño de los oxigenadores de membrana sintética, otro inconveniente es la trombogenicidad y, por último, el problema de la escasa longevidad de estos injertos sintéticos.

Estos problemas han llevado a los investigadores a considerar el uso de pulmones de donantes como soporte basal para la ingeniería de tejidos. El proceso involucra la descelularización de todo el pulmón para borrar la inmunogenicidad del pulmón nativo, y luego repoblarlo con nuevas células epiteliales pulmonares derivados del receptor, utilizando la ingeniería de tejidos. Una vez más, el principal obstáculo para la implantación in vivo sigue siendo la resistencia de estos modelos para funcionar a largo plazo y la trombogenicidad (165-167).

5.4.3.2 Abordar la selección adecuada de candidatos para trasplante pulmonar

La selección adecuada de los receptores de trasplante pulmonar tiene un gran impacto en los resultados y la supervivencia. Es imperativo que los médicos de la comunidad, fuera de los grandes centros de trasplante, entiendan la importancia de la derivación temprana para la evaluación de estos pacientes. La remisión temprana permite identificar contraindicaciones relativas al trasplante, que pueden ser modificables (obesidad, abuso de sustancias, infecciones crónicas). De hecho, uno de los principales objetivos de los profesionales es encontrar el momento correcto para la inclusión en la lista de candidatos, para garantizar que los pacientes no se incluyan en la lista demasiado pronto, pero aún más importante, que no se incluyan en la lista demasiado tarde y fallezcan en la lista de espera. Los esfuerzos destinados a retrasar la necesidad de trasplante pulmonar, son ahora una realidad con el uso de medicamentos nuevos para enfermedades como la fibrosis pulmonar idiopática, la hipertensión pulmonar idiopática y la fibrosis quística. Además, trasplantar pacientes con infecciones crónicas como el VIH y el VHC se está convirtiendo en una realidad clínica (168,169). La terapia farmacológica novedosa que se puede usar antes y/o después del trasplante, para erradicar o controlar la infección está conduciendo al desarrollo de un grupo más inclusivo de candidatos a trasplante.

5.4.3.3 Abordar la disfunción primaria del injerto (DPI)

Estudios recientes que tenían como objetivo definir vías clave involucradas en el desarrollo de la disfunción primaria del injerto, parecen indicar que la respuesta a patógenos o al daño celular y tisular son clave en el desarrollo de este proceso. De hecho, muchos reactivos de fase aguda y citoquinas que están involucradas en la inflamación de la cascada inflamatoria y la inmunidad innata, como la pentraxina-3 larga, la angiopoyetina-2 y la IL-1B, están reguladas al alza en pacientes con DPI grave (grado 3) y se cree que contribuyen en la patogenia (170-172). Se ha planteado la hipótesis de que estas moléculas pueden regularse al alza en respuesta a mayor tiempo de isquemia, y a características específicas del donante, como infección o tabaquismo (173).

Uno de los biomarcadores más prometedores del rechazo del trasplante pulmonar incluye el ADN libre de células derivado de donantes. A medida que esta tecnología se desarrolle, la posibilidad de reconocer el rechazo subclínico meses antes mediante una sola extracción de sangre y permitir el inicio de un tratamiento temprano puede convertirse en una realidad (174,175). La exploración adicional de esta vía, en el futuro, puede llevarnos a objetivos terapéuticos o al desarrollo de herramientas de detección que permitan seleccionar mejor los pulmones de donantes potenciales. Además, la plataforma en la que se podrían utilizar estas pruebas terapéuticas o diagnósticas potenciales podría ser el circuito EVLP.

5.4.3.4 Direccionamiento de la disfunción crónica del injerto (CLAD)

El síndrome de CLAD sigue siendo la clave en la morbi-mortalidad a largo plazo del trasplante pulmonar. En los últimos años, la investigación cuantitativa del lavado broncoalveolar, ha ayudado a identificar algunos de los biomarcadores y líneas celulares reguladas al alza dentro de los subtipos de CLAD; sin embargo, los mecanismos y terapias subyacentes siguen siendo difíciles de esclarecer (176).

Hay mucho espacio para crecer en la prevención y el desarrollo de tratamientos innovadores para CLAD. Como se discutió anteriormente, la disfunción primaria del injerto grave se asocia con una disfunción posterior del injerto. Con una identificación temprana, se pueden adaptar los fármacos inmunosupresores, frenando así la disfunción primaria del injerto y contribuyendo a una reducción de la incidencia de la disfunción crónica.

Con definiciones y clasificaciones más precisas dentro del ámbito de CLAD, la investigación futura podría descubrir mejor los mecanismos subyacentes y, por lo tanto, identificar terapias más específicas con el objetivo de mejorar la supervivencia a largo plazo del trasplante pulmonar.

Finalmente, es importante tener en cuenta que, aunque estos desarrollos novedosos impulsan el campo del trasplante pulmonar, las direcciones futuras y la adopción de estas, deben basarse en estudios sólidos.

6 CONCLUSIONES

-
- La supervivencia de los pacientes trasplantados pulmonares procedentes de injertos obtenidos tras una donación en asistolia controlada, es similar a la de los pacientes trasplantados pulmonares procedentes de donantes en muerte encefálica. Por tanto, queda demostrado que la donación en asistolia controlada es una buena alternativa para incrementar el número de donantes pulmonares.
 - No hubo diferencias significativas en la incidencia de disfunción primaria del injerto y de disfunción crónica en ambos grupos de receptores.
 - Ninguna de las complicaciones médicas presenta una diferencia significativa entre los grupos de donación, salvo las complicaciones digestivas más frecuentes, al año, en el grupo de donación en asistolia.
 - La baja incidencia de complicaciones tromboembólicas en los receptores de pulmones procedentes de donantes de Maastricht III, plantea un punto de futura investigación con la anticoagulación de los donantes en situación clínica de muerte encefálica sin alteraciones de coagulación previas.
 - Dado que el número de pacientes analizados cuyo injerto pulmonar procedente de donación en asistolia controlada comparados con los de muerte encefálica, no proporciona la suficiente potencia estadística, se deberían realizar estudios prospectivos que confirmen estos hallazgos.

7 REFERENCIAS

-
1. Patterson GA, Cooper Jd, Dark JH, Jones MT, and the Toronto lung Group. Experimental and clinical double lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;95:70-4
 2. Pasque MK, Cooper JD, Kaiser LR, Haydock DA, Triantafillou A, Trulock E. Improved technique for bilateral lung transplantation: Rational and initial clinical experience. *Ann Thorac Surg* 1990; 49:785-91.
 3. Astudillo Pombo J, Bravo masgoret C, Margarit Creixell C, Guillermo Rodríguez ML, Tenorio López L. Trasplante bipulmonar secuencial. Técnica y resultados de los tres primeros casos. *Arch Broconeumol* 1994;57:348-53.
 4. Chambers DC, Cherikh WS, Goldfarb SB, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-fifth adult lung and heart-lung transplant report-2018; focus theme: multiorgan transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2018; 37:1169–83.doi: 10.1016/j.healun.2018.07.020. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
 5. Organización Nacional de Trasplantes. Memoria Actividad de donación y trasplante España 2023 n.d./2024.
 6. Organización Nacional de Trasplantes. Memoria Actividad de donación y trasplante pulmonar España 2023 n.d./2024.
 7. Documento de Consenso Nacional Donación en Asistolia 2012. Situación actual y recomendaciones.
 8. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014—An update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. David Weill, Md Christian Benden, Md Paul A. Corris, Md Geert M. Verleden, Md, Phd Martin R. Zamora, Md Allan R. Glanville, MBBS, Md ISHLT consensus| volume 34, issue 1, p1-15, january 01, 2015 Published:June 26, 2014DOI:<https://doi.org/10.1016/j.healun.2014.06.014>
 9. Crawford TC, Grimm JC, Magruder JT, Ha J, Sciortino CM, Kim BS, et al. Lung Transplant Mortality Is Improving in Recipients with a Lung Allocation Score in the Upper Quartile. *Ann Thorac Surg* 2017; 103:1607–13. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2016.11.057>.
 10. Leard LE, Holm AM, Valapour M, Glanville AR, Attawar S, Aversa M, Campos SV, Christon LM, Cypel M, Dellgren G, Hartwig MG, Kapnadak SG, Kolaitis NA, Kotloff RM, Paterson CM, Shlobin OA, Smith PJ, Solé A, Solomon M, Weill D, Wijsenbeek MS, Willemse BWM,

-
- Arcasoy SM, Ramos KJ. Consensus document for the selection of lung transplant candidates: An update from the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2021 Nov;40(11):1349-1379. doi: 10.1016/j.healun.2021.07.005. Epub 2021 Jul 24. PMID: 34419372.
11. Registro Español de Trasplante Pulmonar. Datos 2001-2020 aportados por la Organización Nacional de Trasplantes.
 12. Esther CR Jr, Esserman DA, Gilligan P, Kerr A, Noone PG. Chronic Mycobacterium abscessus infection and lung function decline in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2010; 9:117-23.
 13. De Soyza A, Meachery G, Hester KL, et al. Lung transplantation for patients with cystic fibrosis and Burkholderia cepacia complex infection: a single-center experience. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29:1395-404.
 14. Bharat A, Machuca TN, Querrey M, Kurihara C, Garza-Cas- tillon R Jr, Kim S, Manerikar A, Pelaez A, Pipkin M, Shahmo- hammadi A, Rackauskas M, Kg SR, Balakrishnan KR, Jindal A, Schaheen L, Hashimi S, Buddhdev B, Arjuna A, Rosso L, Palleschi A, Lang C, Jaksch P, Budinger GRS, Nosotti M, Hoet- zenecker K. Early outcomes after lung transplantation for severe COVID-19: a series of the first consecutive cases from four countries. *Lancet Respir Med*. 2021 May;9(5):487-497. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00077-1. Epub 2021 Mar 31. PMID: 33811829; PMCID: PMC8012035.
 15. Real Decreto 1723/2012, por el que se regulan las actividades de obtención y utilización clínica de órganos humanos y la coordinación territorial de los órganos humanos destinados al trasplante y se establecen requisitos de calidad y seguridad. BOE 2012; 313: 89315 – 89348.
 16. Ley 30/1979, de 27 de octubre, sobre extracción y trasplante de órganos.
 17. Recomendaciones de tratamiento al final de la vida del paciente crítico. Grupo de Bioética de la SEMICYUC.
 18. Tirola A, Korhonen T, Surakka T, Lehto J. End-of-Life Care of Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Nonmalignant Diseases. *Am J Hosp Palliat Care* 2017; 34:154-159.
 19. Decreto 130/2016, de 7 de octubre, del Consell, por el que se crea y regula el Comité de Bioética de la Comunitat valenciana y se crean los comités de bioética asistencial de

-
- los departamentos de salud como órganos garantes de los derechos de personas usuarias y pacientes del Sistema Valenciano de Salud (2016/7945)
20. Copeland H, Awori Hayanga JW, Neyrink A, et al. Donor heart and lung procurement: A consensus statement. *J Heart Lung Transplant* 2020;30(6):501-17.
21. J.A. García Salcedo, J.C Meneses Pardo. Tipo de trasplante pulmonar e indicaciones. Libro XII curso Sociedad Española de Cirugía Torácica. 2021; 21-26
22. Christopher L. Mosher, Jeremy M. Weber, Courtney W. Frankel, et al Risk factors for mortality in lung transplant recipients aged ≥ 65 years: A retrospective cohort study of 5,815 patients in the scientific registry of transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2021; 40:42-55.
23. Jose Luis Campo-Canaveral De La Cruz, MD, PhD, Ben Dun- ne, MD, Philippe Lemaitre. Deceased-donor lobar lung trans- plant: A successful strategy for small-sized recipients. Toronto Lung Transplant Program, Division of Thoracic Surgery, De- partment of Surgery, University Health Network, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* ^C Volume 161, Number 5. 2020.
24. Moreno Casado Paula, Gonzalez García Francisco Javier. Tips and tricks en la preservación pulmonar. Técnica quirúrgica en la extracción. Libro XII curso Sociedad Española de Cirugía Torácica. Tipo de trasplante pulmonar e indicaciones. 2021;41-52.
25. Chambers DC, Cherikh WS, Harhay MO, Hayes D, Hsich E, Khush KK, Meiser B, Potena L, Rossano JW, Toll AE, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult lung and heart–lung transplantation Report-2019; Focus theme: Donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant* 2019; 38:1042-55.
26. International consensus recommendations for anesthetic and intensive care management of lung transplantation. An EACTAIC, SCA, ISHLT, ESOT, ESTS, and AST approved document. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2021; Vol 40, No 11.
27. Park MS. Medical Complications of Lung Transplantation. *J Chest Surg.* 2022 Aug 5;55(4):338-356. doi: 10.5090/jcs.22.066. PMID: 35924543; PMCID: PMC9358167.

-
28. Cantu E, Diamond JM, Suzuki Y, et al. Quantitative evidence for revising the definition of primary graft dysfunction after lung trans-plant. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197:235-43.
29. Snell GI, Yusen R.D, Weill D, Strueber M, Garrity E, Reed A, Pelaez A, Whelan T.P, Perch M, Bag R, Budev M, Corris PA, Crespo MM, Witt C, Cantu E, Christie JD. Report of the ISHLT working group on primary lung graft dysfunction, part I: Definition and grading-A 2016 consensus group statement of the international society for heart and lung transplantation. *The journal of heart and lung transplantation*. Oct 2017; vol 36, Issue 10, 1097-103.
30. Oto T, Levvey BJ, Snell GI. Potential refinements of the International Society for Heart and Lung Transplantation primary graft dysfunction grading system. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26:431-6.
31. Force AD, Ranieri VM, Rubenfeld GD, et al. acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012; 307:2526-33.
32. Levine DJ, Hachem RR. Lung allograft rejection. *Thorac Surg Clin*. 2022; 32:221–9. doi: 10.1016/j.thorsurg.2021.12.003. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
33. Todd JL, Neely ML, Kopetskie H, et al. Risk factors for acute rejection in the first year after lung transplant: a multicenter study. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202:576-85.
34. Levine DJ, Glanville AR, Aboyoun C, et al. Antibody-mediated rejection of the lung: a consensus report of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2016; 35:397–406. doi: 10.1016/j.healun.2016.01.1223. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
35. Van Kessel DA, Hoffman TW, Kwakkel-van Erp JM, et al. Long-term follow-up of humoral immune status in adult lung transplant recipients. *Transplantation* 2017; 101:2477-83.
36. Sarmiento E, Cifrian J, Calahorra L, et al. Monitoring of early humoral immunity to identify lung recipients at risk for the development of serious infections: A multicenter prospective study. *J Heart Lung Transplant* 6667 *Journal of Thoracic Disease*, Vol 13, No 11 November 2021 © *Journal of Thoracic Disease*. All rights reserved. *J Thorac Dis* 2021;13(11):6654-6672 | <http://dx.doi.org/10.21037/jtd-2021-122018;37:1001-12>.
37. Montgomery RA, Lonze BE, King KE, et al. Desensitization in HLA- incompatible kidney recipients and survival. *N Engl J Med* 2011; 365:318-26.

-
38. Vo AA, Petrozzino J, Yeung K, et al. Efficacy, outcomes, and cost- effectiveness of desensitization using IVIG and rituximab. *Transplantation* 2013; 95:852-8.
 39. Cooper JD, Billingham M, Egan T, et al. A working formulation for the standardization of nomenclature and for clinical staging of chronic dysfunction in lung allografts. *J Heart Lung Transplant* 1993; 12:713-6.
 40. Meyer KC, Raghu G, Verleden GM, et al. ISHLT/ATS/ERS BOS Task Force Committee; ISHLT/ATS/ERS BOS Task Force Committee. An international ISHLT/ATS/ERS clinical practice guideline: diagnosis and management of bronchiolitis obliterans syndrome. *Eur Respir J* 2014; 44:1479-503.
 41. Sato M, Waddell TK, Wagnetz U, et al. Restrictive allograft syndrome (RAS): a novel form of chronic lung allograft dysfunction. *J Heart Lung Transplant* 2011; 30:735-42.
 42. Glanville AR, Verleden GM, Todd JL, Benden C, Calabrese F, Gottlieb J et al. Chronic lung allograft dysfunction: Definition and update of restrictive allograft syndrome. A consensus report from the Pulmonary Council of the ISHLT. *J Heart Lung Transplant*. 2019;38(5):483–92 83
 43. Verleden GM, Glanville AR, Lease ED, Fisher AJ, Calabrese F, Corris PA, et al. Chronic lung allograft dysfunction: Definition, diagnostic criteria, and approaches to treatment- A consensus report from the Pulmonary Council of the ISHLT. *J Heart Lung Transplant*. 2019;38(5):483–92
 44. Vos R, Wuyts WA, Gheysens O, et al. Pirfenidone in restrictive allograft syndrome after lung transplantation: a case series. *Am J Trans- plant* 2018; 18:3045-59.
 45. Suhling H, Bollmann B, Gottlieb J. Nintedanib in restrictive chronic lung allograft dysfunction after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2016; 35:939-40.
 46. Kohno M, Perch M, Andersen E, Carlsen J, Andersen CB, Iversen M. Treatment of intractable interstitial lung injury with alemtuzumab after lung transplantation. *Transplant Proc* 2011; 43:1868-70.
 47. Corris PA, Ryan VA, Small T, et al. A randomised controlled trial of azithromycin therapy in bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) postlung transplantation. *Thorax* 2015; 70:442-50.

-
48. Ruttens D, Verleden SE, Demeyer H, et al. A proof of concept: addition of montelukast compared to placebo for bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *PLoS One* 2018; 13: e0193564.
 49. Ruttens D, Verleden SE, Vandermeulen E, et al. Prophylactic azithromycin therapy after lung transplantation: post hoc analysis of a randomized controlled trial. *Am J Transplant* 2016; 16:254-61.
 50. Vos R, Ruttens D, Verleden SE, et al. High-dose vitamin D after lung transplantation: a randomized trial. *J Heart Lung Transplant* 2017;36: 897-905.
 51. Treede H, Glanville AR, Klepetko W, et al. Tacrolimus and cyclosporine have differential effects on the risk of development of bronchiolitis obliterans syndrome: results of a prospective, randomized international trial in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2012;31: 797-804.
 52. Glanville AR, Aboyoun C, Klepetko W, et al. Three-year results of an investigator-driven multicenter, international, randomized open-label de novo trial to prevent BOS after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2015; 34:16-25.
 53. Benden C, Haughton M, Leonard S, Huber LC. Therapy options for chronic lung allograft dysfunction—bronchiolitis obliterans syndrome following first-line immunosuppressive strategies: a systematic review. *J Heart Lung Transplant* 2017; 36:921-33.
 54. Yung GL, Craig V. Lung transplantation and extracorporeal photopheresis: the answer to bronchiolitis obliterans? *Transfus Apher Sci* 2015; 52:162-6.
 55. Guidelines on the use of therapeutic Apheresis in clinical practice- Evidence based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The eight special issue. *J Clin Apher* 2019; 34:171-354.
 56. Rucker AJ, Nellis JR, Klapper JA, Hartwig MG. Lung retransplantation in the modern era. *J Thorac Dis.* 2021 Nov;13(11):6587-6593.
 57. Gorostidi Manuel, Santamaría Rafael, Alcázar Roberto, Fernández-Fresnedo Gema, Galcerán Josep M., Goicoechea Marián et al . Documento de la Sociedad Española de Nefrología sobre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica. *Nefrología (Madr.)* ; 34(3):302-316.
 58. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European

-
- Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). The European respiratory journal. 2015. Epub 2015/09/01.
59. Informe anual de actividad en donación y trasplante. Organización Nacional de Trasplantes 2019
60. International Society Lung and Heart Transplantation. Registry 2021 (1992-2018). Trends in recipient characteristics and impact on outcomes 103 31. Ohtsuka T, Flaherty KR, Lin J, Lama VN, Reddy RM, Orringer MB, Chan KM, Chang AC.
61. Preoperative pulmonary artery pressure and mortality after lung transplantation. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2013 Jun;21(3):326-30. doi: 10.1177/0218492312459972. PMID: 24570500.
62. Green M, Blumberg EA, Danziger-Isakov L, et al. Foreword: 4th edition of the American society of transplantation infectious diseases guidelines. *Clin Transplant* 2019;33: e13642.
63. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, et al. The third international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation*. 2018;102:900–31.
64. Razonable RR, Humar A. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients: guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019;33: e13512. doi: 10.1111/ctr.13512. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].
65. Stefan G. Tullius, Grupo de investigación Hospital Brigham and Women's Hospital. Harvard Medical School. Sex hormone and alloimmune response. *The difference in sex between donor and recipient can be decisive in transplantation*. 2023.
66. Gust L, D'Journo XB, Brioude G, Trousse D, Dizier S, Dodoli C, Leone M, Thomas PA. Single-lung, and double-lung transplantation: technique and tips. *J Thorac Dis*. 2018 Apr;10(4):2508-2518. doi: 10.21037/jtd.2018.03.187. PMID: 29850159; PMCID: PMC5949475.
67. Potapov E, Meyer D, Swaminathan M, Ramsay M, El Banayosy A, Diehl C, et al. Inhaled nitric oxide after left ventricular assist device implantation: a prospective, randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled trial. *The Journal of heart and lung*

-
- transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation. 2011;30(8):870-8. Epub 2011/05/03.
68. Moreno Garijo J, Cypel M, McRae K, Machuca T, Cunningham V, Slinger P. The evolving role of extracorporeal membrane oxygenation in lung transplantation: Implications for anesthetic management. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2019; 33:1995-2006.
69. Dinardo JA. Anesthesia for heart, heart-lung, and lung transplantation. En: *Anesthesia for Cardiac Surgery*. 3a ed. Oxford: Blackwell; 2008.
70. Lus F, Sommer W, Tudorache I, Avsar M, Siemeni T, Salman J, et al. Five-year experience with intraoperative extracorporeal membrane oxygenation in lung transplantation: Indications and midterm results. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2016;35(1):49-58. Epub 2015/10/27.
71. Hoetzenecker K, Benazzo A, Stork T, Sinn K, Schwarz S, Schweiger T, Klepetko W, Kifjak D, Baron DM, Hager H, Faybik P, Bacher A, Krenn C, Prosch H. Bilateral lung transplantation on intraoperative extracorporeal membrane oxygenator: An observational study. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2020;160(1):320-7. doi: 10.1016/j.jtc-vs.2019.10.155.
72. Daud SA, Yusen RD, Meyers BF, et al. Impact of immediate primary lung allograft dysfunction on bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:507-13.
73. Huang HJ, Yusen RD, Meyers BF, et al. Late primary graft dysfunction after lung transplantation and bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Transplant* 2008; 8:2454-62.
74. Christie JD, Kotloff RM, Ahya VN, et al. The effect of primary graft dysfunction on survival after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:1312-6.
75. Prekker ME, Nath DS, Walker AR, et al. Validation of the proposed International Society for Heart and Lung Transplantation grading system for primary graft dysfunction after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25:371-8.
76. Whitson BA, Prekker ME, Herrington CS, et al. Primary graft dysfunction and long-term pulmonary function after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26:1004-11.

-
77. Diamond JM, Lee JC, Kawut SM, et al. Clinical risk factors for primary graft dysfunction after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187:527-34.
78. Park JE, Kim CY, Park MS, et al. Prevalence of pre-transplant anti-HLA antibodies and their impact on outcomes in lung transplant recipients. *BMC Pulm Med* 2018; 18:45.
79. Moon SW, Park MS, Lee JG, et al. Panel-reactive and donor-specific antibodies before lung transplantation can affect outcomes in Korean patients receiving lung transplantation. *Yonsei Med J* 2020;61: 606-13.
80. Kim HE, Yang YH, Paik HC, et al. The assessment and outcomes of crossmatching in lung transplantation in Korean patients. *J Korean Med Sci.* 2022;37: e177. doi: 10.3346/jkms.2022.37. e177. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].
81. Brugiére O, Suberbielle C, Thabut G, et al. Lung transplantation in patients with pretransplantation donor-specific antibodies detected by Luminex assay. *Transplantation* 2013; 95:761-5.
82. Kim M, Townsend KR, Wood IG, et al. Impact of pretransplant anti-HLA antibodies on outcomes in lung transplant candidates. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189:1234-9.
83. Tinckam KJ, Keshavjee S, Chaparro C, et al. Survival in sensitized lung transplant recipients with perioperative desensitization. *Am J Transplant* 2015; 15:417-26.
84. Smith JD, Ibrahim MW, Newell H, et al. Pre-transplant donor HLA-specific antibodies: characteristics causing detrimental effects on survival after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2014; 33:1074–82 doi: 10.1016/j.healun.2014.02.033. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
85. Chad A Witt et al. Acute antibody-mediated rejection after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2013;32(10):1034-40.
86. Tebano G, Geneve C, Tanaka S, et al. Epidemiology and risk factors of multidrug-resistant bacteria in respiratory samples after lung transplantation. *Transpl Infect Dis* 2016; 18:22-30.
87. Bunsow E, Los-Arcos I, Martin-Gomez MT, et al. Donor-derived bacterial infections in lung transplant recipients in the era of multidrug resistance. *J Infect.* 2020; 80:190–6.
88. Thaniyavarn T, Grewal HS, Goldberg HJ, Arcasoy SM. Nonallograft complications of lung transplantation. *Thorac Surg Clin.* 2022; 32:243–58. Doi: 10.1016 / j.thorsurg. 2022.01.004. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

-
89. Tanaka S, Geneve C, Tebano G, et al. Morbidity and mortality related to pneumonia and tracheobronchitis in ICU after lung transplantation. *BMC Pulm Med* 2018; 18:43
 90. Riera J, Baldira J, Ramirez S, et al. Gastroparesis following lung transplantation: Risk factor for pneumonia. *Eur Respir J* 2015;46:PA2644
 91. C. Gudiol, N. Sabe, J. Carratala, is hospital-acquired pneumonia different in transplant recipients? *CMI Clinical and microbiology infection* 25(2019), 1186-1194
 92. Dorgan DJ, Hadjiliadis D. Lung transplantation in patients with cystic fibrosis: a special focus to infections and comorbidities. *Expert Rev Respir Med* 2014; 8:315-26.
 93. Los-Arcos I, Len O, Martín-Gómez MT, et al. Clinical Characteristics and Outcome of Lung Transplant Recipients with Respiratory Isolation of *Corynebacterium* spp. *J Clin Microbiol* 2018;56: e00142-18.
 94. Hagya H, Yoshida H, Yammamaoto N, et al. *Mycoplasma hominis* paraortic abscess following heart-lung transplantation. *Transpl Infect Dis* 2017,19.
 95. Shields RK, Clancy CJ, Minces LR, et al. Epidemiology and outcomes of deep surgical site infections following lung transplantation. *Am J Transplant* 2013; 13:2137-45.
 96. Alsaed M, Husain S. Infections in heart and lung transplant recipients. *Crit Care Clin* 2019; 35:75-93.
 97. Anesi JA, Blumberg EA, Abbo LM. Perioperative antibiotic prophylaxis to prevent surgical site infections in solid organ transplantation. *Transplantation* 2018; 102:21-34.
 98. Cusini A, Beguelin C, Stampf S, et al. *Clostridium difficile* infection is associated with graft loss in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2018; 18:1745-54.
 99. Mullane KM, Dubberke ER; AST ID Community of Practice. Management of *Clostridioides* (formerly *Clostridium*) *difficile* infection Society of Transplantation Community of Practice. *Clin Transplant* 2019;33: e1364.
 100. Khan BA, Duncan M, Reynolds J, et al. *Nocardia* infection in lung transplant recipients. *Clin Transplant* 2008; 22:562-6.
 101. Bumbacea D, Arend SM, Eyuboglu F, et al. The risk of tuberculosis in transplant candidates and recipients: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2012; 40:990-1013.
 102. Park Y, Kim NE, Kwak SH, et al. Nontuberculous mycobacterial infection after lung transplantation: a single-center experience in South Korea. *J Microbiol Immunol*

-
- Infect.* 2022; 55:123–9. doi: 10.1016/j.jmii.2020.08.021. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
103. Bharat A, Budinger S, Eson MG. Donor-derived ureaplasma is a potentially lethal infection in lung allograft recipients. *J Heart Lung Transplant* 2017; 36:917–8. doi: 10.1016/j.healun.2017.04.009. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].
104. Chen C, Bain KB, Iuppa JA, et al. Hyperammonemia syndrome after lung transplantation: a single center experience. *Transplantation*. 2016; 100:678–84.
105. Munting A, Manuel O. Viral infections in lung transplantation. *J Thorac Dis*. 2021; 13:6673–94. doi: 10.21037/jtd-2021-24. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
106. Kwak SH, Lee SH, Park MS, et al. Risk factors for cytomegalovirus reactivation in lung transplant recipients. *Lung*. 2020; 198:829–38. doi: 10.1007/s00408-020-00380-z. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
107. Neuringer IP. Posttransplant lymphoproliferative disease after lung transplantation. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013: 430209. doi: 10.1155/2013/430209. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
108. Pereira MR, Mohan S, Cohen DJ, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: initial report from the US epicenter. *Am J Transplant*. 2020; 20:1800–8. doi: 10.1111/ajt.15941. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
109. Messika J, Eloy P, Roux A, et al. COVID-19 in lung transplant recipients. *Transplantation*. 2021;105:177–86. doi: 10.1097.TP.0000000000003508. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
110. Koval CE, Farr M, Krisl J, et al. Heart or lung transplant outcomes in HIV-infected recipients. *J Heart Lung Transplant* 2019; 38:1296–305.
111. Kennedy CC, Razonable RR. Fungal Infections After Lung Transplantation. *Clin Chest Med*. 2017; 38:511–20.
112. Doligalski CT, Benedict K, Cleveland AA, et al. Epidemiology of invasive mold infections in lung transplant recipients. *Am J Transplant*. 2014; 14:1328–33. doi: 10.1111/ajt.12691. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
113. Baek YJ, Cho YS, Kim MH, et al. The prediction and prognosis of fungal infection in lung transplant recipients: a retrospective cohort study in South Korea. *J Fungi (Basel)* 2021;

-
- 7:639. doi: 10.3390/jof7080639. [[PMC free article](#)][[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
114. De la Torre M, Fernández R, Fieira E, González D, Delgado M, Méndez L, Borro JM. Postoperative surgical complications after lung transplantation. *Rec port pneumol* 2015; 21:36-40
115. Crespo MM, McCarthy DP, Hopkins PM, Clark SC, Budev M, Bermudez CA, Benden C, Eghtesady P, Lease ED, Leard L, D'Cunha J, Wigfield CH, Cypel M, Diamond JM, Yun JJ, Yarmus L, Machuzak M, Klepetko W, Verleden G, Hoetzenecker K, Dellgren G, Mulligan M. ISHLT Consensus Statement on adult and pediatric airway complications after lung transplantation: Definitions, grading system, and therapeutics. *J Heart Lung Transplant* 2018 May;37(5):548-63.
116. Yserbyt J, Doms C, Vos R, et al. Anastomotic airway complications after lung transplantation: risk factors, treatment modalities and outcome-a single-centre experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;49: e1-8.
117. Varela A, Hoyos L, Romero A, Campo-Cañaveral JL, Crowley S. Management of bronchial complications after lung transplantation and sequelae. *Thorac Surg Clin* 2018 Aug;28(3):365-75.
118. B. Zane Atkins MD, Melissa S. Trachtenberg MA, Rebecca Prince-Petersen MD et al. Assessing oropharyngeal dysphagia after lung transplantation: Altered swallowing mechanisms and increased morbidity. 2007; 26(11); 1144-1148.
119. Wahidi MM, Willner DA, Snyder LD, et al. Diagnosis and outcome of early pleural space infection following lung transplantation. *Journal of Thoracic Disease*. J Thorac Dis 2021;13(11):6654-6672 | <http://dx.doi.org/10.21037/>
120. Hong A, King CS, Brown AWW, Ahmad S, Shlobin OA, Khandhar S, Bogar L, Rongione A, Nathan SD. Hemothorax following lung transplantation: incidence, risk factors, and effect on morbidity and mortality. *Multidisciplinary respiratory medicine* 2016; 11:40.
121. Ribero Neto ML, Budev M, Culver DA, et al. Venous thromboembolism after adult lung transplantation: a frequent event associated with lower survival. *Transplantation*. 2018; 102:681-7. Doi; 10.1097/TP.0000000000001977
122. Kim BG, Uhm JS, Yang PS, et al. Clinical significance of postoperative atrial arrhythmias in patients who underwent lung transplantation. *Korean J Intern Med*. 2020; 35:897–

-
905. Doi: 10.3904/kjim.2018.326. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
123. Chaikriangkrai K, Jyothula S, Jhun HY, et al. Incidence, risk factors, prognosis, and electrophysiological mechanisms of atrial arrhythmias after lung transplantation. *JACC Clin Electrophysiol*. 2015; 1:296–305. Doi: 10.1016/j.jacep.2015.05.009. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
124. Hackman KL, Snell GI, Bach LA. Prevalence, and predictors of diabetes after lung transplantation: a prospective, longitudinal study. *Diabetes Care*. 2014; 37:2919–25. Doi: 10.2337/dc14-0663. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
125. Peled Y, Ram E, Lavee J, et al. Hypomagnesemia is associated with new-onset diabetes mellitus following heart transplantation. *Cardiovasc Diabetol*. 2019; 18:132. Doi: 10.1186/s12933-019-0939-5. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
126. Zevallos-Villegas A, Alonso-Moralejo R, Cambra F, et al. Morbidity and mortality of serious gastrointestinal complications after lung transplantation. *J Cardiothorac Surg*. 2019; 14:181. Doi: 10.1186/s13019-019-0983-y. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].
127. Lo WK, Burakoff R, Gol. dberg HJ, Feldman N, Chan WW. Pre- transplant impedance measures of reflux are associated with early allograft injury after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2015; 34:26–35. Doi: 10.1016/j.healun.2014.09.005. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].
128. Kim HJ, Park MS, Son JW, et al. Radiological patterns of secondary sclerosing cholangitis in patients after lung transplantation. *Abdom Radiol (NY)* 2019; 44:1361–6. Doi: 10.1007/s00261-018-1819-2. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
129. Shigemura N, Sciabassi RJ, Bhama JK, et al. Early major neurologic complications after lung transplantation: incidence, risk factors, and outcome. *Transplantation*. 2013; 95:866–71.
130. Smith PJ, Stonerock GL, Ingle KK, et al. Neurological sequelae and clinical outcomes after lung transplantation. *Transplant Direct*. 2018;4: e353.
131. Doi: 10.1097/ TXD. 0000000000000766. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].

-
132. Chen S, Hu J, Xu L, Brandon D, Yu J, Zhang J. Posterior reversible encephalopathy syndrome after transplantation: a review. *Mol Neurobiol.* 2016; 53:6897–909. Doi: 10.1007/s12035-015-9560-0. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
133. Nguyen DX, Singh SB, Minner SA, Pena T. Effect of granulocyte colony-stimulating factor on acute cellular rejection in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2020;39(4 Supplement): S191. Doi: 10.1016/j.healun.2020.01.784. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
134. Newton CA, Kozlitina J, Lines JR, Kaza V, Torres F, Garcia CK. Telomere length in patients with pulmonary fibrosis associated with chronic lung allograft dysfunction and post-lung transplantation survival. *J Heart Lung Transplant.* 2017; 36:845–53. Doi: 10.1016/j.healun.2017.02.005. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
135. Du WW, Wang XX, Zhang D, Chen WQ, Zhang XL, Li PM. Retrospective analysis on incidence and risk factors of early onset acute kidney injury after lung transplantation and its association with mortality. *Ren Fail.* 2021; 43:535–42. Doi: 10.1080/0886022X.2021.1883652. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
136. Atchade E, Barour S, Tran-Dinh A, et al. Acute kidney injury after lung transplantation: perioperative risk factors and outcome. *Transplant Proc.* 2020; 52:967–76. Doi: 10.1016/j.transproceed.2020.01.018. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
Doi: 10.1097/TP.0000000000000868. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
137. Valapour M, Lehr CJ, Skeans MA, et al. OPTN/SRTR 2019 annual data report: lung. *Am J Transplant.* 2021;21 Suppl 2:441–520. Doi: 10.1111/ajt.16495. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
138. Kim HE, Paik HC, Jeong SJ, Park MS, Kim SY, Lee JG. Basiliximab induction with delayed calcineurin inhibitors for high-risk lung transplant candidates. *Yonsei Med J.* 2021; 62:164–71. Doi: 10.3349/ymj.2021.62.2.164. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
139. Lertjitbanjong P, Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, et al. Acute kidney injury after lung transplantation: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med.* 2019; 8:1713. Doi: 10.3390/jcm8101713. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

-
140. Cangemi M, Montico B, Fae DA, Steffan A, Dolcetti R. Dissecting the multiplicity of immune effects of immunosuppressive drugs to better predict the risk of de novo malignancies in solid organ transplant patients. *Front Oncol.* 2019; 9:160. Doi: 10.3389/fonc.2019.00160. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
141. Choi YJ, Kim SY, Park MS, Lee JG, Paik HC, Lee SH. Incidental lung cancer of explanted lungs from lung transplant recipients: incidence, characteristics, and 5-year survival. *Yonsei Med J.* 2020; 61:958–64. Doi: 10.3349/ymj.2020.61.11.958. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
142. Courtwright AM, Burkett P, Divo M, et al. Posttransplant lymphoproliferative disorders in Epstein-Barr virus donor positive/recipient negative lung transplant recipients. *Ann Thorac Surg.* 2018; 105:441–7. Doi: 10.1016/j.athoracsur.2017.09.033. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
143. Cheng J, Moore CA, Isella CJ, et al. Systematic review and meta-analysis of post-transplant lymphoproliferative disorder in lung transplant recipients. *Clin Transplant.* 2018;32: e13235. Doi: 10.1111/ctr.13235. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
144. Shtraichman O, Ahya VN. Malignancy after lung transplantation. *Ann Transl Med.* 2020; 8:416. Doi: 10.21037/atm.2020.02.126. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
145. Briot K, Roux C. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *RMD Open.* 2015;1: e000014. Doi: 10.1136/rmdopen-2014-000014. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
146. Kulak CA, Borba VZ, Kulak J, Jr, Custodio MR. Osteoporosis after transplantation. *Curr Osteoporos Rep.* 2012; 10:48–55. Doi: 10.1007/s11914-011-0083-y. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
147. Rosenberger EM, Dew MA, DiMartini AF, DeVito Dabbs AJ, Yusem RD. Psychosocial issues facing lung transplant candidates, recipients and family caregivers. *Thorac Surg Clin.* 2012; 22:517–29. Doi: 10.1016/j.thorsurg.2012.08.001. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
148. Goetzmann L, Ruegg L, Stamm M, et al. Psychosocial profiles after transplantation: a 24-month follow-up of heart, lung, liver, kidney and allogeneic bone-marrow

-
- patients. *Transplantation*. 2008; 86:662–8. Doi: 10.1097/TP.0b013e3181817dd7. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
149. Gries CJ, Dew MA, Curtis JR, et al. Nature and correlates of post- traumatic stress symptomatology in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2013; 32:525–32. Doi: 10.1016/j.healun.2013.01.1046. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
150. O'Brien SG, Carton EG, Fealy GM. Long-term health-related quality of life after venovenous extracorporeal membrane oxygenation. *ASAIO J*. 2020; 66:580–5. Doi: 10.1097/MAT.0000000000001042. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
151. Sher Y, Mooney J, Dhillon G, Lee R, Maldonado JR. Delirium after lung transplantation: association with recipient characteristics, hospital resource utilization, and mortality. *Clin Transplant*. 2017; 31:10.1111/ctr.12966. Doi: 10.1111/ctr.12966. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
152. Anderson BJ, Chesley CF, Theodore M, et al. Incidence, risk factors, and clinical implications of post-operative delirium in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2018; 37:755–62. Doi: 10.1016/j.healun.2018.01.1295. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
153. Greenland JR, Jones KD, Hays SR, et al. Association of large-airway lymphocytic bronchitis with bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187:417-23.
154. Verleden SE, Rutters D, Vandermeulen E, et al. Elevated bronchoalveolar lavage eosinophilia correlates with poor outcome after lung transplantation. *Transplantation* 2014; 97:83-9.
155. Orfanos S, Gomez C, Baron S, et al. Impact of gram-negative bacteria airway recolonization on the occurrence of lung allograft dysfunction after lung transplantation in a population of cystic fibrosis patients. *BMC Microbiol* 2018; 18:88.
156. Yamamoto S, Nava RG, Zhu J, et al. Cutting edge: *Pseudomonas aeruginosa* abolishes established lung tolerance by stimulating B7 expression on neutrophils. *J Immunol* 2012; 189:4221-5.
157. Gómez-de-Antonio D, Campo-Cañaveral JL, Crowley S, et al. Clinical lung transplantation from uncontrolled non–heart-beating donors revisited. *J Heart Lung Transplant*. 2012;31(4):349-353.

-
- 158.31. Meneses JC, Gámez P, Mariscal A, et al. Development of a non– heart-beating donor program and results after the first year. *Transplant Proc.* 2012;44(7):2047-2049.
- 159.Ortega-DeballonI, HornbyL, ShemieSD.Protocolsforuncontrolled donation after circulatory death: a systematic review of international guidelines, practices and transplant outcomes. *Crit Care.* 2015;19(1): 268.
- 160.Van Raemdonck D, Neyrinck A, Cypel M, Keshavjee S. Ex-vivo lung perfusion. *Transpl Int.* 2015;28(6):643-656.
- 161.Bonser RS, Taylor R, Collett D, Thomas HL, Dark JH, Neuberger J. Effect of donor smoking on survival after lung transplantation: a cohort study of a prospective registry. *Lancet.* 2012;380(9843):747- 755.
- 162.StehlikJ, SmitsJ, JarchoJA, LehmanR, CherikhW, MehraMR.The opioid use crisis and organ transplantation: a comparison of the United States and Europe. *J Heart Lung Transplant.* 2018;37(4): S188.
- 163.Zibbell JE, Asher AK, Patel RC, et al. Increases in acute hepatitis C virus infection related to a growing opioid epidemic and associated injection drug use, United States, 2004 to 2014. *Am J Public Health.* 2018;108(2):175-181.
- 164.Khan B, Singer LG, Lilly LB, et al. Successful lung transplantation from hepatitis C positive donor to seronegative recipient. *Am J Transplant.* 2017;17(4):1129-1131.
- 165.Schlendorf KH, Zalawadiya S, Shah AS, et al. Early outcomes using hepatitis C–positive donors for cardiac transplantation in the era of effective direct-acting anti-viral therapies. *J Heart Lung Transplant.* 2018;37(6):763-769.
- 166.Wagner WR, Griffith BP. Reconstructing the lung. *Science.* 2010;329(5991):520-522.
- 167.Ott HC, Clippinger B, Conrad C, et al. Regeneration and orthotopic transplantation of a bioartificial lung. *Nat Med.* 2010;16(8):927-933.
- 168.Wobma H, Vunjak-Novakovic G. Tissue engineering and regenerative medicine 2015: a year in review. *Tissue Eng Part B Rev.* 2016;22(2):101-113.
- 169.Doucette KE, Halloran K, Kapasi A, Lien D, Weinkauf JG. Outcomes of lung transplantation in recipients with hepatitis C virus infection. *Am J Transplant.* 2016;16(8):2445-2452.
- 170.Kern RM, Seethamraju H, Blanc PD, et al. The feasibility of lung transplantation in HIV-seropositive patients. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11(6):882-889.

-
171. Cantu E, Lederer DJ, Meyer K, et al. Gene set enrichment analysis identifies key innate immune pathways in primary graft dysfunction after lung transplantation. *Am J Transplant.* 2013;13(7):1898-1904.
 172. Diamond JM, Lederer DJ, Kawut SM, et al. Elevated plasma long pentraxin-3 levels and primary graft dysfunction after lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Transplant.* 2011;11(11):2517-2522.
 173. Diamond JM, Porteous MK, Cantu E, et al. Elevated plasma angiopoietin-2 levels and primary graft dysfunction after lung transplantation. *PLoS One.* 2012;7(12): e51932.
 174. Diamond JM, Porteous MK, Roberts LJ, et al. The relationship between plasma lipid peroxidation products and primary graft dysfunction after lung transplantation is modified by donor smoking and reperfusion hyperoxia. *J Heart Lung Transplant.* 2016;35(4):500-507.
 175. Beck J, Oellerich M, Schulz U, et al. Donor-derived cell-free DNA is a novel universal biomarker for allograft rejection in solid organ transplantation. *Transplant Proc.* 2015;47(8):2400-2403.
 176. Zou J, Duffy B, Slade M, et al. Rapid detection of donor cell free DNA in lung transplant recipients with rejections using donor- recipient HLA mismatch. *Hum Immunol.* 2017;78(4):342-349.
 177. Hsin MK, Zamel R, Cypel M, et al. Metabolic profile of ex vivo lung perfusate yields biomarkers for lung transplant outcomes. *Ann Surg.* 2018;267(1):196-197.
