



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA
FACULTAT DE MEDICINA
DEPARTAMENT DE CIRURGIA

Trasplante pulmonar: la obesidad del receptor como factor pronóstico

Trabajo realizado por Irene Bello Rodríguez para optar al grado
de Doctor en Medicina y Cirugía

Directores de la Tesis:
Prof. Manuel Armengol Carrasco
Dr. Juan Solé Montserrat

Tutor de Tesis:
Prof. Manuel Armengol Carrasco

Barcelona, 2016

A mis padres, familia y amigos.

AGRADECIMIENTOS

- Al Dr. Juan Solé, Jefe de Servicio de Cirugía Torácica y Director de la Tesis por sus consejos, enseñanzas, dedicación y paciencia durante mi residencia y primeros pasos como especialista.
- Al Dr. Manuel Armengol, Jefe de Servicio de Cirugía General y Digestiva y Director de la Tesis por el tiempo y la ayuda prestada.
- A la Dra. Mercedes Canela, Jefa de Servicio de Cirugía Torácica por su apoyo durante mi residencia y la confianza depositada.
- Al servicio de Cirugía Torácica: a María Deu, Laura Romero, Iker López, Javier Pérez, Alberto Jáuregui, Juan Manuel Ochoa, Vanesa Díaz, por enseñarme y ayudarme a crecer como cirujana torácica, médico y persona.
- A Leire Sánchez, Fernando Ascanio y Pilar Montoya por enseñarme a enseñar.
- A Maria Rosa Royo por su sonrisa constante.
- Al servicio de Anestesiología: Maribel Rochera, Montserrat Ribas, Patricia Bascuñana, Albert Lacasta, Gloria Ágreda, Olga Martínez, Anna González, Daniel Ruiz, Alfons Gómez, por las horas y momentos compartidos.
- Al servicio de Medicina Intensiva por el apoyo constante.
- A la sección de Trasplante e Hipertensión pulmonar del servicio de Neumología: Antonio Román, Carlos Bravo, Víctor Montforte, Manuel López, Cristina Berastegui, Berta Sáez, Helena Sintes, Roser Escobar y Raquel Ainaga, por su apoyo, su ayuda y enseñarme que el trasplante no empieza en quirófano.
- A la Coordinación de Trasplantes: Teresa Pont, Alberto Sandiumenge, Carme Vallés, Olga Gavaldà y Mar Molina, por su organización y soporte dados.
- A las familias por su inmensa generosidad en los peores momentos.
- A mis padres por darme las alas y hacerme creer que sería lo que yo quisiera ser.
- A mi familia y amigos por compartir este viaje.

1. INTRODUCCIÓN.....	13
1.1. HISTORIA DEL TRASPLANTE PULMONAR.....	15
1.1.1. HISTORIA DEL TRASPLANTE PULMONAR EN ESPAÑA.....	18
1.1.2. SITUACIÓN ACTUAL DEL TRASPLANTE PULMONAR.....	19
1.2. INDICACIONES DEL TRASPLANTE PULMONAR.....	20
1.2.1. ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL DIFUSA.....	21
1.2.2. FIBROSIS QUÍSTICA Y OTRAS CAUSAS DE BRONQUIECTASIAS.....	21
1.2.3. ENFERMEDADES PULMONARES OBSTRUCTIVAS.....	23
1.2.4. ENFERMEDADES VASCULARES PULMONARES.....	24
1.3. SELECCIÓN DEL RECEPTOR.....	24
1.3.1. CONTRAINDICACIONES ABSOLUTAS.....	25
1.3.2. CONTRAINDICACIONES RELATIVAS.....	26
1.4. SELECCIÓN DEL DONANTE.....	27
1.4.1. CRITERIOS CLÁSICOS.....	27
1.4.2. DONANTES CON CRITERIOS EXTENDIDOS.....	28
1.5. TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR.....	32
1.5.1. CORTICOESTEROIDES.....	33
1.5.2. ANTAGONISTAS DE LA CALCINEURINA.....	34
1.5.3. ANTIMITÓTICOS.....	35
1.5.4. INMUNOMODULADORES.....	36
1.5.5. INHIBIDORES DE LA mTOR.....	38
1.5.6. TERAPIA HUMORAL.....	39
1.6. DISFUNCIÓN PRIMARIA DEL INJERTO.....	40
1.6.1. DEFINICIÓN.....	40

1.6.2. FISIOPATOLOGÍA.....	44
1.6.3. FACTORES DE RIESGO.....	52
1.6.3.1. FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON EL DONANTE.....	52
1.6.3.2. FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON EL RECEPTOR.....	61
1.6.3.3. FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON LA TÉCNICA.....	65
1.6.4. TRATAMIENTO.....	71
1.6.5. PRONÓSTICO.....	74
1.7. OBESIDAD Y TRASPLANTE.....	76
1.7.1. CLASIFICACIÓN DE OBESIDAD.....	76
1.7.2. PAPEL DEL TEJIDO ADIPOSO EN LA OBESIDAD.....	77
1.7.3. PAPEL INMUNOLÓGICO DE LA OBESIDAD EN LA DPI.....	77
1.7.4. COMPOSICIÓN INMUNITARIA EN EL TEJIDO ADIPOSO MARRÓN.....	79
1.7.5. OBESIDAD Y TRASPLANTE PULMONAR.....	80
2. JUSTIFICACIÓN.....	83
3. OBJETIVOS.....	87
4. PACIENTES Y MÉTODOS.....	91
4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	93
4.2. PACIENTES.....	93
4.3. TÉCNICA QUIRÚRGICA Y SEGUIMIENTO.....	95
4.4. VARIABLES DEL ESTUDIO.....	100
4.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	102

5. RESULTADOS.....	105
6. DISCUSIÓN.....	139
6.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA SERIE GLOBAL.....	142
6.2. OBESIDAD Y TRASPLANTE PULMONAR.....	146
6.2.1. CARACTERÍSTICAS PREOPERATORIAS DE LOS RECEPTORES.....	147
6.2.2. CARACTERÍSTICAS INTRAOPERATORIAS.....	148
6.3. RELACIÓN IMC DEL RECEPTOR CON LA DPI.....	149
6.4. RELACIÓN DEL IMC DEL RECEPTOR CON LA VMI, EL RECHAZO AGUDO, LA SOBREENFECCIÓN RESPIRATORIA Y LA ESTANCIA HOSPITALARIA.....	151
6.5. RELACIÓN DEL IMC DEL RECEPTOR CON LA INCIDENCIA DE BOS.....	154
6.6. RELACIÓN IMC DEL RECEPTOR CON LA SUPERVIVENCIA.....	155
7. CONCLUSIONES.....	159
8. BIBLIOGRAFÍA.....	160

- α 2-AP: α 2 antiplasmina
- AEEC: American European Consensus Conference
- ATG: globulina antitimocítica
- ALG: globulina antilinfocítica
- ARDS: American Respiratory Disease Society
- ATS: American Thoracic Society
- AVC: accidente vascular cerebral
- AZA: Azatioprina
- BAL: lavado broncoalveolar
- BODE: Score compuesto por índice de masa corporal (B), FEV1 predicho (O), disnea (D), capacidad para hacer ejercicio (E).
- BOS: síndrome de bronquiolitis obliterante.
- CINC: citocina inductora de quimiotáctico neutrofílico
- CPB: bypass cardiovascular.
- DLCO: diffusing capacity or transfer factor of the lung for carbon monoxide.
- DPI: disfunción primaria del injerto.
- DSA: anticuerpos donante específicos
- ECMO: membrana de oxigenación extracorpórea
- ET-1: Endotelina-1
- EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
- EEUU: Estados Unidos
- FEV1: forced expiratory volumen in 1 second
- FPI: fibrosis pulmonar idiopática
- FQ: fibrosis quística

- HLA: antígeno leucocitario humano
- HR: hazard ratio
- HTP: hipertensión pulmonar
- HUVH: Hospital Universitario Vall d'Hebron
- IC: índice cardíaco.
- ICAM-1: molécula de adhesión intracelular 1
- INF- γ : Interferón gamma
- IMC: Índice de masa corporal
- ISHLT: International Society of Heart and Lung Transplant
- LAM: Linfangioleiomiomatosis
- LAS: Lung Allocate Score
- MIP: proteína inflamatoria de los macrófagos
- MMF: Micofenolato mofetilo
- NET: trampas extracelulares neutrofilicas
- NINE: neumonitis intersticial no específica.
- NIU: Neumonitis intersticial usual
- NO: Óxido nítrico
- NYHA: New York Heart Association
- OCATT: Organització Catalana de Trasplantaments.
- OH: radicales hidroxil
- ONT: Organización Nacional de Trasplantes.
- OPTN: Organ Procurement and Transplantation Network
- PaFi: Relación de presión arterial de oxígeno con la fracción de oxígeno inspirada
- PAI-1: inhibidor 1 del activador del plasminógeno
- PaCO₂: presión parcial de dióxido de carbono.
- PaO₂: presión parcial de oxígeno
- PAPm: presión arterial pulmonar media
- PEEP: presión positiva espiratoria
- PG: prostaglandina
- PGE₂: prostaglandina E₂
- PNA: péptido natriurético atrial

- PKC: proteína quinasa C
- PTX-3: pentraxin-3
- SaO₂: Saturación arterial de oxígeno
- SDRA: Síndrome del Distres Respiratorio del Adulto
- SVA: soporte vasoactivo
- SvO₂: Saturación venosa mixta.
- UCP1: proteína disociada 1
- UNOS: United Network of Organ Sharing
- U-PA: activador tipo urokinasa del plasiminógeno
- TAG: triacilglicerol
- TCE: traumatismo craneoencefálico
- TLC: Capacidad pulmonary total
- TLR4: receptor-4 toll-like
- TNF- α : Factor de Necrosis tumoral alfa.
- VIH: virus de la inmunodeficiencia humana
- WHO: Organización Mundial de la Salud.
- W6T: test de la marcha

INTRODUCCIÓN

1 HISTORIA DEL TRASPLANTE PULMONAR

Los primeros trasplantes intratorácicos se realizaron en 1946 por el Dr. Alexander P. Demikhov. El 30 de junio de 1946 publicó su primer trasplante cardiopulmonar ortotópico en un perro, falleció a las 9 horas y 26 minutos. El 13 de octubre de ese mismo año publicó otro caso similar, esa vez el animal sobrevivió 5 días y falleció por una dehiscencia de la sutura traqueobronquial. Ambos casos se realizaron sin hipotermia y sin bypass cardiopulmonar.

En 1947 el Dr. Demikhov llevó a cabo el primer trasplante unipulmonar también en modelo animal, en un perro, que sobrevivió 7 días y murió también por una dehiscencia de la sutura bronquial. Con este modelo animal el Dr. Demikhov demostró que la preservación de los nervios y arterias bronquiales no eran necesarias para la viabilidad del trasplante pulmonar⁽¹⁾ En Francia, Metras propuso la anastomosis de las venas pulmonares con el rodete auricular izquierdo, técnica utilizada en la actualidad⁽²⁾

En 1962 el Dr. James D. Hardy (3) presentó en la Southern Surgical Association, en Boca Ratón, Florida, una serie de 107 autotrasplantes unipulmonares izquierdos en perros. La técnica que utilizó fue la anastomosis arterial y bronquial descritas por Kemikhov y la anastomosis venosa descrita por Metras previamente. Obtuvo una supervivencia del 50% a las 2 semanas. En 1963 presentó los resultados obtenidos de 69 homotrasplantes ortotópicos izquierdos en perros, estudiando la efectividad de la inmunosupresión. Los regímenes inmunosupresores eran Imuran, Imuran con hidrocortisona, Imuran con Actinomicina C y Metotrexate. Observó que existía una supervivencia 30,4 días con Imuran, mayor que con el resto de regímenes⁽³⁾.

En 1963 el Dr. Hardy realizó el primer trasplante unipulmonar humano. El donante fue un paciente fallecido por un infarto de miocardio. El receptor era un hombre de 73 años con un carcinoma escamoso hiliar que englobaba el bronquio principal izquierdo. El régimen inmunosupresor incluyó azatriopina, esteroides e irradiación tímica. El paciente falleció a los 18 días del trasplante por un fallo renal. En la autopsia no se observaron signos de rechazo.

En 1971 el Dr. Fritz Derom et al. ⁽⁴⁾ realizó un trasplante unipulmonar en un paciente afecto de silicosis. Falleció a los 10 meses del trasplante por sepsis. Pasó la mayoría del tiempo ingresado en el hospital.

Durante los siguientes años se realizaron unos 40 trasplantes unipulmonares en diferentes centros. Aproximadamente la mitad de los pacientes fallecía durante la primera semana, debido entre otras causas a disfunción primaria del injerto atribuida a una mala preservación del órgano. El resto de pacientes que sobrevivía más de una semana desarrollaron complicaciones bronquiales asociadas a la sutura. A diferencia de otros órganos sólidos la revascularización bronquial, dependiente de la circulación sistémica, no se restablecía ⁽⁵⁾. Debido a los malos resultados la técnica se fue abandonando.

J.F Borel et al. en 1977⁽⁶⁾ aisló la ciclosporina, un antibiótico con capacidad de inhibir a los linfocitos T selectivamente. Este hecho supuso un cambio en la pauta inmunosupresora en el trasplante pulmonar permitiendo obtener mejores resultados.

El grupo de la universidad de Toronto al observar las complicaciones bronquiales presentó en 1984 un modelo experimental realizado en 6 perros en los que se insertaba un flap de tejido graso en la zona de la anastomosis bronquial para favorecer la revascularización obteniendo buenos resultados⁽⁷⁾.

En 1986 presentaron dos trasplantes unipulmonares con una supervivencia de 26 y 14 meses⁽⁸⁾. La mayor supervivencia fue de 6 años, el paciente falleció con 65 años debido a un fallo renal⁽⁵⁾

En 1986 Dark et al.⁽⁹⁾ inició el trasplante bipulmonar en bloque experimentalmente en 7 perros con resultados iniciales esperanzadores.

En 1987 el Cooper et al.⁽¹⁰⁾ publicaron una serie de 5 trasplantes unipulmonares, con supervivencias a largo plazo en 4 de ellos. El éxito lo atribuía al uso de la ciclosporina y al flap peribronquial.

Los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva a los que se les sometía a trasplante unipulmonar presentaban hiperinsuflación y obstrucción del pulmón nativo con compresión mediastínica y del injerto⁽¹¹⁾ por lo que varios grupos iniciaron el trasplante bipulmonar en bloque con bypass cardiopulmonar⁽²⁾

En 1989 Cooper et al.⁽¹²⁾ presentaron los resultados del trasplante bipulmonar en bloque en 6 pacientes, observando problemas con la sutura traqueal aún y haber utilizado el pedículo perianastomótico. Estos malos resultados se confirmaron en 1990 cuando el mismo equipo publicó⁽¹³⁾ los resultados de 13 trasplantes bipulmonares en bloque.

Observaron una elevada incidencia de dehiscencias de la sutura traqueal, ya sea parcial o total.

Debido a estas complicaciones Noirclerc et al.⁽¹⁴⁾ describieron en 1990 la técnica utilizada actualmente, el trasplante bipulmonar con anastomosis bronquial bilateral. Estos resultados fueron observados también por el equipo de Pasque⁽¹⁵⁾ quienes obtuvieron una menor incidencia de complicaciones anastomóticas bronquiales que con la anastomosis traqueal.

La cifra de trasplantes pulmonares realizados a nivel mundial se ha ido incrementando. En 1990 hubo 429 trasplantes. En 1993 se realizaron 1120 trasplantes según el registro de la International Society of Heart and Lung Transplant. Se superaron los 2000 trasplantes anuales en 2004, con un total de 2131 trasplantes. En 2011 se alcanzó el máximo hasta la fecha con 3725 trasplantes anuales a nivel mundial⁽¹⁶⁾.

1.1 HISTORIA DEL TRASPLANTE PULMONAR EN ESPAÑA

El primer trasplante pulmonar en España se realizó en el H. Gregorio Marañón de Madrid, siendo el único que se realizó en este centro. El primer trasplante pulmonar con éxito se realizó en 1990 en el H. Universitario Vall d'Hebron, en Barcelona, siendo el primer programa de trasplante pulmonar en activo del Estado Español.

Posteriormente se desarrollaron más programas de trasplante pulmonar, el H. Puerta de Hierro (Madrid) en 1991, el H. de la Fe (Valencia) en 1992, H. Reina Sofía (Córdoba) 1993, el H. Marqués de Valdecillas (Santander) en 1997, el H. Juan Canalejo (La Coruña) en 1999, el H. 12 de Octubre (Madrid).

Actualmente en España hay 7 centros que realizan trasplante pulmonar⁽¹⁷⁾

1.2 SITUACIÓN ACTUAL DEL TRASPLANTE PULMONAR

Desde la realización de los primeros trasplantes pulmonares con éxito en la primera mitad de los '80 hasta la actualidad se han realizado un total de 47647 trasplantes pulmonares en el mundo según los registros internacionales. El número de trasplantes anuales se ha ido incrementado desde el 1985, año en el que se realizaron 5 trasplantes, hasta los 3719 trasplantes pulmonares anuales, tanto uni como bipulmonares, realizados en Junio del 2013. Se aprecia desde 1993 un aumento de la realización de trasplantes bipulmonares y una estabilidad en el número de unipulmonares⁽¹⁶⁾.

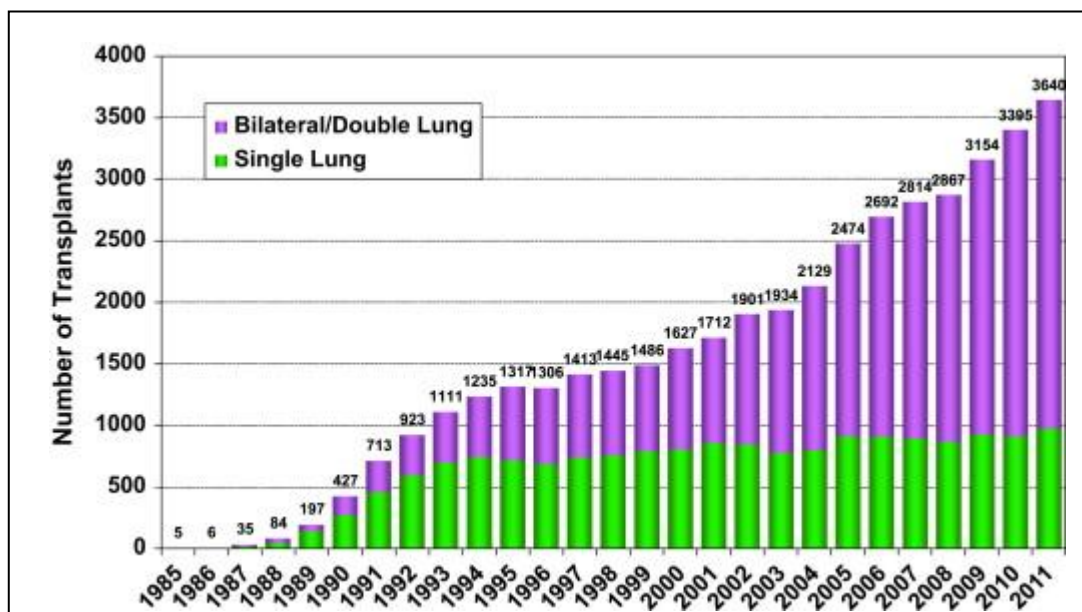


Figura 1. Número de trasplantes pulmonares por año y tipo de procedimiento.

Datos de la ISHLT⁽¹⁶⁾

En España desde 1990 se han realizado 3225 trasplantes uni y bipulmonares, siguiendo la misma tendencia que a nivel mundial.

Podemos observar un aumento de los trasplantes unipulmonares hasta 2003 momento en el que se estabilizó en torno a 100 -110 trasplantes anuales. En 2009 se produjo un segundo aumento con 126

trasplantes unipulmonares. Durante 4 años se mantuvo el número en 130-131. En 2013 se incrementó nuevamente, siendo de 161 trasplantes unipulmonares.

En España el número de trasplantes bipulmonares es menor que el de unipulmonares a diferencia de la tendencia que se observa a nivel mundial en la que a partir de 2003 el trasplante bipulmonar es mayoritario⁽¹⁸⁾.

2 INDICACIONES DEL TRASPLANTE PULMONAR

El trasplante pulmonar en adultos se debe considerar en la población que padezca enfermedades crónicas pulmonares en estadios finales y que cumplan los siguientes criterios⁽¹⁹⁾:

- Riesgo mayor al 50% de morir a causa de la enfermedad pulmonar durante los dos años siguientes sin ser trasplantados.
- Probabilidad mayor al 80% de sobrevivir más de 90 días después del trasplante
- Probabilidad mayor al 80% de sobrevivir más de 5 años tras el trasplante con una buena función del injerto.
- Las indicaciones varían sensiblemente en función de la patología pulmonar

2.1 ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL DIFUSA(19)

Las enfermedades intersticiales pulmonares, en especial la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), son las que presentan peor pronóstico de todas las indicaciones de trasplante pulmonar, con una supervivencia media de 2-3 años tras el diagnóstico, sólo el 20-30% de los pacientes sobreviven 5 años. En el último consenso de la *American Thoracic Society (ATS)*⁽²⁰⁾ los tratamientos recomendados son la oxigenoterapia en todos los pacientes

que presenten hipoxemia y el trasplante pulmonar en aquellos pacientes seleccionados.

Los criterios para remitir a estos pacientes a un centro de trasplante pulmonar son:

- Evidencia radiológica o histológica de neumonitis intersticial usual (NIU) o histológica de neumonitis intersticial no específica (NINE).
- Volumen espirado en el 1º segundo (FEV1) <80% del predicho o una capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO) < 40% del predicho.
- Disnea o limitación funcional atribuible a la enfermedad pulmonar
- Necesidad de oxigenoterapia.

Los criterios para incluir a estos pacientes en la lista de espera son:

- Caída del FEV1 > 10% en 6 meses.
- Disminución de la DLCO > 15% en 6 meses.
- Desaturación < 88% o < 250 m caminados en el test de la marcha o disminución > 50 m en 6 meses.
- Hipertensión pulmonar (HTP).
- Hospitalización por fallo respiratorio, neumotórax o exacerbación.

2.2 FIBROSIS QUÍSTICA Y OTRAS CAUSAS DE BRONQUIECTASIAS⁽¹⁹⁾.

En este grupo se incluyen las patologías que producen bronquiectasias como la fibrosis quística (FQ), las deficiencias estructurales o funcionales de la motilidad ciliar, el síndrome de Kartagener o las inmunodeficiencias.

Los criterios de remisión de estos pacientes son:

- Disminución del FEV1 >30% o pacientes con un rápido descenso del FEV1 aún y el tratamiento médico óptimo, particularmente las mujeres, los infectados por micobacterias no tuberculosas o por *Burkholderia cepacia* y/o diabetes.
- Distancia <400 m en W6T.
- Desarrollo de hipertensión pulmonar en ausencia de hipoxemia.
- Empeoramiento clínico:
 - Un episodio de fallo respiratorio agudo que haya requerido ventilación no invasiva.
 - Aumento de la resistencia a los antibióticos y disminución de las opciones de tratamiento
 - Empeoramiento de estado nutricional aún y una suplementación alimentaria.
 - Pneumotórax.
 - Hemoptisis amenazante aún y haber realizado embolizaciones bronquiales.

Los criterios para incluir en lista de espera son:

- Fallo respiratorio crónico:
 - Hipóxica con PaO₂ <60 mmHg
 - Hiperkápnica con PaCO₂ >50mmHg.
- Ventilación mecánica no invasiva de forma crónica.
- Hipertensión pulmonar
- Clase funcional de la Organización Mundial de la Salud (WHO) IV.

Los pacientes con estas patologías pueden estar colonizados por gérmenes multirresistentes como la *Pseudomonas Aeruginosa*, diferentes tipos de *Burkholderia* o *Micobacterium abscessus*. Este hecho no resulta una contraindicación absoluta para el trasplante aunque sí una contraindicación relativa a menos que la infección esté tratada preoperatoriamente y se prevea un correcto control postoperatorio. Los pacientes infectados por *Burkholderia cenocepacia* presentan un mayor riesgo de mortalidad por recurrencia de la infección tras el trasplante, no

se considera una contraindicación absoluta si bien se recomienda su remisión a centros con experiencia en este tipo de casos.

Sí que se considera una contraindicación en el caso de pacientes con infección por micobacterias no tuberculosas con progresión pulmonar o extrapulmonar a pesar de recibir un tratamiento adecuado o por incapacidad de tolerar el tratamiento médico.

2.3 ENFERMEDADES PULMONARES OBSTRUCTIVAS⁽¹⁹⁾

En este grupo se encuentran los pacientes afectados de Enfermedad Obstructiva Crónica Pulmonar (EPOC), tanto la bronquitis crónica como el enfisema, el déficit de alfa-1-antitripsina y la bronquiolitis obliterante.

Los criterios para la remisión a un centro de trasplante son:

- Enfermedad en progresión.
- El paciente no sea candidato a una reducción de volumen, ya sea endoscópica o quirúrgica.
- Un índice de BODE 5-6.
- Presión parcial de dióxido de carbono (PaCO_2) > 50 mmHg y/o una presión parcial de oxígeno (PaO_2) < 60 mmHg.
- FEV_1 < 25 % del predecido.

El momento para su inclusión en lista de espera es:

- Índice BODE > 7.
- FEV_1 < 15 – 20 % del predecido.
- 3 o más exacerbaciones durante el año previo.
- Una exacerbación severa con fallo respiratorio hipercápnico.
- Moderada o severa HTP.

2.4 ENFERMEDADES VASCULARES PULMONARES⁽¹⁹⁾

La HTP se define como la existencia de una presión media de la arteria pulmonar (PAPm) mayor de 25 mmHg en reposo medida por cateterismo cardíaco. En función de la presión capilar enclavada podemos diferenciar dos grupos.

- HTP precapilar: la presión enclavada es menor o igual a 15 mmHg. Podemos encontrar en este grupo patologías como la HTP idiopática, la HTP por enfermedad pulmonar y la HTP por tromboembolismo crónico.

- HTP postcapilar: Insuficiencia cardíaca izquierda⁽²¹⁾.

Los criterios para la remisión a un centro de trasplante son:

- Clase funcional III – IV de la New York Heart Association (NYHA) a pesar del tratamiento médico.

- Enfermedad rápidamente progresiva.

- Uso de tratamiento médico endovenoso.

- Presentar o sospechar la presencia de enfermedad venooclusiva o hemangiomatosis capilar pulmonar.

Los criterios para la inclusión en lista de espera son:

- Clase funcional III – IV después del uso combinado durante al menos 3 meses de triple terapia incluyendo los prostanoideos.

- Índice cardíaco (IC) < 2 l / min /m².

- Presión media de atrial > 15 mmHg

- Distancia recorrida en el 6WT < 350 m.

- Desarrollo de hemoptisis, derrame pericárdico o signos de fallo cardíaco derecho como insuficiencia renal, elevación de la bilirrubina, del péptido natriurético atrial (PNA) o asicitis recurrente⁽²¹⁾.

3 SELECCIÓN DEL RECEPTOR

La selección depende en gran medida de la experiencia del grupo de trasplante pulmonar y de sus resultados. Las contraindicaciones absolutas y relativas se han ido modificando a lo largo de los años^(19,22-23).

3.1 CONTRAINDICACIONES ABSOLUTAS⁽¹⁹⁾

Actualmente se consideran contraindicaciones absolutas para el trasplante pulmonar:

- Antecedentes recientes de neoplasia. Un periodo libre de enfermedad de 5 años se considera adecuado en los casos de patología maligna hematológica, mamaria, renal, neoplasia de vejiga, sarcomas o melanomas. En el caso de neoplasia localizada en la piel, exceptuando el melanoma, tratada apropiadamente, un periodo libre de enfermedad de 2 años sería adecuado.

- Disfunción de un órgano mayor, como el corazón, riñón o hígado, siempre que no se puede realizar un trasplante combinado.

- Enfermedad arterioesclerótica que provoque isquemia o disfunción orgánica y/o arteriopatía coronaria no revascularizable.

- Inestabilidad médica aguda.

- Diátesis hemorrágica no corregible.

- Infección crónica virulenta y/o resistente no controlada pretrasplante.

- Evidencia de infección activa por Mycobacterium Tuberculosis.

- Deformidad torácica o espinal que condicione un trastorno restrictivo respiratorio severo.

- Obesidad con índice de masa corporal (IMC) > 35 kg/m².

- Antecedentes o falta de adherencia actual al tratamiento médico que suponga un riesgo de no realizar tratamiento posttrasplante correctamente.

- Alteraciones psiquiátricas que provoquen una incapacidad de colaboración con el equipo sanitario.

- Ausencia de soporte social.

- Estado funcional limitado poco recuperable con rehabilitación.

- Abuso o dependencia a sustancias tóxicas en los últimos 6 meses.

3.2 CONTRAINDICACIONES RELATIVAS⁽¹⁹⁾

Se consideran contraindicaciones relativas:

- Edad > 65 años siempre que se acompañe de otra contraindicación relativa y/o una reserva fisiología baja.

- IMC 30-34,9 kg/m², particularmente si se trata de obesidad troncular.

- Malnutrición progresiva o severa.

- Osteoporosis severa sintomática.

- Resección pulmonar previa.

- Ventilación mecánica y/o soporte vital extracorpóreo. Aún así, algunos candidatos sin disfunción crónica o aguda de otros órganos pudieran ser trasplantados satisfactoriamente.

- Colonización o infección por bacterias, hongos y algunos tipos de micobacterias, virulentos y/o multirresistentes.

- En pacientes con hepatitis virus B y/o C, el trasplante pulmonar puede ser considerado si no presentan signos clínicos, radiológicos y biomecánicos de cirrosis hepática o hipertensión portal y estén estables con una terapia antivírica apropiada. En estos casos el trasplante se debe realizar en centros con unidades hepáticas con experiencia.

- Los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) pueden ser candidatos a trasplante pulmonar si tienen la enfermedad controlada, con ARN-VIH indetectable y bajo tratamiento con la triple terapia antivírica. El trasplante pulmonar en este grupo de pacientes se debe llevar a cabo en centros con experiencia en el manejo de estos casos.

- Infección por *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia gladioli* y *Mycobacterium abscessus* multirresistente, si la infección no se trata preoperatoriamente y no se prevee que se pueda controlar postoperatoriamente. En el caso que se decida trasplantar se debe realizar en centros experimentados en estas infecciones y el paciente debe ser consciente del riesgo aumentado de recidiva tras el trasplante.

- Enfermedad arterioesclerótica que ponga en riesgo de fallo orgánico tras el trasplante pulmonar.

- Otras condiciones médicas que no condicionen fallos orgánicos, como la diabetes mellitus, la hipertensión arterial sistémica, la epilepsia, la obstrucción venosa central, úlcera péptica o reflujo gastroesofágico debieran ser previamente tratadas.

4 SELECCIÓN DONANTE

Desde el inicio del trasplante pulmonar en la primera mitad de los años 80 los criterios de aceptación del donante se han ido flexibilizando.

4.1 CRITERIOS CLÁSICOS

En 1987 se publicó el primer documento sobre las características del donante cardiopulmonar por el grupo de Stanford ⁽²⁴⁾ basado en 40 trasplantes cardiopulmonares. En 1988 el Dr. Cooper et. al ⁽²⁵⁾ especificaron las características que creían que debía reunir el donante pulmonar. Varios grupos publicaron posteriormente su experiencia y las características que consideraban ideales.

Inicialmente los criterios de aceptación eran ⁽²⁶⁻²⁷⁾:

- Edad < 50 años.
- Compatibilidad ABO.
- Radiografía de tórax sin alteraciones
- Historial:
 - Tabaquismo < 20 paquetes año.
 - No traumatismo torácico.
 - No aspiración o sepsis.

- Gramm y cultivos negativos si hay antecedentes de ventilación prolongada.
- No cirugía torácica previa.
- Relación de presión arterial de oxígeno con la fracción de oxígeno inspirada (PaFi) > 300 mmHg. Esta relación debe ser con FiO₂ 1 y PEEP 5 cm H₂O.
- Tamaño adecuado para el receptor.
- Oxigenación no deteriorada al final de la extracción pulmonar.
- Fibrobroncoscopia sin signos de aspiración o masas.
- Palpación parenquimatosas satisfactoria.
- No adherencias pleurales o masas.
- No traumatismos.

4.2 DONANTES CON CRITERIOS EXTENDIDOS

Ya en 1993, al aumentar el número de candidatos a trasplante sin incrementarse el número de donantes, el grupo de la Universidad de Washington empezó a considerar la necesidad de ampliar los criterios de selección⁽²⁷⁾. En esta época entre el 5% y el 10% de los donantes multiorgánicos lo eran de pulmón. Empezaron a considerar que los donantes mayores de 55 años, con antecedente tabaquismo de más de 20 paquetes/año, con traumatismo torácico o secreciones purulentos seguían siendo aptos para el trasplante.

En 1995 el equipo del Dr. Sundaresan et. al⁽²⁸⁾ demostró la viabilidad del trasplante pulmonar con el uso de 42 donantes marginales. En 1997 el Dr. Frost volvió a resaltar la viabilidad de los donantes con criterios marginales para el trasplante pulmonar⁽²⁹⁾.

En el 2003 la ISHLT⁽³⁰⁾ publicó un consenso en el que revisaba los criterios como la edad del donante, el género, la causa de muerte, el tiempo de ventilación mecánica, los niveles de PaO₂, los hallazgos

radiológicos, el gram del esputo, la incompatibilidad ABO, el tamaño del injerto, el tiempo de isquemia del injerto y otras comorbilidades del donantes como la historia de tabaquismo, el asma o el cáncer. Concluyeron:

- Edad: El uso de donantes de hasta 60 años puede ser contemplada siempre que no se asocie a otro factor de adverso, como el tiempo de isquemia prolongada, y que sea trasplantado a un receptor también añoso.

- Pa/FiO: No encontraron datos suficientes para elaborar el riesgo / beneficio del uso de donantes con gases < 300 mmHg con FiO₂ 1 y PEEP 5.

- Hallazgos radiológicos: no encontraron evidencias firmes para proporcionar recomendaciones con la utilización de donantes con alteraciones en la radiografía de tórax.

- Colonización e infección bacteriana: El resultado positivo en el gram del aspirado traqueal no excluye de la donación pulmonar, así como la presencia de secreciones purulentas.

- Tiempo de isquemia: El límite de 4 – 6h de tiempo de isquemia podría resultar demasiado restrictivo, pudiéndose ampliar con unas estrategias de conservación adecuadas y sin asociarse a donantes mayores.

- Tamaño del injerto: la discordancia de tamaños entre el pulmón del receptor y el injerto puede ser importante para el resultado del trasplante. La reducción de volumen del injerto puede ser considerada para pulmones grandes sin afectar al postoperatorio inmediato ni a la supervivencia.

- Antecedentes de tabaquismo: El uso de donantes con historia de tabaquismo de > 20 paquetes / año no provoca resultados adversos a corto o largo plazo.

- Antecedentes neoplásicos: el riesgo potencial de transmisión del donante al receptor depende de la histología, estado del tumor y del tiempo libre de enfermedad.

- Aceptable:
 - Carcinoma basocelular o escamoso cutáneo.
 - Carcinoma in situ como el de cérvix.
 - Tumores primarios del sistema nervioso central:

Excepto:

- Histología de alto grado
 - Glioblastoma o meduloblastoma
 - Craniotomías previas
 - Shunts ventriculares
 - Tumores irradiados
 - Enfermedad actual o con un gran intervalo de tiempo desde el tratamiento primario.
- No aceptables:
 - Neoplasia renal
 - Neoplasia pulmonar
 - Melanoma
 - Coriocarcinoma
 - Neoplasia de mama
 - Neoplasia de colon.

- Incompatibilidades ABO: No hay evidencia que demuestre alteraciones por el uso de donantes con ABO no idéntico al del receptor.

- Donantes asmáticos: El uso de injertos procedentes de donantes asmáticos puede provocar pobres resultados a corto y largo plazo.

- Ventilación mecánica prolongada: No hay evidencias de que la ventilación mecánica prolongada influya en los resultados del trasplante pulmonar.

- Causa de la muerte: No existen evidencias suficientes para afirmar que la causa de muerte del donante afecte a los resultados del trasplante pulmonar.

- Género: el género del donante no afecta a los resultados a largo plazo.

Después del 2003 han sido múltiples los estudios publicados sobre la viabilidad de los pulmones de donantes con criterios extendidos ⁽³¹⁻⁵⁹⁾, sobretodo en cuanto la edad, el antecedente de tabaquismo y la diferencia de tamaño.

- Edad: Una revisión retrospectiva de la Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) mostró que los pulmones provenientes de donantes menores de 18 años o mayores de 64 se asociaban a una mayor tasa de fallo del injerto durante el primer año, sin asociarse a un incremento de la disfunción primaria del injerto (DPI)⁽⁶⁰⁾. Otra revisión retrospectiva de la base de datos del United Network of Organ Sharing (UNOS) entre el 2000 y el 2010 confirmó un incremento de la mortalidad al año y a los 3 años en los trasplantes pulmonares de donantes mayores de 65 años sin incrementar el síndrome de bronquiolitis obliterante (BOS)⁽³³⁾.

- Tabaquismo: son varios los artículos en los que se aprecia una peor supervivencia a corto plazo sin afectar la supervivencia a largo plazo en los pacientes trasplantados pulmonares con donantes fumadores de más de 20 paquetes/año^(61,62). Un estudio retrospectivo con datos de la UNOS con 766 donantes fumadores de más de 20 paquetes/año revela que no hay una mayor incidencia de BOS y la supervivencia a medio plazo es similar que los receptores de pulmones de donantes no fumadores⁽⁶³⁾. Aún así, se ha observado un aumento del riesgo de DPI grado 3 en pacientes trasplantados con pulmones de donantes muy fumadores⁽⁶⁴⁾. Si bien, la supervivencia de los pacientes trasplantados con donantes fumadores es mayor que la de los pacientes en lista de espera⁽³⁴⁾.

- Diferencia de tamaño: Una metaanálisis publicado por el Dr. Barnard et. al⁽⁶⁵⁾ en 2013 recomienda usar como referencia la capacidad pulmonar total (TLC), la patología del receptor y la altura como factores para elegir donante y receptor en función del tamaño. Recomienda para pacientes con EPOC usar donantes con una TLC entre el 67%- 100% de la TLC del receptor. Para pacientes con hipertensión pulmonar y fibrosis quísticas recomienda usar donantes con el 120% de la TLC del receptor. En pacientes con fibrosis pulmonar y patologías restrictivas recomienda

usar donantes con el 20% de la TLC del donante. En varios estudios se ha observado que el uso de pulmones de tamaño inferior a los del receptor aumenta el riesgo de DPI y disminuye la supervivencia^(36-37,40-41,50,66)

5 TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR

El tratamiento inmunosupresor tiene como objetivo reducir los mecanismos inmunológicos y así evitar el rechazo, tanto agudo como crónico, y tratarlo una vez instaurado.

Podemos diferenciar cinco grupos básicos de inmunosupresores administrados en el trasplante de órgano sólido:

- Corticoesteroide.
- Anticalcineurínicos: ciclosporina y Tacrolimus
- Antimitóticos: Azatioprina (AZA) y micofenolato mofetilo (MMF)
- Inmunomoduladores: anticuerpos policlonales como la globulina antitimocítica (ATG) o el OKT3, o anticuerpos monoclonales como el basiliximab.
 - Inhibidores de mTOR: La mTOR (mammalian Target of Rapamycin) es una enzima que participa en la regulación del inicio de la transcripción del ARNm. Está implicada en el estímulo de crecimiento y la progresión del ciclo celular.
 - Sirolimus y everolimus.
 - Terapia antihumoral: inmunoglobulinas intravenosas, rituximab o el bortezomib.

Los regímenes más utilizados actualmente en el trasplante pulmonar están basados en la triple terapia, en la combinación de un corticoesteroide, un anticalcineurínico y un antimitótico a la que se le puede añadir un inmunomodulador como inductor. La ventaja de aplicar una combinación es la posibilidad de actuar a diferentes niveles, siendo el

tratamiento más eficaz, y permitiendo disminuir las dosis de inmunosupresores y su iatrogenia. El régimen más utilizado actualmente en el trasplante es la combinación de corticoides, tacrólimus y MMF o ácido micofenólico tanto al año como a los 5 años del trasplante.

El uso de la inducción en el trasplante pulmonar es un punto controvertido. Los programas que recurren a la inducción ha disminuido un 9% en un año, ha pasado de ser del 60% en el 2011⁽⁶⁷⁾ al 51% en el 2012.

5.1 CORTICOESTEROIDES

Los corticoesteroides se utilizan de rutina en los regímenes inmunosupresores del trasplante pulmonar. Son agentes anti-inflamatorios inespecíficos.

Inhiben la producción de citoquinas por las células T y los macrófagos. Este efecto se produce en dos puntos, por la inhibición de la activación del factor nuclear κ B y por la unión a la región promotora de transcripción de citoquinas. Esto bloquea la activación y proliferación de linfocitos, disminuye la producción de citoquinas y promueve la lisis de los linfocitos T inmaduros⁽⁶⁸⁾.

Los corticoides provocan abundantes efectos secundarios como la hipertensión arterial, intolerancia a la glucosa, dislipemia, osteoporosis o síndrome cushingoide entre otros. Debido a esto se intentó su retirada en trasplantes renales estables manteniendo la inmunosupresión con ciclosporina y azatioprina, pero se observó un aumento del riesgo de rechazo agudo durante el primer año.

Gracias a la introducción de nuevos inmunosupresores como el tacrolimus o el MMF se ha podido disminuir la dosis de corticoides a largo plazo, sin poder retirarlos⁽⁶⁸⁾.

5.2 ANTAGONISTAS DE LA CALCINEURINA

5.2.1 CICLOSPORINA

La ciclosporina es un polipéptido cíclico aislado a partir del hongo *Tolypocladium inflatum* en 1970⁽⁶⁸⁾.

La ciclosporina es un péptido de acción intracelular. Se une a la ciclofilina, una proteína citoplasmática del grupo de las inmunofilinas. El complejo ciclosporina-ciclofilina inhibe la calcineurina. La calcineurina interviene en la regulación de la transcripción de la IL-2 y otras citoquinas como la IL-4, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) o el interferón gamma (INF- γ). Al inhibir a la calcineurina inhibe la producción de IL-2 y con ello la proliferación de linfocitos T.

La ciclosporina es un fármaco de absorción variable y rango terapéutico estrecho, por lo que es aconsejable monitorizar sus niveles plasmáticos por lo menos tres veces por semana. Tiene metabolismo hepático por la vía del citocromo p-450, así que su concentración plasmática se puede ver alterada por interacción con otros fármacos. Los fármacos que aumentan la concentración de ciclosporina son la cimetidina, la claritromicina, el cotrimoxazol, las hormonas sexuales, la metoclopramida, el verapamilo o el diltiazem. Los fármacos que disminuyen su concentración plasmática son la carbamacepina, el fenobarbital, la fenitoína o la rifabutina⁽⁶⁹⁾.

Los efectos secundarios relacionados con la ciclosporina son la hipertensión arterial, la dislipemia, la nefrotoxicidad, la hepatotoxicidad, el hirsutismo y la hiperplasia gingival.

5.2.2 TACROLIMUS

El tacrolimus es un metabolito derivado del actinomiceto *Streptomyces tsukubaensis*. Fue descubierto en 1984 por la empresa farmacéutica Fujisawa Pharmaceuticals, de la prefectura de Tsukuba en 1984⁽⁷⁰⁾. Intracelularmente se une a la proteína FKBP del grupo de las inmunofilinas, inhibiendo a la calcineurina. Bloquea la producción de IL-2, entre otras, evitando la activación y proliferación de los linfocitos T y B.

Los efectos adversos del tacrolimus son la diabetes, la hipertensión arterial, la dislipemia, la nefrotoxicidad, la neurotoxicidad (cefalea, temblor, insomnio), erupciones pruriginosas, la alopecia, la hipercalcemia, la hipomagnesemia y alteraciones gastrointestinales.

5.3 ANTIMITÓTICOS

5.3.1 AZATIOPRINA

La AZA es un inmunosupresor utilizado desde 1960⁽⁶⁸⁾. Es un análogo de las purinas que inhibe la síntesis de ADN y su función, por lo que impide la proliferación de todas las células que se encuentran en crecimiento. Inhibe la proliferación de linfocitos B y sobretodo de los linfocitos T que son más sensibles. Los efectos adversos por el uso de AZA se derivan del bloqueo sobre las células en proliferación, la mielodepresión, la hepatitis, la ictericia colestásica y la pancreatitis.

5.3.2 MICOFENOLATO MOFETILO Y SÓDICO

El MMF da lugar al ácido micofenólico. El ácido micofenólico inhibe la enzima inosina monofosfato deshidrogenasa, lo que provoca una

disminución del GMP. La disminución de GMP produce un aumento del AMP, este aumento provoca una inhibición de la síntesis de ADN de novo. El ácido micofenólico inhibe la síntesis de ADN por lo que es más selectivo el efecto antiproliferativo y los efectos secundarios son menores⁽⁶⁸⁾

En varios estudios multicéntricos se comparó el uso de MMF con AZA o placebo en pacientes trasplantados renales a los que se les administraba ciclosporina y corticoides. Estos estudios demostraron que el uso de MMF se asociaba con una menor incidencia de rechazo agudo (disminución del 50%) durante el primer año⁽⁷¹⁾, y requerimientos menores de corticoides y tratamiento con anticuerpos antilinfocíticos para tratar el rechazo⁽⁷²⁾. En otro estudio internacional con 315 pacientes la supervivencia al año era mejor con el micofenolato(88% frente al 79%) pero no había diferencias en el rechazo agudo ni en el crónico⁽⁷³⁾.

Los efectos adversos son alteraciones gastrointestinales como dolor abdominal o diarreas y leucopenia. Existe otra formulación, el micofenolato sódico con cubierta entérica, que aporta una menor incidencia de efectos secundarios gastrointestinales y una menor interacción con los inhibidores de la bomba de protones⁽⁷⁴⁾.

5.4 INMUNOMODULADORES

5.4.1 ANTICUERPOS POLICLONALES

Los anticuerpos policlonales son moléculas diseñadas para la inhibición de los linfocitos B y T.

La ATG y la globulina antilinfocítica (ALG) son combinaciones de anticuerpos dirigidos contra los linfocitos B y T. No son específicos, sino

que producen una inactivación de todos los linfocitos y una depleción de ellos por lisis.

La ATG es el segundo agente inductor más utilizado, cerca del 20% de los centros lo administran. ATG es un anticuerpo policlonal proveniente del conejo (rATG, o Timoglobulina®) o del caballo (ATG equina o ATGAM®). Contiene anticuerpos contra los timocitos humanos, causando depleción de células T⁽⁷⁵⁾.

En un estudio unicéntrico de 157 pacientes adultos en los que se comparaba la eficacia del basiliximab frente a la ATG como inductor en el trasplante pulmonar, observó que los pacientes inducidos con ATG tenían un menor número de rechazo agudo en el primer año postrasplante, y una menor tasa de rechazo crónico, si bien la diferencia no era estadísticamente significativa⁽⁷⁶⁾.

Los efectos adversos de los anticuerpos policlonales son la leucopenia, la fiebre, artralgias, la enfermedad del suero y la trombocitopenia.

5.4.2 ANTICUERPOS MONOCLONALES

- Basiliximab: es un anticuerpo monoclonal quimérico (75% humano, 25% de ratón). Se une a la molécula CD25, la subunidad α del receptor de la IL-2, bloqueando su acción e impidiendo la proliferación de los linfocitos T activados. Ha demostrado su eficacia en la disminución de la frecuencia y la severidad del rechazo agudo, sobre todo cuando se utiliza como inducción previo al implante⁽⁷⁵⁻⁷⁸⁾. No cuenta con efectos adversos secundarios al medicamento, sino los propios de la inmunosupresión.

- Alemtuzumab: es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-CD52. La molécula CD52 se encuentra en los linfocitos T y B, en las células natural-killer, en los monocitos y en los macrófagos. Una vez

unida al CD52 causa la lisis celular y una depleción significativa y prolongada de células B y T. La población de células B se recupera a los 3-6 meses y las de células T al año⁽⁷⁵⁾. En un estudio retrospectivo con 89 pacientes en el que se comparaba el uso de Alembutuzumab con el Basiliximab se observó una menor incidencia de rechazo agudo A2 o mayor en biopsias pulmonares sin aumentar significativamente las complicaciones infecciosas⁽⁷⁹⁾.

5.5 INHIBIDORES DE LA mTOR

5.5.1 SIROLIMUS

El sirolimus es un producto natural del actinomiceto (*Streptomyces hygroscopicus*) y tiene una estructura similar al Tacrolimus.

Se une a la inmunofilina FKBP12 en el citoplasma del linfocito y con ella inhibe la síntesis de proteínas y la proliferación celular a través de la mTOR. Paraliza el ciclo celular en la fase G1 y bloquea la proliferación de las células T, B y la producción de inmunoglobulinas⁽⁷⁵⁾.

Los efectos secundarios son la leucopenia, la trombocitopenia, la hipertrigliceridemia, la diarrea, el acné, las úlceras orales, la neumonía intersticial y problemas de cicatrización que podrían afectar a la sutura bronquial⁽⁷⁵⁾.

5.5.2 EVEROLIMUS

El everolimus tiene una estructura y acción similar al sirolimus. Inhibe los linfocitos, los fibroblastos y las células de músculo liso a través del bloqueo de mTOR⁽⁷⁵⁾. El everolimus es un fármaco útil para mejorar la

función renal disminuyendo la dosis de los anticalcineurínicos sin aumentar el riesgo de rechazo agudo⁽⁸⁰⁾.

Tiene unos efectos adversos similares al sirolimus.

5.6 TERAPIA HUMORAL

El papel del rechazo humoral en los trasplantes de órganos sólidos ha sido más evidente en los últimos años. Los mecanismos por los que los anticuerpos, que suelen ser donante específico (DSA), dependientes o independientes del complemento, provocan daño en el injerto no están completamente descritos⁽⁸¹⁾.

El uso de inmunoglobulina intravenosa es uno de los tratamientos más comunes con o sin plasmaféresis, tanto peritrasplante como después del desarrollo de DSA postrasplante.

La combinación de inmunoglobulina intravenosa y Rituximab, un anticuerpo monoclonal antiCD20, aumentaba la supervivencia y el tiempo libre de BOS en pacientes con DSA que eliminaban su titulación tras el tratamiento⁽⁸²⁾.

El bortezomib, un inhibidor del proteosoma 26S que lidera la apoptosis celular, ha sido administrado en casos de rechazo humoral resistente al tratamiento con buenos resultados⁽⁸³⁾.

6 DISFUNCIÓN PRIMARIA DEL INJERTO

6.1 DEFINICIÓN

La DPI es la principal causa de mortalidad en los 30 primeros días post trasplante (24.1%). Durante el primer año es la segunda causa de mortalidad (16.6%), después de las infecciones no causadas por el CMV⁽¹⁶⁾. La incidencia de DPI varía en función de las series, oscila entre el 11% y el 57%⁽⁸⁴⁾.

La DPI se ha definido de varias maneras. Diversos estudios han utilizado como criterio diagnóstico variaciones de la clasificación del Síndrome Distres Respiratorio del Adulto (SDRA) y del Daño Agudo Pulmonar propuesta en 1994 por la American-European Consensus Conference (AECC)⁽⁸⁵⁾:

- Daño agudo
- Infiltrados pulmonares bilaterales en la radiografía de tórax compatibles con edema pulmonar.
- Ausencia de hipertensión auricular izquierda
- Oxigenación sistémica disminuida, medida con la Pa/Fi. Si:
 - Pa/Fi < 300: Daño Agudo Pulmonar
 - Pa/Fi < 200: SDRA

En 1998 Christie et al.⁽⁸⁶⁾ propusieron una definición de DPI basándose en un estudio retrospectivo de 100 pacientes:

- Presencia de infiltrados radiológicos difusos durante las primeras 72h postoperatorias.
- Pa/Fi < 200 durante las primeras 48h
- Ventilación mecánica durante los primeros 5 días directamente atribuible a la disfunción del injerto.
- Ausencia de otra causa identificable de disfunción del injerto.
- Si la muerte se produce dentro de los 6 días postoperatorios evidencia anatomopatológica de daño alveolar difuso.

En 1999 Khan et al.⁽⁸⁷⁾ publicaron una revisión de 99 trasplantes pulmonares donde describieron la incidencia y los factores predictivos de lo que llamaron respuesta pulmonar de reimplantación. En esta revisión la definieron como:

- Infiltrados pulmonares radiológicos durante las primeras 24h postoperatorias
- Necesidad de $FiO_2 > 0,3$ para mantener $PaO_2 > 65$ mmHg
- Presión de oclusión de la arteria pulmonar < 12 mmHg
- Ausencia de infección o rechazo.

En 2000 King et al.⁽⁸⁸⁾ publicaron una revisión de sus primeros 100 trasplantes pulmonares para determinar la incidencia de lo que llamaron daño de reperfusión. Lo definieron como la presencia durante las primeras 48h post trasplante de:

- Infiltrados radiológicos con un Score > 6 .
- $Pa/Fi < 200$ mmHg

En 2002 se publicó un estudio multicéntrico con 259 pacientes trasplantados pulmonares donde se analizaban los resultados de los 12 primeros años del trasplante pulmonar⁽⁸⁹⁾. Los criterios utilizados para definir la DPI fueron:

- Infiltrados radiológicos durante los primeros 3 días postrasplante.
- $Pa/Fi < 300$ mmHg
- Ausencia de infección, rechazo o atelectasia.

En 2003 Chatila et al.⁽⁹⁰⁾ evaluaron el tipo de disfunción respiratoria ocurrida en sus receptores pulmonares. Definieron el daño pulmonar por isquemia reperfusión en los pacientes que presentaban:

- Infiltrados radiológicos en la radiografía de tórax durante las primeras 48 horas post operatorias.
- Ausencia de infección o edema cardiogénico

- Ventilación mecánica más de 48h o necesidad de reintubación durante este periodo.

Dada la heterogeneidad de los criterios de DPI y la diversidad de términos utilizados para nombrarla, la ISHLT en 2005⁽⁹¹⁾ publicó un consenso en el que recogía los cambios propuestos en la conferencia de 2004. Definía este síndrome como DPI. Lo clasificaba en varios grados en función de:

- Gravedad:
 - Grado 0: Pa/Fi > 300 mmHg y ausencia de infiltrados radiológicos.
 - Grado 1: Pa/Fi >300 mmHg con la presencia de infiltrados radiológicos
 - Grado 2: Pa/Fi 200 – 300mmHg y presencia de infiltrados radiológicos.
 - Grado 3: Pa/Fi < 200 mmHg y presencia de infiltrados radiológicos.
- Tiempo de aparición: T-score
 - T-cero (T-0): se produce dentro de las primeras 6h post trasplante.
 - T-24h (T24): dentro de las primeras 24h post trasplante
 - T-48h (T48): dentro de las primeras 48h post trasplante
 - T-72h (T72): dentro de las primeras 72h post trasplante.

Consideraron que si un paciente presentaba infiltrados radiológicos y cánulas nasales o FiO₂<0,3 se consideraba grado 0 o 1; si precisaba oxigenación extracorpórea o ventilación mecánica con FiO₂ > 0.5 u óxido nítrico durante más de 48h post trasplante se clasificaba como DPI grado 3. En el caso que hubiera varias mediciones de PaO₂ se consideraría como válida la peor de ellas.

Definieron los criterios de exclusión de DPI como la presencia de:

- Rechazo hiperagudo

- Obstrucción de la anastomosis venosa
- Edema cardiogénico
- Neumonía: tanto viral como bacteriana.

En el 2013 Shah et al.⁽⁹²⁾ describieron dos fenotipos de DPI. Realizaron un estudio prospecto multicéntrico, en el que participaron 10 centros con programa de trasplante pulmonar de EEUU. Incluyeron un total de 1255 trasplantes pulmonares realizados entre Marzo de 2002 y Diciembre 2010. El 29% presentó DPI. Dividieron estos 361 pacientes en tres categorías:

- Clase 1: pacientes que presentaban un fenotipo de DPI persistente, grado 3 en T0 y en T72. Eran el 56%
- Clase 2: pacientes que presentaban DPI resuelta en T48. Eran el 7%
- Clase 3: Pacientes con DPI grado 3 en T0 pero con grado 1 o 2 en T48. Eran el 39%

Los pacientes clase 1 presentaban una mayor frecuencia de uso de bypass cardiovascular (CPB) (61% vs 40% los de clase 2 y 46% los de clase 3), un mayor número de transfusión de hemoderivados (1142.3+/-1547 ml vs 694 ml+/- 983,1 los de clase 2 y 914+/-1255.5 ml los de clase 3) y mayor PAP antes del trasplante (34.5mmHg vs 29.7 mmHg los de clase 2 y 29mmHg los de clase 3). Los pacientes con fenotipo clase 1 tenían una mayor frecuencia de donantes con historia de tabaquismo de más de 20 paquetes-años (51% vs 24% los de clase 2 y 44% los de clase 3). Todas las diferencias fueron estadísticamente significativas.

Los pacientes clase 2 fueron a los que les infundieron un mayor volumen de cristaloides intraoperatorios (1550+/-2114 ml vs 1056+/-1593 ml), siendo la diferencia estadísticamente significativa. Fueron a la que menos hemoderivados se le había trasfundido y los que presentaban una menor incidencia de donantes con hábito tabáquico.

Los pacientes clase 3 eran un intermedio entre los pacientes fenotipo clase 1 y clase 2. Presentaban más transfusión de hemoderivados que los de la clase 2 pero menos que los de la clase 1; así como más proporción de donantes con historia de tabaquismo de más de 20 paquetes –año que la clase 2 pero menos que la clase 3.

Evaluaron la relación entre cada fenotipo y la mortalidad a los 30 y 90 días. Los pacientes de clase 1 presentaban más riesgo de muerte a los 30 días con una hazard ratio (HR) de 2.39, y a los 90 días con una HR de 3.69.

Subdividieron a los pacientes de clase 3 en dos grupos, los de clase 3a, que resultaron ser más similares a los de la clase 2 que a los de la clase 1, y los de clase 3b, que eran más parecidos a los de clase 1 que a los de clase 2.

Concluyeron que hay dos tipos de fenotipo dentro de la DPI los de clase 1 y clase 3b, con una mayor gravedad y mortalidad a los 30 y 90 días; y los de clase 2 y clase 3a, con DPI más leve y mejor pronóstico a corto plazo.

6.2 FISIOPATOLOGÍA

Diversos estudios se han encaminado a identificar los mecanismos involucrados en el desarrollo de la DPI. El proceso exacto que ocurre entre la muerte encefálica del donante hasta las primeras horas tras la reperusión del injerto es complejo y no completamente conocido.

El daño pulmonar se inicia de forma subclínica en el momento de la muerte encefálica como resultado de una respuesta inflamatoria sistémica. La isquemia a la que es sometido el órgano y su posterior reperusión juegan un papel principal en la DPI. El daño de reperusión se

puede dividir en dos fases; una primera dependiente de factores del donante y una segunda fase más tardía relacionadas con el receptor⁽⁹³⁾.

6.2.1 DAÑO ENDOTELIAL Y EPITELIAL

Dos barreras diferenciadas forman la barrera alveolocapilar, el endotelio microvascular y el epitelio alveolar.

El epitelio alveolar normal está conformado por dos tipos celulares diferentes:

- Células planas tipo I: corresponden al 90% de la superficie alveolar y son fácilmente dañables.
- Células cuboidales tipo II: Representan el 10% de la superficie alveolar y son más resistentes al daño.

La función de las células alveolares epiteliales es la de producir surfactante, el transporte iónico y la proliferación y diferenciación a células tipo I. En condiciones normales la barrera epitelial es mucho más permeable que la endotelial⁽⁹⁴⁾.

La isquemia del injerto provoca una inhibición de la bomba de Na⁺-K⁺ ATPasa endotelial. Esta inhibición provoca una extracción de K⁺ e incrementa la actividad de la NADPH oxidasa aumentando los radicales libres de oxígeno. El resultado es la activación de la caspasa 1, la que induce la proIL1 β y la proIL18, quienes activan la IL 6. La inhibición de la bomba de Na⁺-K⁺-ATPasa incrementa el Na⁺ intracelular provocando un edema celular

El aumento del Na⁺ activa los canales de Na⁺-Ca⁺⁺, extrayendo Na⁺ e introduciendo Ca⁺⁺, lo que induce a los canales de Ca⁺⁺-K⁺, produciendo un aumento de la entrada de K⁺ intracelular y una despolarización de la célula⁽⁹⁵⁾. Este fenómeno incrementa el efecto

dañino de los radicales libres mitocondriales y la liberación de Fe^{++} ⁽⁹⁶⁾. El Fe^{++} liberado provoca la agregación plaquetaria por la formación de radicales hidroxil (OH) y gracias a la proteína quinasa C (PKC)⁽⁹⁷⁾.

La pérdida de la integridad de la barrera epitelial en el daño agudo pulmonar tiene varias consecuencias, contribuye al edema alveolar (98), rompe el transporte de fluidos normal impidiendo la eliminación del edema alveolar⁽⁹⁹⁻¹⁰⁰⁾, provoca daño en las células tipo II reduciendo la producción y el recambio de surfactante⁽¹⁰¹⁻¹⁰³⁾. Esto lleva a un edema alveolar rico en proteínas como consecuencia del aumento de la permeabilidad de la barrera alveolo-capilar.

Se ha observado que la hipotermia en presencia de oxígeno podría provocar daño hipotérmico por radicales libres de oxígeno⁽¹⁰⁴⁾. Se ha demostrado en un modelo experimental animal que existe daño agudo pulmonar dependiente de la concentración de oxígeno en el flujo utilizado para ventilar los pulmones, dado que la hiperoxigenación induce al daño mitocondrial⁽¹⁰⁴⁻¹⁰⁵⁾.

6.2.2 SOBREENPRESIÓN DE MOLÉCULAS DE LA SUPERFICIE DE LA MEMBRANA

La migración de los neutrófilos desde la sangre a los tejidos se produce por los fenómenos de circulación, adherencia, activación y extravasación.

La circulación de los neutrófilos depende de la interacción entre las células endoteliales, mediante las moléculas P- y E-selectina, y los neutrófilos gracias a la L-selectina. La P-Selectina es una glicoproteína alojada en los cuerpos de Weibel-Palade de las células endoteliales y los gránulos α de las plaquetas. Cuando la célula es activada la P-Selectina rápidamente es expresada en la superficie celular⁽¹⁰⁶⁻¹⁰⁸⁾. La

adherencia y la activación ocurren cuando la integrina $\beta 1$ o $\beta 2$ de los neutrófilos se une, mediante la cadena CD18, a la molécula de adhesión intracelular (ICAM-1) o a la molécula de adhesión al endotelio vascular-1 de las células endoteliales de la membrana alveolocapilar o de las células del endotelio vascular. La extravasación a los tejidos depende de la ICAM-1 y de la interacción de la molécula plaquetar de adhesión endotelial-1 con las inmunoglobulinas^(93,109-114). Colombat et al⁽¹¹⁵⁾ compararon las biopsias de 18 pulmones trasplantados con 7 pulmones procedentes de lobectomías por neoplasias primarias pulmonares y con 2 lobectomías por traumatismos. Observaron un aumento de la expresión de I-CAM1 y de P-Selectina en los pulmones trasplantados, sin estar relacionado con un aumento de la mortalidad postrasplante ni un aumento de estancia hospitalaria.

Otro de los efectos de los neutrófilos es la formación de trampas extracelulares neutrofílicas (NET). Las NETs son elaboraciones extracelulares de DNA complejo con histonas y proteínas granulares neutrofílicas. Su función es la de destruir bacterias, hongos y contribuye a la defensa antivírica⁽¹¹⁶⁾. Las NETs están implicadas en un abundante número de enfermedades inflamatorias y autoinmunes como la vasculitis de pequeño vaso y el lupus eritematoso sistémico⁽¹¹⁷⁻¹¹⁸⁾. La interacción entre los neutrófilos y las plaquetas promueve la formación de NETs. Se ha observado un aumento de la presencia de NETs en BAL de pacientes afectados de DPI. La administración de DNasal provoca la ruptura de los NETs y la disminución del daño pulmonar en modelos experimentales⁽¹¹⁹⁾

6.2.3 FACTORES PROTROMBÓTICOS Y FIBRINOLÍTICOS

El factor tisular se ha visto que está sobreexpresado en las células endoteliales y en los macrófagos durante la hipoxia en modelos de trasplante hepático⁽¹²⁰⁾.

Pacientes con daño inflamatorio agudo pulmonar se caracterizan por:

- Incremento de la actividad procoagulante en la membrana de revestimiento alveolar, atribuible a la vía del factor tisular y el factor VII.

- Depresión de la actividad fibrinolítica:

- Disminución del activador tipo urokinasa del plasminógeno (u-PA)

- Incremento del inhibidor 1 del activador del plasminógeno (PAI-1) y de la α 2 antiplasmina (α 2-AP)⁽¹²¹⁾.

Bajo condiciones fisiológicas los macrófagos alveolares expresan y sintetizan factor tisular, factor VII y conforman el complejo activador de protrombina en su superficie⁽¹²²⁻¹²³⁾, aumentando su actividad como respuesta a estímulos inflamatorios⁽¹²⁴⁾. Las células alveolares epiteliales tipo II y los fibroblastos alveolares sintetizan factor tisular en condiciones basales, aumentando la producción en un ambiente proinflamatorio⁽¹²⁵⁻¹²⁷⁾. Günther et al⁽¹²¹⁾ observaron un aumento de factores proinflamatorios en el lavado broncoalveolar (BAL) de pacientes con SDRA como el fibrinopéptido A. Esto demuestra un aumento de la actividad protrombótica en el espacio alveolocapilar.

U-PA es el principal activador del plasminógeno de los macrófagos alveolares, sintetizado también por las células epiteliales tipo II y los fibroblastos pulmonares⁽¹²⁸⁻¹³⁰⁾. En condiciones proinflamatorias se produce una disminución de su síntesis, junto con un aumento de la expresión de la PAI-1 por parte de los macrófagos⁽¹²¹⁾.

La sobreexpresión de la vía del factor tisular en el espacio alveolar y la disminución de la fibrinólisis provocan un aumento de fibrina. La fibrina es un potente inhibidor de la función del surfactante al incorporar componentes hidrofóbicos⁽¹³¹⁻¹³³⁾.

6.2.4 LIBERACIÓN DE MEDIADORES PROINFLAMATORIOS

Estudios experimentales y clínicos han demostrado que la reperfusión de un órgano isquémico induce una rápida liberación de citocinas, como la IL-2, el TNF α y el INF- γ ⁽¹³⁴⁾. Las citocinas tienen un papel fundamental en la modulación inflamatoria y en la infiltración de los tejidos dañados.

La IL-8 es un potente factor quimiotáctico neutrofílico, que promueve la adhesión neutrofílica, su migración y su degranulación^(135–137). La liberación de IL-8 después de la reperfusión podría iniciar el reclutamiento neutrofílico y el daño pulmonar secundario⁽¹³⁸⁾. La importancia de la IL-8 se ha demostrado en enfermedades inflamatorias pulmonares^(139–141), como el SDRA. Sekido et al⁽¹⁴²⁾ observaron que existía un aumento de IL-8 en los pulmones trasplantados de conejo 3h después de la reperfusión, y que la administración de anticuerpos anti-IL-8 al inicio del periodo de reperfusión reducía de forma significativa la infiltración por neutrófilos, la exudación descamativa de la luz alveolar y la destrucción de la arquitectura alveolar.

La IL-1 β está relacionada con varias vías asociadas a la DPI⁽¹⁴³⁾. Se ha demostrado que es un factor presente en otros tipos de daño agudo pulmonar^(144–148). La señal de activación de la IL-1, mediante la activación de la caspasa-1⁽¹⁴⁸⁾, puede representar una amplificación de la respuesta inmune después de la reperfusión⁽¹⁴³⁾.

La IL-6, liberada por los macrófagos alveolares tras la adhesión neutrofílica al endotelio capilar, contribuye a la activación neutrofílica así como a la producción de matriz extracelular por los fibroblastos⁽⁹⁴⁾.

El eje IL-17/IL-23, tal y como demostró Yoshida et al.⁽¹⁴⁹⁾ participa de la reacción inflamatoria que se produce en la DPI al encontrar células T de memoria dependientes de IL-7/IL-23 en el BAL de pacientes con DPI.

Somers et al⁽⁸⁴⁾ observaron que dos variantes genéticas de la IL-17 predisponían a la DPI.

La IL-10, una citocina antiinflamatoria liberada por los macrófagos alveolares (94), presenta niveles más elevados en los pacientes con DPI⁽¹³⁸⁾. Durante la DPI se produce una alteración en el balance entre citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias. Se ha observado que unos niveles basales disminuidos de IL-10, como los que presentan los donantes añosos, predisponen a la DPI^(93,138).

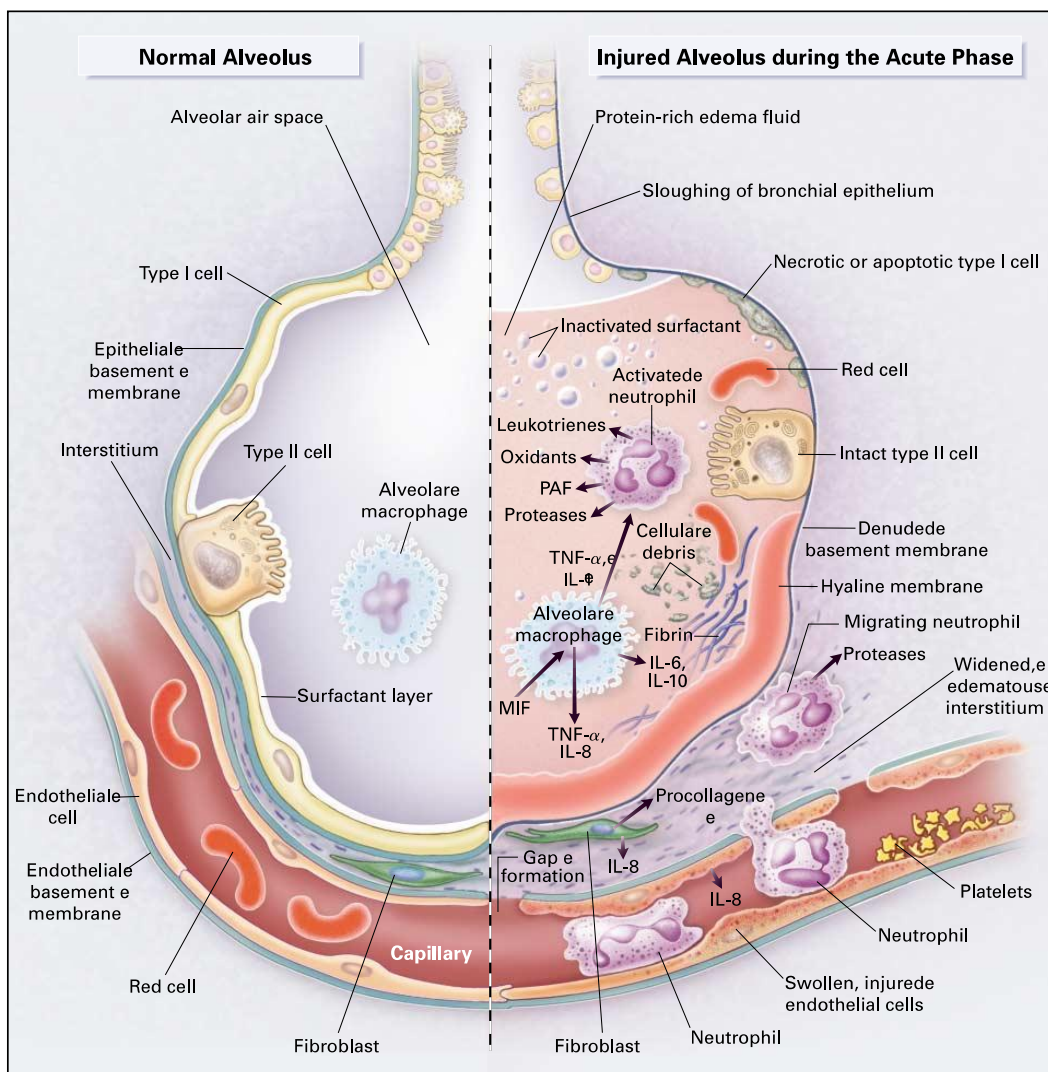


Figura 2. Daño alveolar durante la fase aguda⁽⁹⁴⁾

6.2.5 COMPLEMENTO

El estrés oxidativo asociado a la reperfusión de los tejidos activa el sistema del complemento, provocando una pérdida de la homeostasis vascular y un estado proinflamatorio⁽¹⁵⁰⁻¹⁵²⁾.

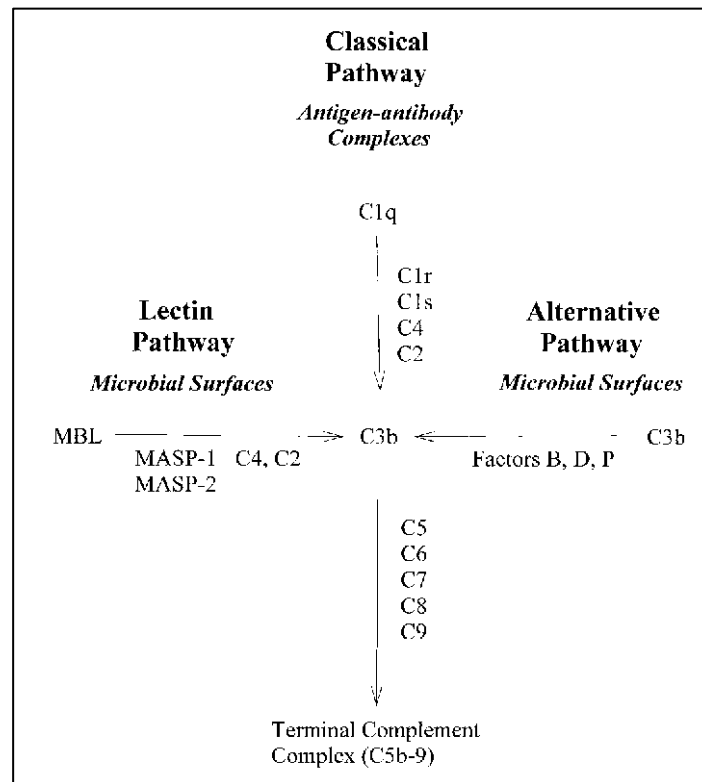


Figura 3. Las tres vías de activación del complemento⁽¹⁵³⁾

La activación del complemento provoca la liberación de C3a, C5a, iC3b y C5b-9. El complemento provoca:

- Amplificación de la respuesta inflamatoria por la producción de proteína inflamatoria de los macrófagos 2 (MIP-2), citocina inductora de quimiotáctico neutrofílico (CINC), TNF, IL-1 e IL-6 entre otras⁽¹⁵⁴⁾
- Activación del factor endotelial NF- κ B que aumenta la adhesión leucocitaria, lo que influencia en la aparición de VCAM, ICAM y P-selectina⁽¹⁵³⁾

6.3 FACTORES DE RIESGO

La DPI es el resultado final de una serie de factores que provocan daño agudo pulmonar antes de la declaración de muerte encefálica, durante el proceso del trasplante, así como del receptor después de la reperfusión.

Varios factores de riesgo se han asociado a la DPI. Los podemos clasificar en tres grupos:

- Relacionados con el donante.
- Relacionados con el receptor
- Relacionados con el perioperatorio.

6.3.1 FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON EL DONANTE

El impacto de los factores relacionados con el donante aparecen normalmente dentro de las primeras 24h tras la reperfusión. Podemos diferenciar dos tipos de factores de riesgo, los inherentes a las características del donante y los adquiridos tras la muerte o después (64,155–159)

6.3.1.1 FACTORES DE RIESGO INHERENTES AL DONANTE.

6.3.1.1.1 EDAD

Tradicionalmente se ha considerado que el donante ideal era menor de 55 años. Debido al aumento de las listas de espera y a la estabilidad de órganos disponibles se han ampliado los criterios de selección, siendo la edad uno de éstos.

En 2005 Pilcher et al.⁽¹⁶⁰⁾ realizaron un estudio de factores relacionados con la DPI. Se trata de un estudio retrospectivo unicéntrico de 128 trasplantes pulmonares entre 1999 y 2000. Mediante un modelo de regresión lineal múltiple observaron un aumento del riesgo de DPI con el aumento de la edad del donante, sin especificar el momento en el que el riesgo aumenta.

Baldwin et al.⁽¹⁵⁰⁾ en 2013 estudiaron retrospectivamente 8860 trasplantes pulmonares realizados en EEUU entre Mayo de 2005, momento en el que se inició el LAS en EEUU, y Junio del 2011. En los receptores trasplantados con pulmones de donante de entre 55 y 64 años encontraron un aumento del HR para fallo del injerto cuando se asociaba a un Lung Allocate Score (LAS) de del receptor mayor de 47,7 y en los receptores ventilados mecánicamente. En los trasplantados con pulmones de donantes mayores de 65 años encontraron que tenían el doble de riesgo de presentar fallo del injerto el primer año que los trasplantados con pulmones de donante menor de 55 años. Los receptores de pulmones de donantes menores de 18 años tenían un incremento del riesgo del 23% de presentar fallo del injerto durante el primer año en el modelo multivariado ajustado. Calcularon que la fracción de población que presentaba fallo del injerto atribuible a los donantes entre 55 y 64 años era del 0,7%, siendo del 1,1% si eran mayores de 65 años y del 2,1% si eran menores de 18 años.

Bittle et al.⁽³³⁾ en 2013 realizaron una revisión de 10666 pacientes trasplantados pulmonares entre 2000 y 2010 usando la UNOS. Clasificaron a los receptores en 4 grupos, en función de la edad del donante. No encontraron diferencias en la mortalidad postoperatoria entre los grupos de donantes con edad superior a 55 años y los grupos entre 18 y 54 años.

El uso de pulmones de donantes mayores de 60 años podrían favorecer la aparición de DPI por varios factores:

- una disminución de la elastancia y un aumento del tamaño alveolar, también llamado enfisema senil^(150–152).

- El incremento de la susceptibilidad al estrés oxidativo, la disminución de la capacidad autofágica y los cambios derivados de la edad en la matriz extracelular que favorece la fibrosis.^(161–164)

- En modelos animales se ha observado una disminución de la liberación de IL-10 en ratones mayores sometidos a un trauma o hemorragia^(165,166). De Perrot et al⁽¹³⁸⁾ observaron una disminución en la liberación de IL-10 en pulmones provenientes de donantes mayores después de la reperfusión.

- Los pulmones provenientes de donantes mayores han estado durante más tiempo expuestos a agentes ambientales como el tabaco, la polución o a la exposición ocupacional⁽¹⁵⁰⁾

Las razones por las que los pulmones provenientes de donantes pediátricos trasplantados a receptores adultos aumentan el riesgo de DPI no están claras:

- Las diferencias estructurales, en la presentación antigénica o en la composición en la matriz extracelular entre los pulmones pediátricos y los adultos⁽¹⁵⁰⁾.

- Los pulmones pediátricos podrían ser más susceptibles al daño por ventilación⁽¹⁶⁷⁾

6.3.1.1.2 SEXO

La falta de concordancia entre el género del donante y del receptor como factor de riesgo para la DPI es un dato controvertido. En el Nineteenth Official Report of the Registry of the ISHLT⁽¹⁶⁸⁾ la falta de concordancia del sexo era un factor de riesgo de mortalidad al primer año con una OR de 1,19 (95% CI, 1,03 – 1,07). Christie et al.⁽¹⁵⁹⁾ en 2003 observaron un incremento de la mortalidad en receptoras trasplantadas con donantes femeninos (23%) frente los receptores trasplantados con

donantes femeninos (20%), con una baja evidencia de que el desparejamiento fuera la causa. En 2006 Sato et al.⁽¹⁶⁹⁾ observaron que había un aumento de la mortalidad a los 90 días en los casos de donante femenina/receptor masculino (OR, 1.58; 95% CI, 1.22-2.04; $p < 0.001$) frente a donante femenina/receptor femenina (OR, 0.742; 95% CI, 0.61-0.90; $p = 0.004$) que incluso jugaba un papel protector.

Mangialardi et al.⁽¹⁷⁰⁾ en el estudio Ibuprofen in Sepsis Study Group encontraron que ser mujer era un factor de riesgo para el desarrollo de SDRA. En riñón e hígado se ha observado unos resultados peores postrasplante con el uso de donantes mujeres⁽¹⁷¹⁻¹⁷³⁾.

Estos resultados se pueden explicar por la diferencia en la respuesta inmunológica de la inmunidad innata⁽¹⁷⁴⁾, así como en el mayor nivel de anticuerpos anti-HLA en el momento del trasplante, debido a los embarazos previos⁽¹⁷⁵⁾.

6.3.1.1.3 RAZA

Existen estudios contradictorios sobre el efecto de la raza del donante sobre los resultados del trasplante.

Keck et al.⁽¹⁷⁶⁾ en 1999 encontraron asociación significativa en el estudio multivariante entre el uso de pulmones provenientes de donantes de raza afroamericana y el aumento de la mortalidad al año del trasplante. Ciciarelli et al.⁽¹⁷⁷⁾ revelaron una disminución de la supervivencia al año del trasplante renal en aquellos casos trasplantados con donantes afroamericanos, independientemente del cruce del antígeno leucocitario humano (HLA). Christie et al.⁽¹⁵⁹⁾ observaron que existía relación entre el uso de donantes afroamericanos y la aparición de DPI.

Kuntz et al.⁽¹⁷⁸⁾ en 2009 así como Diamond et al.⁽⁶⁴⁾ en 2013 no observaron que la raza del donante fuera un factor de riesgo para DPI.

Los mecanismos exactos por los que la raza del donante podría favorecer la DPI son desconocidos. Se cree que diferencias en el endotelio vascular, como la expresión de la enzima convertidora de la angiotensina, podrían predisponer a la DPI.^(179–184)

6.3.1.1.4 TABAQUISMO

El efecto del tabaquismo en el donante es un factor de riesgo para DPI controvertido.

Oto et al.⁽⁶¹⁾ observaron que un riesgo acumulado de más de 20 paquetes/año en el donante se asociaba a una peor PaFi, más días de ventilación mecánica y más días de estancia en UCI, sin afectar a la mortalidad a los 3 años y sin ser un factor de riesgo para BOS.

Christie et al.⁽¹⁵⁹⁾ en una revisión retrospectiva de 255 trasplantes pulmonares tanto uni como bipulmonares, no encontraron relación entre la historia de tabaquismo del donante y la DPI.

Whitson et al.⁽¹⁸⁵⁾ en una revisión de 402 trasplantes pulmonares consecutivos y Botha et al.⁽¹⁸⁶⁾ en una de 201, observaron que uno de los factores de riesgo para la DPI era el antecedente de tabaquismo de más de 10 cigarrillos/día los primeros, y de más de 20 cigarrillos/día los segundos.

Diamond et al.⁽⁶⁴⁾ en un estudio prospectivo multicéntrico con 1255 trasplantes pulmonares demostraron que el antecedente de tabaquismo en el donante era un factor de riesgo para DPI, sin tener en cuenta el riesgo acumulado. Si diferenciaban los donantes con un riesgo acumulado

de más de 20 paquetes/año, éstos no mostraban más DPI. Este hecho podría venir por la pequeña muestra.

Aún y el aumento del riesgo de DPI que presentan los receptores con donantes con antecedente de tabaquismo, Bonser et al.⁽³⁴⁾ demostraron que los pacientes trasplantados con donantes fumadores o exfumadores tenían una menor mortalidad una vez trasplantados que si se mantenían en lista y se rechazaban esos órganos.

Los mecanismos de la asociación entre el tabaquismo y la DPI no están claros. Parece que la exposición a los cigarrillos podría aumentar el daño oxidativo y la nicotina exacerbar el daño de reperusión⁽¹⁸⁷⁾.

Estudios en humanos y en modelos experimentales animales han demostrado que los fumadores activos tienen una disminución de los canales iónicos de la membrana endotelial alveolar, lo que favorece la aparición de edema alveolar⁽¹⁸⁸⁾. El tabaquismo provoca alteraciones en el endotelio y en la agregación plaquetar, ambos procesos relacionados con la DPI^(189,190). La exposición a cigarrillos incrementa la neutrofilia en la circulación pulmonar, disminuye la inmunidad celular y humoral, el aclaramiento mucociliar y altera el número y la función de los macrófagos alveolares⁽¹⁹¹⁾.

6.3.1.2 FACTORES DE RIESGO ADQUIRIDOS DEL DONANTE

6.3.1.2.1 CAUSA DE LA MUERTE

La muerte encefálica puede inducir una disrupción en la regulación homeostática, con alteraciones en la función endocrina y una intensa reacción inflamatoria que reduce la tolerancia del órgano a la isquemia fría (192,193).

Sommers et al.⁽¹⁹⁴⁾ tras el análisis de 27 pares de trasplantes unipulmonares procedentes del mismo donante comprobaron que la muerte traumática del donante era un factor de riesgo para la DPI.

Fisher et al.⁽¹⁹⁵⁾ realizaron un estudio prospectivo unicéntrico en el que compararon las concentraciones de neutrófilos en biopsias pulmonares y las concentraciones de IL-8 en BAL de pacientes diagnosticados de muerte encefálica de cualquier etiología con muestras de pacientes sanos no fumadores y con resecciones pulmonares por neoplasia pulmonar. Observaron que los pacientes en muerte encefálica presentaban un incremento de la neutrofilia y concentraciones de IL-8 y mRNA de IL-8 respecto a los otros dos grupos.

Kuntz et al.⁽¹⁵⁷⁾ en una revisión de 6984 trasplantes observaron que los pacientes trasplantados de donantes fallecidos por muerte encefálica por traumatismo presentaban una OR de 1,3 (IC 1,02-1,66; p=0,032) de presentar DPI.

Diamond et al.⁽⁶⁴⁾, a diferencia de los trabajos publicados con anterioridad, en su estudio prospectivo multicéntrico con 1255 pacientes no obtuvieron diferencias en la incidencia de DPI entre los pacientes trasplantados de donantes fallecidos por traumatismo craneoencefálico, infarto cerebral ni anoxia.

El pulmón es el primer órgano que se daña tras la instauración de la muerte encefálica⁽¹⁹⁶⁾. El daño cerebral es seguido inmediatamente de una “tormenta simpática”⁽²⁵⁾. Los niveles de noradrenalina y adrenalina en el plasma aumentan provocando hipertensión arterial extrema, taquicardia y arritmias cardíacas^(197,198). El periodo hipertensivo dura unos minutos. Posteriormente la presión arterial disminuye gradualmente hasta llegar a la hipotensión como resultado de la vasodilatación sistémica. Los niveles de catecolaminas disminuyen también, pero de forma más gradual^(197,199–201).

La muerte cerebral induce la activación de la respuesta inflamatoria e inmunológica. Los niveles séricos de citoquinas proinflamatorias después de la muerte encefálica se incrementan, así como una sobreexpresión en los órganos periféricos⁽³⁰⁾. El daño cerebral, así como la isquemia focal o global encefálica aumenta los niveles locales de IL-1 β y TNF- α ⁽²⁰²⁾, los niveles de IL-6 son mayores en el flujo de la vena yugular que en la circulación sistémica⁽²⁰³⁾ y se ha observado un aumento en la expresión de IL-1 β , IL-8 e IL-17 en las células mononucleares periféricas⁽²⁰⁴⁾

Debido al incremento de la demanda de trasplante pulmonar sin el aumento del número de donantes han surgido diferentes tácticas para ampliar el número de donantes viables para trasplante pulmonar. Una de estas técnicas es la donación a corazón parado, tanto controlado como no controlado.

Krutsinger et al.⁽²⁰⁵⁾ en una revisión sistemática y metaanálisis de 11 artículos de donantes a corazón parado controlados y no controlados publicados entre el 2010 y el 2012 no observaron que hubiera un aumento de la incidencia de la DPI en los pacientes trasplantados con donantes procedentes de parada cardíaca controlada. Observaron un aumento de DPI en los pacientes trasplantados con donantes en parada cardíaca no controlada⁽²⁰⁶⁾, provocada por el uso de la evaluación ex vivo⁽²⁰⁷⁻²⁰⁹⁾. Los pacientes trasplantados con donantes en parada cardíaca no controlada que no han precisado el uso de la evaluación ex vivo presentaron buenos resultados⁽²¹⁰⁻²¹²⁾.

6.3.1.2.2 INESTABILIDAD HEMODINÁMICA

En trasplante renal y hepático se ha observado que la inestabilidad hemodinámica con presiones arteriales bajas aumenta el riesgo de DPI⁽²¹³⁻²¹⁴⁾.

Tremblay et al.⁽²¹⁵⁾ en 1996 en un estudio experimental con 25 ratas observaron que la hipotensión seguida o no de 3 horas de isquemia caliente provocaba hemorragia y edema alveolar severo a los 10 minutos de la reperfusión. Concluyeron que un periodo de hipotensión previa a la muerte afecta severamente a la viabilidad pulmonar.

Tras la muerte encefálica se produce un periodo de hipotensión. Se debe manejar con cautela dado que la administración de fluidoterapia excesiva provoca edema pulmonar. La inestabilidad hemodinámica generada por la disfunción cardíaca se puede manejar con vasopresores como dopamina, que a dosis baja mejora el edema pulmonar⁽²¹⁶⁾; la vasopresina ha demostrado tener un efecto estabilizador sobre la presión arterial tras la muerte encefálica⁽²¹⁷⁻²¹⁹⁾, mejorar el mantenimiento energético del metabolismo y es eficaz contra la diabetes insípida, que ocurre en el 80% de los donantes en muerte encefálica⁽²²⁰⁾.

D'Armini et al.⁽²²¹⁾ en 1996 demostraron que, si bien el pulmón es sensible a la hipotensión prolongada y al periodo de isquemia, la fracción de oxígeno inspirada contribuye a aumentar el tiempo de viabilidad del órgano tras la isquemia. Durante el estudio 96 ratas fueron sacrificadas y se les extrajeron los pulmones. Los del grupo control fueron perfundidos inmediatamente. El grupo experimental se subdividió en dos, a unos se les ventiló con FiO₂ 100% y a los otros no durante 4h. Después de este periodo se perfundieron con solución Eurocollins o Wisconsin y se mantuvieron 4h más en isquemia fría. Los pulmones derechos se utilizaron para valorar el edema y las concentraciones de adenina nucleótido. Los izquierdos fueron usados para valorar la viabilidad. Se observó que los pulmones del grupo control tenían una viabilidad y niveles de adenosina nucleótido similares al grupo ventilado con FiO₂ 100%. Los pulmones no ventilados presentaban una viabilidad peor que los otros dos grupos y unos niveles de adenosina nucleótido mayores. El edema era menor en los pulmones del grupo control comparado con los otros dos grupos. Concluyeron que el periodo de isquemia caliente no afectaba a la

viabilidad de los pulmones siempre que estos estuvieran ventilados con FiO₂ 100%.

6.3.2 FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON EL RECEPTOR

6.3.2.1 GÉNERO

Existen resultados contradictorios referente al papel que juega el género del receptor en la DPI.

Christie et al.⁽¹⁵⁹⁾ encontraron que el género femenino en el receptor era un factor de riesgo para la DPI con una OR=3.0 y una p=0,009, sin embargo, al ajustarlo con el género del donante esta relación no persistía.

Whitson et al.⁽²²²⁾ en una revisión de 402 trasplantes pulmonares entre 1992 y 2004 no observó relación entre el sexo del receptor y la DPI.

Burton et al.⁽²²³⁾ en una revisión de 181 pacientes trasplantados pulmonares entre 1999 y 2004 observaron un aumento de receptores femeninos en el grupo que presentaba DPI siendo las diferencias estadísticamente significativas.

Liu et al.⁽²²⁴⁾ en el metaanálisis que realizaron, tras revisar 12 estudios, concluyeron que el género femenino en el receptor es un factor de riesgo para la DPI con una OR de 1,38 p=0,008, sin ajustar por género del donante.

6.3.2.2 RAZA

Barr et al.⁽⁹³⁾ en el consenso publicado por la ISHLT en 2005 no consideraron que la raza del receptor fuera un factor de riesgo para DPI.

Así como Christie et al.⁽²²⁵⁾, en el que como factor de riesgo independiente encontró la raza afroamericana en los donantes, no en los receptores.

Kuntz et al.⁽¹⁵⁷⁾ sí que observaron en 2009 que los receptores afroamericanos tenían un riesgo incrementado de DPI en el análisis multivariante.

Diamond et al.⁽⁶⁴⁾ no encontraron relación entre la raza del receptor y la DPI.

Liu et al.⁽²²⁴⁾ tras revisar 5 artículos que relacionaban el sexo del receptor con la DPI concluyeron que los receptores afroamericanos tenían un riesgo incrementado de DPI con una OR=1,82 P<0,001 CI 1,36-2,45.

6.3.2.3 PATOLOGÍA PULMONAR

La patología pulmonar de base en los receptores juega un papel importante en la DPI. En todos los artículos se toma como referencia los pacientes con EPOC ya que son los que menos DPI presentan.

Khan et al.⁽⁸⁷⁾ en 1999, King et al.⁽⁸⁸⁾ en el 2000, así como Christie et al.⁽¹⁵⁹⁾ en el 2003, Chatila et al.⁽⁹⁰⁾, Kuntz et al.⁽¹⁵⁷⁾ en 2009, Diamond et al.⁽⁶⁴⁾ o Liu et al.⁽²²⁴⁾, entre otros, han observado un incremento del riesgo de DPI en los pacientes con hipertensión pulmonar primaria, siendo un factor de riesgo independiente.

Los motivos de esta asociación no se conocen claramente. Se cree que los cambios en la presión pulmonar bruscos tras la reperfusión podrían estar relacionados⁽¹⁵⁹⁾.

6.3.2.4 TAMAÑO DEL INJERTO

Recientemente se ha empezado a considerar que la diferencia en el tamaño del injerto podría ser un factor de riesgo de DPI.

Eberlein et al.⁽²²⁶⁾ observaron en 2012 que los pacientes trasplantados con donantes con una capacidad pulmonar total (TLC) predicha inferior presentaban una mayor incidencia de DPI.

En 2013 Eberlein et al.⁽²²⁷⁾ en una revisión de 10289 pacientes trasplantados pulmonares, corroboró que una TLC predicha inferior en el receptor era un factor de riesgo que incrementaba la mortalidad en el primer año.

En 2015 Eberlein et al.⁽²²⁸⁾ observaron que la TLC predicha inferior en el receptor era un factor de riesgo independiente de DPI.

Los pacientes trasplantados con injertos de tamaño inferior a los suyos son ventilados con volúmenes Tidal mayores de lo que le correspondería al injerto, así como están perfundidos con presiones pulmonares mayores. Según datos de la American Respiratory Disease Society (ARDS) el daño alveolar producido por la ventilación mecánica puede producir inflamación y daños capilares^(229,230). El volumen Tidal se suele fijar de acuerdo a las características antropométricas del receptor no al tamaño del injerto^(231,232)

6.3.2.5 INMUNIDAD INNATA

La respuesta inmunitaria innata está regulada por receptores con variantes polimórficas. Estas variantes influyen la respuesta frente a agresiones inflamatorias e infecciosas⁽²³³⁾.

Cantu et al.⁽²³⁴⁾ demostraron en 2013 que existía una relación entre la inflamación, la activación de la inmunidad innata y la DPI.

6.3.2.6 PTX3

La proteína larga pentraxin-3 (PTX3) es un mediador filogenético conservador de la respuesta inmunitaria innata⁽²³⁵⁾.

PTX3 se genera en los ambientes inflamatorios o con daño tisular como resultado de la activación de la vía de la IL-1 y el receptor-4 toll-like (TLR4)⁽²³⁵⁻²³⁹⁾. Los niveles en suero de TPX3 se elevan en condiciones inflamatorias e isquémicas como el infarto e miocardio, la sepsis y el daño agudo pulmonar^(236-237,240-244).

En 2011 Diamond et al.⁽²⁴⁵⁾ observaron en un estudio de casos controles con 109 trasplantados pulmonares por EPOC y por FPI que había un aumento en los niveles de PTX-3 en aquellos pacientes con FPI que presentaban DPI, estando asociados estos niveles a su desarrollo.

En 2012 publicaron un estudio en el que analizaban la relación entre las diferentes variaciones genotípicas de la PTX3 y la presencia de DPI en 189 trasplantados pulmonares entre Julio del 2002 y Julio del 2009. Observaron que existía una relación entre las variaciones genotípicas de PTX3 y sus niveles plasmáticos así como la presencia de DPI⁽²⁴⁶⁾.

6.3.2.7 PGE2

La prostaglandina E2 (PGE2) es un lípido mediador en procesos fisiológicos de la inmunidad innata, la vasodilatación, la integridad de las mucosas y la angiogénesis, así como en procesos inflamatorios y de

progresión neoplásica⁽²⁴⁷⁾. La PGE2 suprime la función de las células T, tiene un papel importante en la inflamación pulmonar y en su reparación, así como en la prevención del asma, la EPOC y la EPI⁽²⁴⁸⁻²⁵⁰⁾.

El complejo efector de la PGE2 está mediado por 4 receptores de PGE EP1-EP4. EP4, codificado por el gen PTGER-4 es uno de los receptores principales que median en los efectos de la PGE2⁽²⁵¹⁾. Diamond et al.⁽²⁵²⁾ observaron en un estudio prospectivo multicéntrico que variaciones genéticas en el gen PTGER4 y PTGES2 predisponen a los receptores de trasplante pulmonar a presentar DPI.

6.3.2.8 IL-17

La IL-23 es una citocina heterodimérica compuesta por una subunidad p19 y una p40, que comparte con la IL-12. La IL-23 induce el crecimiento de las células T CD4+ que se caracterizan por generar más citocinas proinflamatorias como la IL-17⁽¹⁴⁹⁾

Somers et al.⁽²⁵³⁾ observaron en un estudio retrospectivo con 470 pacientes trasplantados pulmonares entre Enero del 2000 y Diciembre del 2010 que existía una asociación entre dos variaciones genéticas del receptor de la IL-17 y la DPI, sin existir la misma relación entre los receptores de la IL-23 y la DPI.

6.3.3 FACTORES RELACIONADOS CON LA TÉCNICA

6.3.3.1 FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON LA EXTRACCIÓN

El daño inducido por la isquemia reperusión juega un papel fundamental en el desarrollo de DPI.

6.3.3.1.1 TIEMPO DE ISQUEMIA

Varios estudios evidenciaron que la DPI es más frecuente en pacientes con periodos largos de isquemia fría.

Fisher et al.⁽²⁵⁴⁾ en 2000 publicaron un estudio experimental en ratas en el preservaban los pulmones a 4°C durante 20 minutos, 6, 12, 18 y 24h y posteriormente los implantaban y los perfundían durante 2h. Medían la viabilidad celular y la PaO₂. Observaron que el porcentaje de células necróticas y apoptóticas se incrementaba junto con el tiempo de isquemia y la PaO₂ era inversamente proporcional, siendo estadísticamente significativos. Concluyeron que existía una asociación significativa entre la preservación en frío y el daño celular.

Kuntz et. al.⁽¹⁵⁷⁾ en 2009 realizaron una revisión retrospectiva de 6984 trasplantes pulmonares realizados entre 1994 y 2002 en el que observaron que un periodo de isquemia mayor a 4 horas era un factor de riesgo para DPI, tanto en el análisis univariante, como en el multivariante, sin presentar interacción con ninguna otra variable ni era de trasplante.

Christie et al.⁽²²⁵⁾ en el 2003 en una revisión de 255 trasplantes pulmonares entre el 1991 y el 2000 no encontraron relación entre el tiempo de isquemia y la DPI.

Diamond et al.⁽⁶⁴⁾ en un estudio prospectivo multicéntrico de 1255 trasplantes pulmonares en 10 centros entre 2002 y 2010 no encontraron relación estadísticamente significativa entre el tiempo de isquemia y la DPI.

Fisiopatológicamente, el periodo de isquemia fría juega un papel en la aparición de DPI. Si bien algunos estudios no encuentran correlación clínica entre el periodo de isquemia fría y la DPI, por lo que otros factores

podrían influir, como el líquido de preservación utilizado, la FiO₂ utilizada durante la extracción, la presión realizada durante la perfusión retrógrada, etc.

6.3.3.1.2 MÉTODOS DE PRESERVACIÓN

La práctica habitual de preservación pulmonar es la infusión de 50-60 ml/kg de una solución salina fría mientras los pulmones están ventilando⁽²⁵⁵⁾. La perfusión por la arteria pulmonar permite enfriar uniformemente el tejido pulmonar y retirar la sangre del lecho vascular. Previene así mismo la formación de trombos intravasculares y asegura un enfriamiento uniforme, lo que disminuye el daño de la membrana por los macrófagos y neutrófilos⁽²⁵⁶⁾.

6.3.3.1.3 TEMPERATURA DE PRESERVACIÓN

La hipotermia es uno de los mayores componentes en la preservación pulmonar⁽²⁵⁷⁾.

La hipotermia suprime la actividad celular de las enzimas degenerativas que contribuyen a la rápida pérdida tisular durante el periodo de isquemia en normotermia. La preservación a 4° disminuye la actividad metabólica al 5% de la existente a 37°C⁽²⁵⁸⁾.

6.3.3.1.4 VENTILACIÓN Y OXIGENACIÓN

Badelino et al.⁽²⁵⁹⁾ demostraron en un estudio experimental en ratas que los pulmones extraídos sin ventilar presentan una mayor incidencia de DPI. Aún así, su sobredistensión por una hiperinsuflación, por un

volumen tidal o una PEEP elevada durante la extracción puede incrementar el coeficiente de filtración capilar, tal como observaron Haniuda et al.⁽²⁶⁰⁾.

Los pulmones tienen la capacidad de mantener las condiciones aeróbicas durante la preservación si se han insuflado con oxígeno.

6.3.3.2 FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON EL IMPLANTE

6.3.3.2.1 USO DE BYPASS CARDIOPULMONAR

Varios estudios asocian el uso de CPB durante la cirugía con la DPI.

Aeba et al.⁽²⁶¹⁾ en 1994 concluyó tras analizar 100 trasplantes pulmonares entre 1990 – 1992 que los pacientes que habían precisado CPB presentaban con mayor frecuencia DPI. Si bien, los pacientes que necesitaron CPB tenían también una mayor incidencia de HTP preoperatoria. Para diferenciar el efecto de la selección de donante realizaron un estudio en 1996 de trasplantes unipulmonares provenientes del mismo donante⁽¹⁹⁴⁾; observaron que la función inmediata del injerto era peor en los pacientes que habían requerido CPB, pero que no afectaba a la función más allá de las 6 primeras horas.

Gammie et al.⁽²⁶²⁾ en 1998 realizaron un estudio retrospectivo de 94 trasplantes pulmonares en los que observaron que los pacientes que habían precisado CPB presentaban mayor DPI, si bien también tiempos de isquemia más prolongados, más transfusión de hemoderivados así como más http. El uso de CPB no afectaba a la mortalidad a 30 días ni al año.

Diamond et al.⁽⁶⁴⁾ encontraron que el uso de CPB en el análisis multivariante tenía una OR de 3,4 (CI: 2,2 – 5,3, $p < 0,001$).

Christie et al.⁽²²⁵⁾ en 2003 no encontró que el uso de CPB fuera un factor de riesgo para DPI. Pilcher et al.⁽¹⁶⁰⁾ no encontraron que el uso de CPB fuera un factor predictivo de DPI.

Shah et al.⁽⁹²⁾ en 2013 mediante un estudio retrospectivo de 1255 trasplantados pulmonares definieron tres fenotipos de DPI en función de la gravedad del cuadro. Observaron que en los pacientes que presentaban una DPI más severa, temprana y de más duración (fenotipo I) se asociaba más frecuentemente el uso de CPB.

El papel de CPB como un factor independiente de DPI continua siendo controvertido. El CPB causa una reacción sistémica proinflamatoria como respuesta a la activación de la cascada del complemento, citocinas y leucocitos al contactar la sangre del paciente con el material de la bomba de circulación extracorpórea^(263–265).

6.3.3.2.2 TRANSFUSIÓN DE HEMODERIVADOS

La transfusión de hemoderivados durante el trasplante se ha propuesto como uno de los factores asociados a la DPI. Importantes factores de confusión como el motivo de la transfusión juegan un papel en esta asociación.

Fang et al.⁽²⁶⁶⁾ en 2011 realizaron en un estudio prospectivo y multicéntrico de 126 trasplantes pulmonares. Observaron que la transfusión de hemoderivados era un factor de riesgo para la DPI. La transfusión de concentrados de hematíes, plasma y plaquetas tenían una OR de 1,56 (CI: 1,11 – 2,18, p=0,009), 1,66 (CI: 1,19 – 2,32, p=0,003), 1,61 (CI: 1,16 – 2,25, p= 0,004) respectivamente. Diamond et al.⁽⁶⁴⁾ encontraron que la transfusión de más de 1 litro de concentrados de hematíes incrementaba el riesgo de DPI en el análisis multivariante con una OR de 1,9 (CI: 1,1 – 3,2, p=0,01).

La transfusión de hemoderivados puede provocar disfunción pulmonar⁽²⁶⁷⁾. Radicales libres de oxígeno, citocinas y factores humorales producidos por la activación de los neutrófilos interactúan con el endotelio pulmonar, facilitando la marginación de los neutrófilos. Los neutrófilos marginados activados son los responsables del daño tisular causado por los radicales libres y las proteasas⁽²⁶⁸⁾. Marik et al.⁽²⁶⁹⁾ publicaron en 2008 que la transfusión de hemoderivados incrementa el riesgo de daño pulmonar en pacientes críticos (OR 2,13 CI: 1,75 – 2,52).

6.3.3.2.3 REQUERIMIENTOS DE OXÍGENO DURANTE LA REPERFUSIÓN

Unos requerimientos elevados de oxígeno durante la reperfusión están asociados con el desarrollo de DPI grado 3, independientemente del tipo de trasplante, el uso de CBP o el diagnóstico pretrasplante.

Diamond et al.⁽⁶⁴⁾ publicaron un estudio prospectivo multicéntrico con 1255 trasplantes pulmonares tanto uni como bilaterales realizados entre Marzo del 2002 y Diciembre del 2010 en el que analizaron los factores de riesgo de la DPI grado 3. Observaron que los pacientes que precisaron una FiO₂ por encima del 40% presentaban un riesgo incrementado de padecer DPI, incrementándose por cada 10% que aumentaba la FiO₂ (OR 1.1; IC:1.0 – 2.0; p=0.01).

La isquemia fría del injerto seguida por la reperfusión provoca una cascada oxidativa⁽²⁷⁰⁾ que conduce a necrosis y apoptosis celular, con producción de citocinas proinflamatorias que empeoran el edema y el intercambio gaseoso en modelos animales⁽²⁷¹⁾.

6.4 TRATAMIENTO

No hay un tratamiento específico para la DPI. Los pacientes que desarrollan DPI deberían ser tratados como los que presenta SDRA dadas las similitudes entre ambas entidades⁽²⁷²⁾. Se basa en los tratamientos de soporte y en la ventilación protectora pulmonar⁽²⁷³⁾. Cuando la DPI se ha establecido es imprescindible evitar dañar más al injerto.

6.4.1 MANEJO DE FLUIDOS

La corrección de las pérdidas hídricas se debe hacer de forma cautelosa, optimizando la hemoglobina y la coagulación. Se debe procurar mantener el hematocrito entre el 25 – 30% y corregir la posible coagulopatía con plasma fresco o factores específicos de la coagulación.⁽²⁷²⁾

Aunque el edema alveolar en la DPI es inflamatorio, un balance hídrico negativo puede ayudar a mejorar el intercambio gaseoso⁽⁹⁶⁾.

6.4.2 MANEJO VENTILATORIO

No hay estudios que evalúen los diferentes tipos de ventilación en pacientes con DPI. El SDRA y la DPI comparten similitudes clínicas, radiológicas y anatomopatológicas, por lo que parece razonable extrapolar la experiencia con el SDRA al manejo de DPI.

Los volúmenes tidal se deben mantener entre 10 – 15 ml/Kg peso para mantener unos niveles de PaO₂ y PaCO₂ normales. En pacientes con daño pulmonar esta técnica provoca un elevado pico inspiratorio y presión plateau, y un riesgo incrementado de sobredistensión y volu o barotrauma⁽²⁷²⁾. Estudios experimentales con animales han demostrado

que la sobredistensión alveolar perpetúa el daño pulmonar con la inducción de citocinas proinflamatorias⁽²⁷⁴⁻²⁷⁵⁾. Como resultado se desarrolló la ventilación protectora^(276,277), en la que se combinan volúmenes tidal de 6-8 ml/kg con PEEP elevadas, presiones plateau <30cmH₂O y frecuencia respiratoria alta.

6.4.3 ÓXIDO NÍTRICO

El óxido nítrico (NO) juega un papel fundamental en el mantenimiento de la homeostasis de la circulación pulmonar. Induce la producción intracelular de cGMP, que a su vez provoca vasodilatación pulmonar, mantiene la integridad capilar y previene la adhesión leucocitaria y la agregación plaquetar.

En el trasplante pulmonar, la extracción y reperfusión pulmonar está asociada a una marcada disminución del NO endógeno y de los niveles de cGMP⁽²⁷⁸⁾. Esto provoca un incremento en las resistencias pulmonares⁽²⁷⁹⁻²⁸¹⁾, un aumento de la adhesión leucocitaria a las células endoteliales, del secuestro leucocitario y la agregación plaquetaria^(282,283), asciende la producción de endotelina-1 (ET-1), un potente vasoconstrictor con efectos apoptóticos en las células de los vasos⁽²⁸⁴⁾.

Varios estudios han demostrado que el uso profiláctico del NO no previene la DPI⁽²⁸⁵⁻²⁸⁶⁾. Sin embargo, el NO sí que es útil en el tratamiento de la DPI, debido a su capacidad de disminuir las presiones arteriales pulmonares sin afectar a las presiones arteriales sistémicas combinado con la capacidad de mejora de la circulación pulmonar^(96,287). El NO podría disminuir las concentraciones de IL séricas y alveolares⁽²⁸⁸⁾.

6.4.4 PROSTAGLANDINAS

Las prostaglandinas (PG) tienen median funciones fisiopatológicas como la inflamación y la regulación del flujo sanguíneo. Los efectos beneficiosos de las PGE1 están producidos por el incremento de la cAMP, que reduce la adhesión neutrofílica, la permeabilidad capilar y la agregación plaquetar, además de vasodilatación^(289,290).

En base a estudios realizados en modelos caninos de trasplante pulmonar⁽²⁹¹⁾ y en estudios in vitro se ha observado que la PGE1 puede inhibir la apoptosis por sobreexpresión del protooncogen Bcl-2 y disminuye las citocinas proinflamatorias⁽²⁹²⁾.

Hay estudios experimentales que defienden que el uso de PGE1 endovenosa o en aerosol podría resultar de ayuda en el tratamiento de la DPI grave⁽²⁹³⁾.

6.4.5 MEMBRANA DE OXIGENACIÓN EXTRACORPÓREA (ECMO)

La ECMO es un soporte temporal artificial eficaz en casos de hipoxemia refractaria. Fue utilizada para tratar el fallo respiratorio neonatal con excelentes resultados⁽²⁹⁴⁾. El uso de la ECMO ha demostrado ser beneficiosa en el tratamiento de pacientes con DPI severa⁽²⁹⁵⁾ con supervivencias buenas a medio plazo, pero a largo plazo peores que los pacientes que no han precisado ECMO^(296–298).

Existen dos tipos de ECMO diferentes, el modo veno-venoso o el modo veno-arterial. Es importante definir cual de los dos es apropiado para cada paciente. El modo veno-arterial reduce el flujo pulmonar vascular por lo que se puede modular la activación endotelial y el edema de reperfusión⁽²⁹⁸⁾, sin embargo la anastomosis bronquial puede verse afectada por la falta de flujo arterial de la anastomosis⁽²⁹⁹⁾. El modo veno-venoso incrementa la oxigenación aórtica, reduce el riesgo de

embolismos sistémicos y la canulación es relativamente fácil, aún así algunos autores únicamente lo recomiendan en caso de estabilidad hemodinámica⁽²⁹⁷⁾.

6.5 PRONÓSTICO

El conocimiento de la evolución de los pacientes que han padecido DPI es esencial para poder pronosticar los resultados a corto y largo plazo. Los factores clínicos principales son los días de ventilación mecánica (VM), la estancia en UCI, los días de estancia hospitalaria, mortalidad a corto y largo plazo, el estatus funcional y la incidencia de rechazo crónico.

La DPI es la principal causa de mortalidad durante el postoperatorio y la segunda a lo largo del primer año post-trasplante⁽³⁰⁰⁾. En muchos estudios se ha observado que la supervivencia a largo plazo de los pacientes que han presentado DPI es inferior a los que no la han presentado^(301–305). Burton et. al⁽²²³⁾ observaron que los pacientes que presentaban DPI tenían una mortalidad a los 90 días mayor que los que no padecían DPI (14% VS 3%, $p=0.03$) con un riesgo de mortalidad incrementado (HR 5.0, CI 1.1 – 21.7), así como una supervivencia a los 3 años menor también (55% VS 77%, $p=0.003$) y un riesgo de mortalidad a 3 años incrementado (HR 2.5, CI 1.3 - 4.7). Whitson et al.⁽¹⁸⁵⁾ observaron que los pacientes que presentaban DPI grado 0-2 tendían a tener una supervivencia a corto largo plazo mayor que los que presentaban DPI grado 3 (16.2 VS 9.5, 16.2 VS 7.4, $p=0.06$). En el modelo construido por Shah et al.⁽⁹²⁾ observaron que los pacientes con DPI clase I, los que presentaban DPI grado III durante más de 72h, tenían un riesgo de mortalidad incrementado respecto a los de clase III, los que presentaban DPI grado III que se resuelve parcialmente en 48h (HR 2.39, 95%, CI 1.57 – 3.63, $p<0,001$). Los pacientes con DPI tipo I presentan un riesgo

incrementado de mortalidad a los 90 días respecto a los de clase III (OR, 3.69; 95% CI, 1.65 – 8.27; $p=0.001$).

Kahn et al.⁽³⁰⁴⁾ observaron que los pacientes con DPI tipo III tenían un mayor periodo de ventilación mecánica estancia que los que pacientes con con DPI II (2.7d VS 1.3d, $p=0.009$). King et al.⁽³⁰⁶⁾ obtuvieron los mismos resultados (393.5d +/- 81.6 VS 56.4 +/- 12.4, $p=0.001$). En la muestra de Burton et al.⁽²²³⁾ se demostró que los pacientes con DPI tenían un riesgo incrementado de VM prolongada (two-sided Cochran-Armitage trend test $p<0.0001$ y $p=0.004$)

Se ha comprobado que los pacientes con DPI tienen estancias en UCI y hospitalarias más prolongadas que los pacientes sin DPI^(304–307). En 2005 Christie et al.⁽³⁰⁸⁾ observaron que la estancia hospitalaria media de los pacientes con DPI era mayor que los que no presentaron DPI (47d VS 15d, $p<0.001$). Burton et al.⁽²²³⁾ observaron que los pacientes con DPI tenían más días de ingreso en UCI (3d (2-9) VS 2d (2-3), $p=0.0005$) sin afectar a los días de hospitalización (30 (20-40) VS 25d (19-32), $p=0.1$).

Los pacientes que han padecido DPI tienen un FEV1 máximo menor que los que no lo han presentado, así como un test de la marcha (W6T) inferior. Whitson et al.⁽³⁰⁷⁾ comprobaron que los pacientes que no habían presentado DPI grado III tenían un FEV1 postoperatorio de 76% respecto al teórico, valor que se incrementaba al 92% a los 6 meses del trasplante y se mantenía estable, sin embargo, los pacientes que habían presentado DPI grado III presentaban un FEV1 postoperatorio menor, 67% que ascendía al 75% a los 6 meses, siendo las diferencias estadísticamente significativas a partir del año postrasplante hasta llegar a un FEV1 del 58% a los 5 años. Christie et al. en 1998⁽³⁰¹⁾ también observó que los pacientes con DPI tenían un FEV1 postoperatorio inferior (43% +/-10% VS 55 +/- 15%) sin ser las diferencias estadísticamente significativas, así como un W6T inferior a los 6 meses (667+/- 507 VS 1458 +/- 424, $p<0.005$) y a los 12 meses (883+/-463 VS1513 +/- 424, $p<0.005$).

El BOS y el tiempo libre de BOS se ve afectado. Los pacientes con DPI presentan una mayor incidencia y un menor tiempo libre de BOS. Daud et al.⁽³⁰⁹⁾ observaron que los pacientes con DPI tenían un tiempo libre de BOS de 3,89 a, significativamente menor que los pacientes que no presentaron DPI. Los pacientes con DPI grado I tenían un RR de BOS de 1.73 ($p=0.03$), los que tenían DPI grado II un RR de 2,13 ($p=0.004$) y los que era de grado III un RR de 2.53 ($p=0.001$). Fiser et al.⁽³⁰²⁾ ya había obtenido resultados similares previamente, siendo la DPI un factor de riesgo independiente para BOS y un predictor de BOS.

7 OBESIDAD Y TRANSPLANTE

7.1 CLASIFICACIÓN DE OBESIDAD

La obesidad se caracteriza por una estado inflamatorio sistémico crónico. Hay evidencias que sugieren que podría ser un factor de riesgo para el daño pulmonar agudo en el paciente crítico⁽³¹⁰⁻³¹¹⁾, debido a la alteración del ambiente pro- y antiinflamatorio producido por el tejido adiposo⁽³¹²⁻³¹⁴⁾.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica el estado nutricional y peso en 4 grupos en función de su IMC, las clasifica en bajo peso ($IMC < 18 \text{ Kg/m}^2$), normopeso ($IMC 18-25 \text{ Kg/m}^2$), sobrepeso ($IMC 25-30 \text{ Kg/m}^2$) y obesidad ($IMC > 30 \text{ Kg/m}^2$).

La clasificación de obesidad es aproximada ya que no tiene en cuenta la composición de grasa, masa muscular, densidad ósea, así como las diferencias raciales y de género. Las mujeres asiáticas tienen más grasa visceral que las mujeres caucásicas con lo que presentan un mayor riesgo metabólico⁽³¹⁵⁾. Aún así el IMC continua siendo utilizado en muchos estudios por su facilidad de cálculo.

7.2 PAPEL DEL TEJIDO ADIPOSO EN LA OBESIDAD

El tejido adiposo de los mamíferos se clasifica en blanco, parda y amarilla, basándose en la morfología celular y la expresión de la proteína disociada 1 (UCP1), un cotransportador de ácidos grasos-ATP en la mitocondria que convierte la energía química en calor

Los adipocitos blancos son los encargados del almacenamiento y liberación de los lípidos, están caracterizados por largos depósitos de lípidos de cadena simple y por la falta de expresión de UCP1. Los adipocitos pardos y amarillos están compuestos por lípidos de cadena compuesta y por la expresión de UCP1⁽³¹⁶⁾. En humanos adultos el tejido adiposo pardo se encuentra en sitios determinados, mientras que el tejido graso blanco y amarillo se encuentra distribuido por todo el cuerpo jugando un papel en la regulación de la obesidad⁽³¹⁷⁾. La proporción entre tejido graso blanco, amarillo y pardo parece ser la clave para regular el peso. Una mayor proporción de tejido graso amarillo que de blanco es indicativo de una mejor salud ya que protege del incremento de peso al incrementarse la expresión de UCP1 y la termogénesis⁽³¹⁸⁾.

En la obesidad los adipocitos amarillos se pierden. Son substituidos por adipocitos blancos debido al estrés celular, que provoca la liberación de citocinas proinflamatorias.

7.3 PAPEL INMUNOLÓGICO DE LA OBESIDAD EN LA DPI

El tejido adiposo se compone de adipocitos maduros, preadipocitos, células mesenquimales y células del estroma que incluyen células endoteliales, macrófagos y fibroblastos. El tejido adiposo elimina de la circulación el triacilglicerol (TAG) e inhibe la liberación de ácidos grasos libres. Bajo un estado de obesidad los adipocitos están saturados de TAG

por lo que la capacidad de captarlos del torrente circulatorio disminuye, incrementando sus niveles plasmáticos, así como los de los ácidos grasos libres⁽³¹⁹⁾. Esto contribuye a un sistema proinflamatorio, dado que los ácidos grasos libres tienen ligandos para Toll-like receptor-4⁽³²⁰⁾.

El tejido adiposo realiza una función endocrina elaborando adipocitocinas, hormonas estructuralmente similares a las citocinas como son la leptina, resistina y visfatina, citocinas, reactantes de fase aguda o prostaglandinas entre otros. Bajo un estado de obesidad se incrementa la producción de adipocitocinas proinflamatorias y disminuye la síntesis de adiponectina, una adipocitocina antiinflamatoria. La producción de IL-6, TNF- α , reactantes de fase aguda, proteína C reactiva, amiloide A, fragmentos del complemento C3 y otros inmunomoduladores se incrementa⁽³²¹⁾.

Las células bronquiales y epiteliales pulmonares así como los macrófagos alveolares expresan el receptor de leptina en sus superficies⁽³²¹⁻³²³⁾. El incremento de la síntesis de leptina en la obesidad promueve la respuesta inflamatoria sistémica y en el pulmón incrementa las citocinas y la síntesis de leucotrienos.

La adiponectina es una adipocitocina que disminuye durante la respuesta inflamatoria y en la obesidad. Sus tres receptores se expresan en el pulmón. En un modelo experimental animal en el que se inducía asma alérgica, la administración de adiponectina exógena disminuía los niveles de Th2 citocina, el reclutamiento de leucotrienos y la inflamación pulmonar⁽³²⁴⁾. En otro modelo animal, los ratones con deficiencia de adiponectina presentaban un fenotipo enfisematoso asociado a una activación de los macrófagos alveolares que elaboraban TNF- α y metaloproteinasa-12⁽³²⁵⁾.

7.4 COMPOSICIÓN INMUNITARIA EN EL TEJIDO ADIPOSO MARRÓN

El tejido adiposo visceral contiene una amplia gamma de células inmunes que juegan un papel esencial en el mantenimiento del balance entre tejido adiposo blanco y amarillo⁽³²⁶⁾. Nguyen et al.⁽³²⁷⁾ y Chang et al.⁽³²⁸⁾ comprobaron que los ratones sin IL-4 ni IL-13 tenían reducida la expresión de UCP-1 y que la administración exógena de IL-4 protegía al ratón de la obesidad y de la resistencia a la insulina inducidas por una dieta alta en grasas.

A nivel celular, múltiples células IL-4 dependientes mantienen la homeostasis antiinflamatoria en pacientes delgados. La IL-4 y la IL-13 dependientes de los macrófagos activados ayudan a mantener una respuesta inmune porque producen citocinas antiinflamatorias como la IL-10 que actúa en el receptor β -adrenérgico para promover la expresión de UCP1⁽³²⁷⁾. La IL-4 dependiente de las células Th2 provoca un feedback positivo produciendo IL-4, IL-5 e IL-13 que mantienen la respuesta inmunológica en el tejido adiposo⁽³²⁹⁾.

Más del 90% de las IL-5 y la IL-13 son secretadas por las células ILC2. Las células ILC2 pueden actuar directamente en el tejido blanco para promover su conversión en tejido marrón mediante el receptor de la IL-4 e IL-13⁽³³⁰⁻³³¹⁾.

En personas obesas la respuesta celular visceral responde a una combinación de señales exógenas y endógenas que convierte el ambiente en proinflamatorio. Los adipocitos blancos se expanden con la obesidad provocando un estrés celular por acumulo de hierro y por la hipoxia. Como resultado estos adipocitos secretan adipocinas proinflamatorias, como la leptina, la MCP-1, IL-6 y TNF- α . La leptina actúa en las células T estimulando la secreción de INF- γ el que promueve la diferenciación de los Th1 e inhibe la respuesta de los Th2. MCP-1, IL-6

y TNF- α reclutan y activan los macrófagos. Esta activación provoca lipólisis liberando ácidos grasos que activan a los macrófagos (332)

7.5 OBESIDAD Y TRASPLANTE PULMONAR

Madill et al.⁽³³³⁾ en 2001 realizaron un estudio prospectivo unicéntrico en el que revisaron la mortalidad durante los primeros tres meses postrasplante. Observaron que los pacientes con un IMC menor de 17 Kg/m² o mayor de 25 Kg/m² tenían un riesgo de mortalidad a los 90 días incrementado.

Kanasky et al.⁽³³⁴⁾ en 2002 publicaron una revisión retrospectiva de 85 trasplantes pulmonares realizados entre marzo de 1994 y octubre de 1998, en la que obtuvieron un incremento de la mortalidad postrasplante en los receptores con un IMC mayor a 30 previo al trasplante.

Lederer et al.⁽³³⁵⁾ revisaron 5978 trasplantes pulmonares adultos realizados en EEUU entre 1995 y 2003. Estudiaron la asociación existente entre el IMC de los receptores y la mortalidad tras el trasplante pulmonar. Comprobaron que el riesgo de mortalidad en los pacientes con un IMC < 18 y >25 era un 15% mayor, ascendiendo al 20% si el IMC era >30. Concluyeron que la desnutrición así como el sobrepeso u obesidad contribuían al 12% de la mortalidad durante el primer año postrasplante.

Kuntz et al.⁽¹⁵⁷⁾ en 2009 realizaron una revisión de 6984 trasplantes pulmonares adultos en la que estudiaron los factores de riesgo independientes relacionados con la DPI. Concluyeron que un IMC > 25 era un factor de riesgo independiente en el análisis multivariante.

Liu et al.⁽²²⁴⁾ realizaron una revisión y metaanálisis de los factores relacionados con DPI, observando que existía una relación entre el IMC > 25 y la presencia de DPI.

Periódicamente la ISHLT en el registro anual observa una asociación entre el IMC elevado y el riesgo incrementado de mortalidad al año y a los 5 años postrasplante.

Upala et al.⁽³³⁶⁾ realizaron un metaanálisis en el que observaron el impacto de las alteraciones del IMC pretrasplante en los trasplantados pulmonares. Los resultados indicaron que un IMC menor de 18 incrementaba el riesgo de mortalidad con un RR de 1.36% (95% CI, 1.11-1.66), sin incrementar el riesgo de presentar DPI. Un IMC mayor a 30 con un RR 1.9 (95% CI 1.42-2.56), incrementando también el riesgo de DPI, con un RR 1.92 (95% CI, 1.39-2.65). El sobrepeso tendía a incrementar el riesgo de mortalidad sin ser estadísticamente significativo, pero sí incrementaba la DPI con un RR 1.72 (CI 1.32-2.24).

JUSTIFICACIÓN

El trasplante pulmonar se ha consolidado como el único tratamiento eficaz para pacientes con enfermedad pulmonar terminal. En los últimos 15 años se ha reducido la morbimortalidad gracias a la mejor selección de los receptores, el refinamiento de la técnica quirúrgica, los avances médicos del cuidado pos trasplante y la modificación del régimen inmunosupresor. La media de supervivencia de los trasplantados pulmonares realizados entre Enero de 1990 y Junio del 2012 es de 88% a los 3 meses, 80% al año, 65% a los 3 años, 53% a los 5 años y 32% a los 10 años. El tiempo medio de supervivencia es de 5,7 años, pero si ajustamos a los que sobreviven al primer año es de 7,9 años. La principal causa de mortalidad durante el primer mes pos trasplante es el fallo primario del injerto con el 24,1% en el primer mes⁽³⁰⁰⁾.

La DPI afecta al pronóstico del trasplante pulmonar, tanto a corto como a largo plazo. Los pacientes que han presentado DPI tipo III precisan más días de ventilación mecánica y presentan estancias hospitalarias más prolongadas. El test de la marcha al año es peor en los que han padecido DPI tipo III; así como el FEV1 es menor a los 5 años. La DPI III provoca un menor tiempo libre de BOS, independientemente de la presencia del rechazo agudo o de de bronquiolitis linfocitaria⁽³⁰⁹⁾.

La DPI incrementa los costes en el manejo del trasplantado pulmonar, al precisar más días de estancia hospitalaria y ventilación mecánica. Igualmente, incrementa los años de vida perdidos, al empeorar el estado funcional de los pacientes impidiéndoles llevar una vida normal, con una mayor necesidad de medicación y controles médicos. Es por este

motivo que cualquier actuación para disminuir la incidencia de la DPI repercutirá directamente en la disminución de los costes del trasplante pulmonar, tanto económicos como humanos.

Se han desarrollado diferentes métodos para intentar mitigar la reacción inflamatoria que provoca la DPI. Uno de estos métodos es intentar controlar los factores de riesgo disminuyéndolos y evitándolos en la medida de lo posible.

Según el consenso publicado en el 2015 por la ISHLT la obesidad ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$) no es una contraindicación absoluta para el trasplante, considerándola como tal en pacientes con $IMC > 35 \text{ kg/m}^2$ ⁽¹⁹⁾.

Son múltiples los estudios que relacionan la obesidad del receptor con un incremento de la DPI, y algunos de ellos la relacionan con un incremento de la mortalidad y una peor función del injerto a largo plazo, disminuyendo el FEV1 basal y el tiempo libre de BOS en este grupo de pacientes.

El número de donantes pulmonares válidos es escaso, siendo cerca del 20% del total de los donantes en muerte encefálica⁽³³⁷⁾. Si bien se han desarrollado varias técnicas para aumentar los órganos válidos para el trasplante, como los métodos de perfusión ex vivo^(207-209,338-347), un mejor manejo del donante en muerte encefálica⁽³³⁷⁾, uso de donantes con criterios extendidos^(32,34-35,43,46,53,55,348-350) o nuevos tipos de donación, como los donantes en asistolia controlada y no controlada^(205-206,210-212,221,351-362), el número de órganos válidos para el trasplante sigue siendo el factor limitante.

En consecuencia es muy importante conocer el impacto de la obesidad del receptor en la incidencia de DPI, mortalidad y viabilidad del injerto, ya que podría ser un factor de mal pronóstico corregible previo al trasplante, para poder mejorar la supervivencia de los receptores y la distribución de los injertos entre los pacientes en lista de espera.

OBJETIVOS

El objetivo general del estudio fue valorar la inferencia de la obesidad del receptor en los resultados del trasplante pulmonar. Los objetivos específicos del estudio fueron los siguientes:

1. Evaluar el impacto de la obesidad preoperatoria del receptor en la mortalidad a corto, medio y largo plazo.
2. Conocer la relación de la obesidad preoperatoria del receptor en la disfunción primaria del injerto.
3. Analizar la influencia de la obesidad previa al trasplante del receptor en los días de ventilación mecánica.
4. Estudiar la relación de la obesidad preoperatoria del receptor con la estancia en UCI y hospitalaria.
5. Analizar el tiempo libre de síndrome de bronquiolitis obliterante y su incidencia en los pacientes con obesidad previa al trasplante.

PACIENTES Y MÉTODOS

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Este trabajo consiste en un estudio observacional retrospectivo de los factores de riesgo relacionados con la DPI en el trasplante pulmonar, centrándonos en la obesidad del receptor pretrasplante. Se ha realizado una revisión de todas las historias clínicas de los pacientes y de las plantillas estandarizadas de recogida de datos del seguimiento en busca de las variables incluidas en el estudio.

2. PACIENTES

La cohorte que se ha utilizado incluye los pacientes trasplantados de pulmón en el HUVH del 1 de Enero del 2010 al 31 de Diciembre del 2015.

Se han incluido los pacientes con los siguientes criterios:

- Pacientes mayores de edad.
- Pacientes que cumplieran los criterios de selección definidos por la ISHLT^(19,23).
- Pacientes con las variables correctamente recogidas.
- Donantes en muerte encefálica que cumplieran los criterios definidos por la ISHLT⁽³⁰⁾.

Los criterios de exclusión fueron:

- Pacientes pediátricos. Con el objetivo de homogeneizar la muestra se han excluido los trasplantes realizados durante este periodo en la población pediátrica (menores de 18 años).
- Pacientes de los que no se disponían datos de DPI.
- Pacientes de los que no se disponían datos de IMC.
- Pacientes con falta de seguimiento

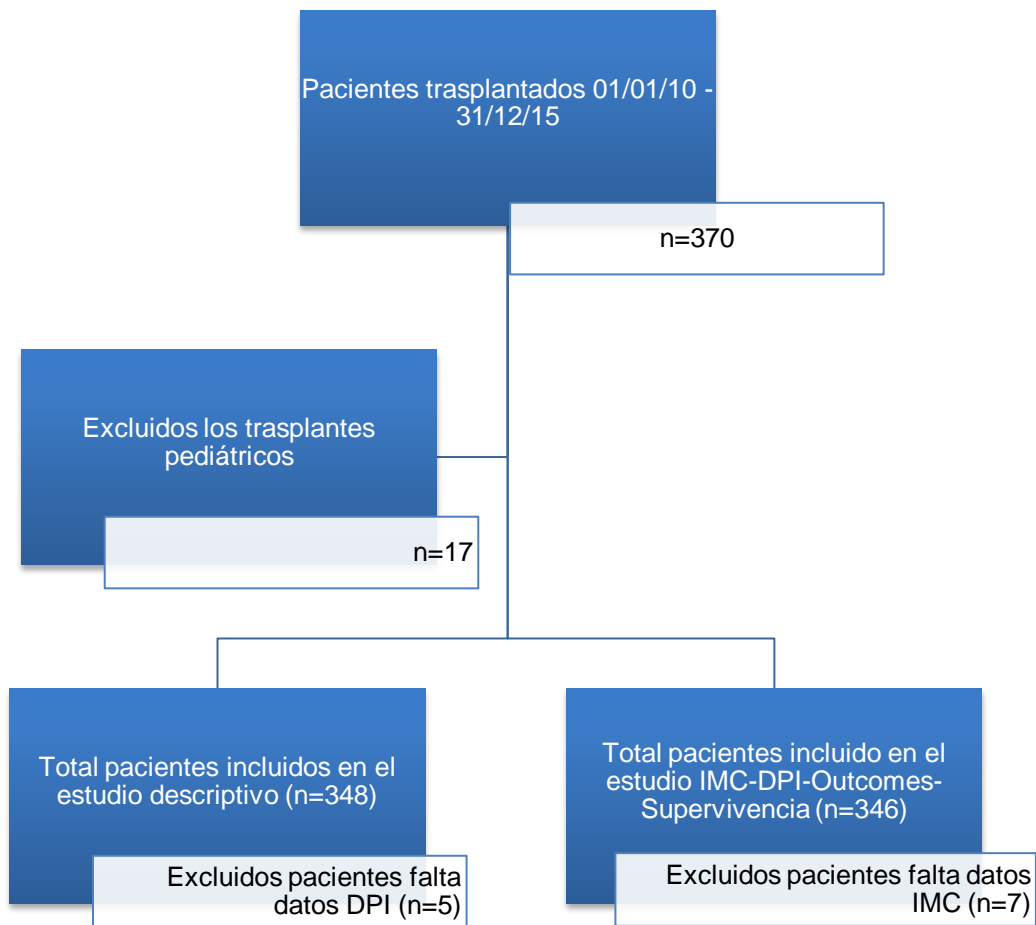


Figura 4. Pacientes incluidos en el estudio descriptivo general, en el estudio descriptivo de los grupos según IMC y en el estudio de la influencia del IMC en la DPI, supervivencia, morbilidad y BOS.

3. TÉCNICA QUIRÚRGICA Y SEGUIMIENTO

3.1. EXTRACCIÓN PULMONAR

La técnica de extracción pulmonar ha sido la misma en todos los trasplantes de la cohorte. Se realizó la extracción pulmonar en bloque, con o sin corazón, dependiendo de los órganos donados. Se ha realizado perfusión pulmonar anterógrada y retrógrada. Previo a la perfusión anterógrada, se administra 0,5 mg de Epoprostenol sódico (Flolan®) directamente en la arteria pulmonar, para vasodilatar la circulación pulmonar e inhibir la agregación plaquetar. La preservación se realizó con una solución con dextrano y pobre en potasio (Perfadex®).

3.2. IMPLANTE PULMONAR

Se ha realizado la misma técnica quirúrgica en todos los implantes pulmonares unilaterales y bilaterales.

Los trasplantes unipulmonares se han realizado por toracotomía anterior y los trasplantes bipulmonares secuenciales por toracotomía anterior bilateral con esternotomía transversa (toracotomía Clamshell)

Bajo intubación bronquial selectiva contralateral al pulmón a implantar se procede a neumonectomía del pulmón a trasplantar. En primer lugar se realiza la anastomosis bronquial, con material bioabsorbible, un copolímero de poliglactina 910 monofilamento (Monocryl® 3-0), término-terminal con puntos sueltos o sutura continua, dependiendo del cirujano, en la parte cartilaginosa y sutura continua en la parte membranosa. Tras la anastomosis bronquial se anastomosa término-terminalmente la arteria pulmonar principal del injerto con la del receptor mediante sutura continua con material sintético de polipropileno monofilamento e irreabsorbible (Prolene® 4-0). Por último, se realiza la

anastomosis del rodete de la aurícula izquierda conteniendo las 2 venas pulmonares ipsilaterales con sutura continua de polipropileno (Prolene® 3-0). Antes de la reperfusión de cada pulmón se administra una dosis de 500 mg de metilprednisolona endovenosa. Se procede a la reperfusión del injerto, realizando deaireación y limpieza del líquido de preservación por la aurícula izquierda. Finalmente, se realiza intubación orotraqueal y ventilación de ambos pulmonares.

En todos los casos se ha tomado muestra de BAS para microbiología en cada uno de los injertos previamente a implantarlos.

La circulación extracorpórea solo se utiliza en caso de dificultades técnicas que impidan el implante pulmonar o de las siguientes situaciones clínicas:

- Hipertensión pulmonar.
- Mala tolerancia a la ventilación unipulmonar.
- Disfunción del ventrículo derecho con inestabilidad hemodinámica.
- DPI y edema pulmonar
- Índice cardíaco $<2 \text{ L / min / m}^2$
- SvO₂ (saturación venosa mixta) $<60\%$
- PAPm $<50\text{-}60 \text{ mmHg}$
- SaO₂ (saturación arterial de oxígeno) $<85\%$
- Ph $<7,00$

3.3. CUIDADOS POSTOPERATORIOS

Los cuidados postoperatorios de los pacientes trasplantados se han llevado a cabo por los departamentos de Medicina Intensiva, Cirugía Torácica y Neumología, con el apoyo de otros servicios consultores como el servicio de Enfermedades Infecciosas, Microbiología, Anatomía Patológica, Inmunología, Radiología y Fisioterapia.

Una vez finalizado el implante los pacientes ingresaban en la UCI, con intubación orotraqueal y ventilación mecánica. Allí se iniciaba el tratamiento inmunosupresor así como la antibioticoterapia profiláctica y la fisioterapia tanto motora como cardiorrespiratoria.

Una vez retirada la ventilación mecánica invasiva, el paciente fue trasladado a la planta de hospitalización de Cirugía Torácica, para continuar con la convalecencia. Durante su estancia se realizó fibrobroncoscopia con biopsias transbronquiales, BAL y BAS para cultivos microbiológicos, un TC de tórax, una gammagrafía pulmonar de ventilación-perfusión y unas pruebas funcionales respiratorias completas. Una vez el paciente estaba clínicamente en buenas condiciones para ser dado de alta a su domicilio o a un centro sociosanitario, si necesitaba fisioterapia motora, los controles ambulatorios los realizaba el Servicio de Neumología.

3.4. PROTOCOLO DE INMUNOSUPRESIÓN

El régimen de inmunosupresión se ha realizado mediante la triple terapia con corticoesteroides (metilpredinsona), un anticalcineurínico (tacrolimus) y un antimetabólico (micofenolato mofetil o ácido micofenólico).

Las dos primeras dosis de metilprednisolona se administraban en el quirófano a dosis de 500 mg antes de la perfusión de cada pulmón. Posteriormente se administraban 375 mg el primer día y pauta descendente hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de 0,1-0,2 mg/kg/día el resto de la vida.

El tacrolimus se inició el primer día postrasplante cada 12 horas. Los niveles valle de tacrolimus se fueron controlando periódicamente con el objetivo de mantenerlos entre 8 y 15 ng/ml en el postoperatorio. Durante su estancia en UCI el control era diario y lunes-miércoles-viernes durante su ingreso en planta de hospitalización.

El micofenolato mofetil o ácido micofenólico se se administró a partir de la segunda semana, a dosis de 500 mg cada 12 horas en el caso del micofenolato mofetilo y 360 mg cada 12h en el caso del ácido micofenólico, manteniendo niveles entre 2 y 4 µg/ml y los leucocitos totales por encima de $4 \times 10^9/l$. Durante su estancia en UCI el control de los niveles valle de micofenolato fue diario y lunes-miércoles-viernes tras su ingreso en planta.

Los episodios de rechazo agudo se han tratado con bolos de metilprednisolona de 5-10 mg/kg IV tres días consecutivos. En caso de la persistencia de signos de rechazo agudo, se repetían los bolos de metilprednisolona y posteriormente, si no se resolvía el cuadro, se recurría a los anticuerpos monoclonales o a la plasmaféresis en caso de existir indicios de rechazo mediado por anticuerpos.

3.5. PROFILAXIS ANTIINFECCIOSA

La profilaxis antiinfecciosa se ha realizado mediante una triple terapia con antibacterianos, antifúngicos y antivirales.

Los pacientes que no presentaban enfermedad séptica previa a la intervención, recibían antibacterianos de amplio espectro durante 5 días, habitualmente con amoxicilina-clavulánico (2 g cada 8 horas IV) y cefepime (1 g cada 8 horas IV). En los pacientes con enfermedad séptica preoperatoria, se realizaba tratamiento antibiótico basado en los gérmenes aislados en los últimos cultivos y en el caso de existir cultivos

positivos en el donante se ajustaba la pauta antibiótica al resultado de estos cultivos. Todos los pacientes recibieron profilaxis con cotrimoxazol para el *Pneumocystis jirovecii* (400 mg de sulfametoxazol y 80 mg de trimetoprim) desde el momento en el que toleraron la ingesta oral junto con ácido fólico diario.

La profilaxis antifúngica para el *Aspergillus* se ha realizado con anfotericina B liposomal nebulizada que se administró en dosis de 25 mg (6 ml) 3 veces por semana los primeros 60 días postrasplante, 25 mg cada semana entre los días 60 y 180 y 25 mg cada 2 semanas a partir de los 180 días de forma indefinida.

La profilaxis para el CMV se ha realizado mediante el ganciclovir o el valganciclovir. En los primeros días del postoperatorio se administró una dosis de 5mg/kg/12h de ganciclovir IV y posteriormente 900 mg/día de valganciclovir oral cuando toleraban la ingesta.

4. VARIABLES DEL ESTUDIO

Las variables recogidas en el estudio tienen como objetivo la descripción general de la población estudiada, la descripción general de la población dividida en función de su IMC, la descripción de la relación del IMC con la DPI, días VM, días de estancia en UCI y hospitalaria, con el tiempo libre de BOS y con la mortalidad a 30d, 90d, 1 y 3 años, y controlar la confusión de la relación de la DPI con otros factores de riesgo.

Las variables se agrupan en:

- Variables preoperatorias del receptor:
 - Sexo
 - Edad en el momento del trasplante
 - Patología pulmonar

- Grupo sanguíneo
- IMC
- IMC estratificado en grupos: se ha tomado como referencia los criterios establecidos por la OMS
 - <18
 - 18-25
 - 25-30
 - 30
- FVC: en números absolutos y en porcentaje
- FEV1 preoperatorio: en números absolutos y en porcentaje
- Distancia recorrida en el W6T
- Saturación media en el W6T
- Hipertensión arterial (HTA)
- DM
- Hipertensión pulmonar: Se ha tomado como referencia la presión sistólica de la arteria pulmonar medida por ecocardiografía
- Coronariopatía: confirmada por cateterismo cardíaco
- Creatinina preoperatoria: medida en analítica general el día del implante.
- Enfermedades inflamatorias sistémicas
- Necesidad de VMI previa al trasplante
- Variables del donante.
 - Sexo
 - Edad en el momento de la donación
 - Causa de éxitus
 - Grupo sanguíneo
 - PaO₂ con FiO₂ 100% y PEEP 5
 - IMC: estratificado en grupos como la variable del receptor.
 - Tabaquismo
 - HTA
 - DM
 - Cardiopatías
 - Alteraciones radiológicas

- Tipo de alteración radiológica
 - Presencia de secreciones
 - Cultivos positivos del BAS: tomado en el momento del implante directamente del injerto previo al implante.
 - Clase de bacterias.
- Variables relacionadas con el acto quirúrgico.
 - Tipo de trasplante
 - Primer trasplante o retrasplante
 - Tiempo de isquemia del primer injerto: medido en horas
 - Tiempo de isquemia del segundo injerto: medido en horas
 - Resección pulmonar del injerto.
 - Uso de CEC
 - Motivo del uso de CEC
 - Tiempo de CEC: medido en minutos
 - Necesidad de transfusión de concentrados de hematíes
 - Número de concentrados de hematíes transfundidos
 - Necesidad de transfusión de plaquetas
 - Número de bolsas de plaquetas transfundidas
 - Necesidad de transfusión de bolsas de plasma
 - Número de concentrados de bolsas de plasma transfundidos
 - Uso de drogas vasoactivas durante el implante
 - Tipo de droga vasoactiva
- Variables relacionadas con la evolución postoperatoria
 - Pa/Fi T0: Pa/Fi a su llegada a UCI con FiO₂ 1 y PEEP 5
 - Necesidad de drogas vasoactivas durante el postoperatorio
 - Presencia de DPI: medida según los criterios de la ISHLT (91)
 - Grado DPI: según los criterios de la ISHLT (91) y Shah et al. (92)
 - Días de duración de la DPI
 - Presencia de rechazo agudo: según los criterios de la ISHLT (363)
 - Sobreinfección respiratoria
 - Tiempo de VMI: medida en días

- Estancia en UCI
- Estancia hospitalaria
- Presencia de BOS (364)
- Tiempo libre de BOS
- Mortalidad:
 - 30d
 - 90d
 - 1año
 - 3 años
- Tiempo medio de seguimiento

5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos descriptivos se presentan como media y desviación estándar o mediana y cuartiles para las variables continuas y como porcentajes para las variables categóricas.

Las comparaciones entre los grupos predefinidos de IMC del receptor se realizaron con un análisis de la varianza (ANOVA) para las variables continuas con una distribución aproximadamente normal o con una prueba de Kruskal-Wallis en caso contrario. Cuando el valor p de la prueba estadística global del ANOVA era inferior a 0.05 se aplicó una corrección de Bonferroni a las comparaciones entre categorías específicas para mantener el nivel de significación estadística. En el caso de las pruebas de Kruskal-Wallis no se dio esta circunstancia.

Para estudiar la asociación de las variables categóricas con los grupos de IMC del receptor se utilizó la prueba de tendencia de Cochran-Armitage cuando la variable era dicotómica dada la naturaleza ordinal de las categorías de IMC, y la prueba de Fisher en caso contrario.

El incremento de riesgo de desarrollar una complicación no dependiente del tiempo (DPI, por ejemplo) se estimó mediante modelos de regresión logística, univariados y multivariados, y se expresa en odds ratio (OR) con su límite de confianza al 95%.

La asociación con el tiempo a desarrollar un evento (éxito o BOS, por ejemplo) se estimó mediante análisis de Kaplan-Meier y la prueba de log-rank.

El límite de significación estadística se situó en un valor p inferior a 0.05. Todos los análisis se realizaron con el programa SAS[®] 9.3 (SAS Institute Inc, Cary, NC, USA).

RESULTADOS

1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

1.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO RECEPTORES PRETRASPLANTE

El HUVH ha realizado entre 1 de Enero del 2010 y el 31 de Diciembre del 2015 370 trasplantes pulmonares, 353 fueron en adultos. Para este estudio se ha tomado como muestra los 353 trasplantes pulmonares en adulto, excluyendo aquellos en los que no se recogió la variable talla, peso del receptor y/o DPI, por lo que quedó una muestra de 348 pacientes. (Fig.4)

La edad media fue de 52,6 años (DE=11,6 años), el 63,2% eran hombres y el 36,8% fueron mujeres. La indicación más frecuente fue la patología restrictiva con un 45,7%, seguida de la EPOC con un 32,2% (Fig.5). Para realizar el estudio univariante, multivariante y de supervivencias, las indicaciones se han agrupado en supurativas, que incluye la EPOC, bronquiectasias y fibrosis quísticas, en restrictivas y en otras, que incluye HTP, linfangioleiomiomatosis, histiocitosis y otras (Fig.6). El grupo sanguíneo más frecuente fue el grupo A (Fig. 7).

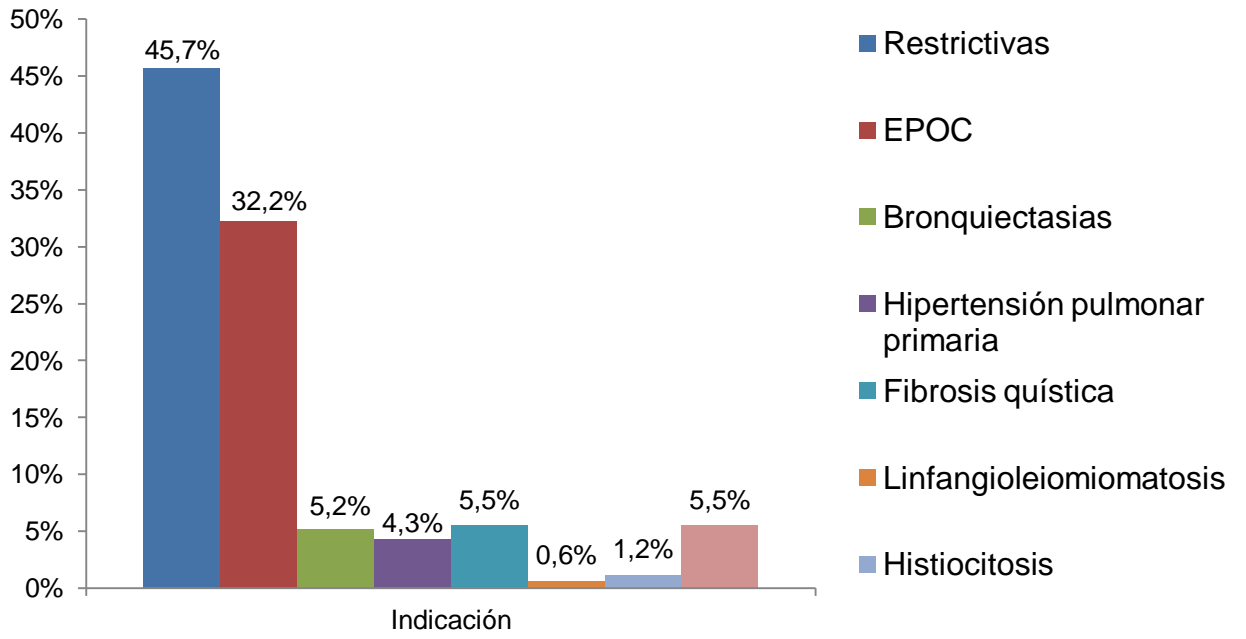


Figura 5. Frecuencia de indicaciones

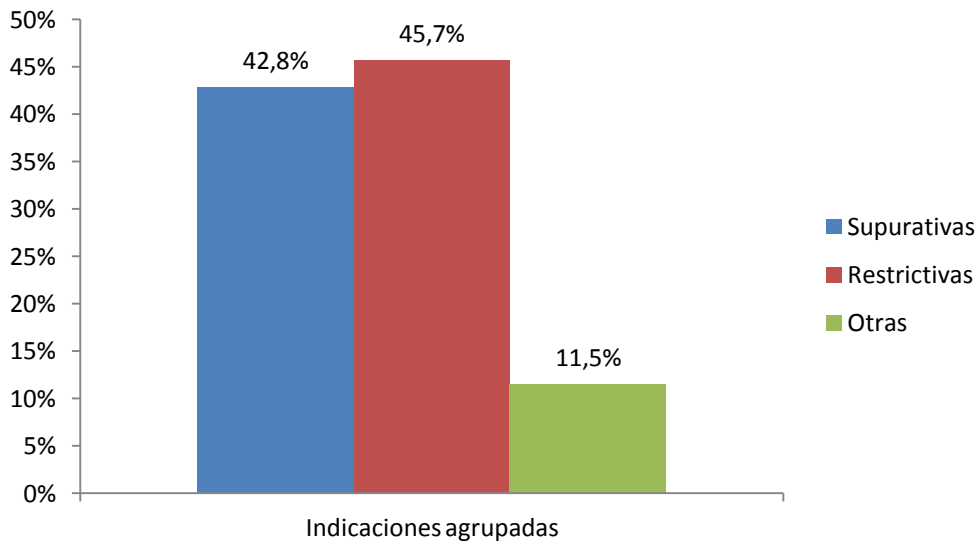


Figura 6. Indicaciones para trasplante pulmonar agrupadas

Grupo Sanguíneo

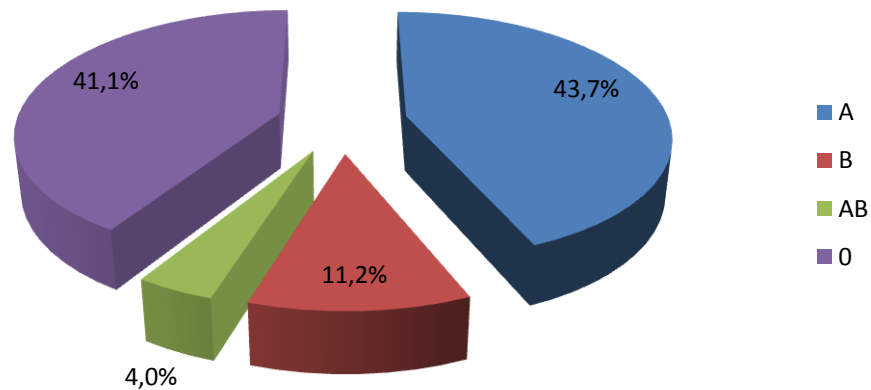


Figura 7. Frecuencia de grupos sanguíneos

El IMC medio fue de 25,1 kg/m² (DE=4,6). Para el estudio se ha agrupado a los pacientes en función del IMC en 4 grupos siguiendo los criterios marcados por la OMS en IMC <18 (desnutrición), IMC 18-25 (normopeso), IMC 25-30 (sobrepeso), IMC >30 (obesidad). El grupo más frecuente fue el normopeso con un 39,3%. (Fig. 8)

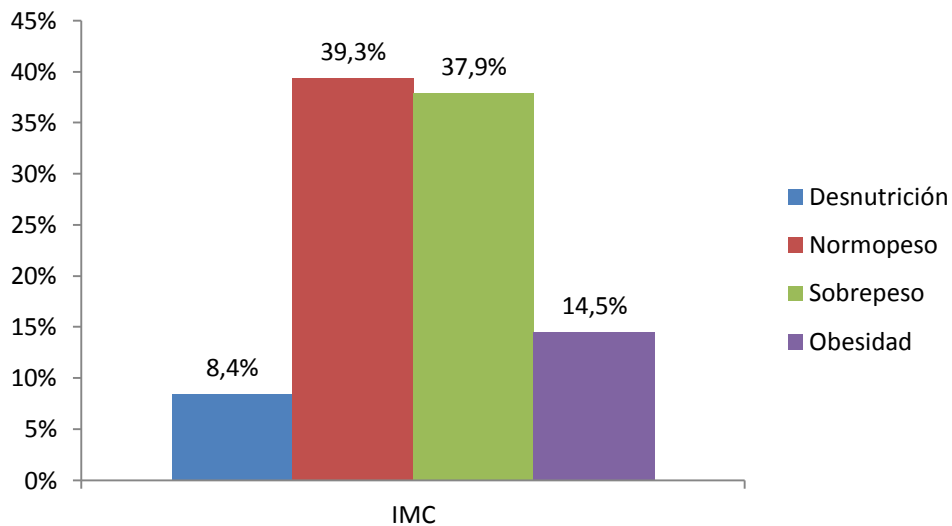


Figura 8. Frecuencia grupos IMC

Referente a los hábitos tóxicos y a los antecedentes patológicos previos al trasplante, el 66,1% de los pacientes eran ex-fumadores, el 19,3% tenían HTA, el 12,9% eran DM, presentaban coronariopatía el

8.6%, que fue corregida previa al trasplante. La creatinina sérica media fue de 0,77 mg/dL (DE=0,21). El 57,2% no presentaban HTP previa al trasplante. El 19,9% padecían enfermedades inflamatorias sistémicas.

Respecto a las pruebas respiratorias previas al trasplante, el FVC medio fue de 1,92L (DE=0,79), que representaba el 46,2% (DE=16,5). El FEV1 preoperatorio era de 1,29L (DE=0,69) que correspondía al 40,5% (DE=20,0). La distancia recorrida en el W6T fue de 282,5 metros (DE=105,0), con una saturación media de 85,8% (DE=6,1). El 43,3% de los pacientes realizaron el W6T con oxígeno mediante cánulas nasales a 3,71 litros/min (DE=1,35). El 3,5% de los pacientes precisaron ventilación mecánica previa al trasplante durante 5,5 días (DE=5,1).

1.2. ANÁLISIS DESCRIPTIVO RECEPTORES PRETRASPLANTE AGRUPADOS POR IMC

Se realizó el análisis descriptivo de los receptores pretrasplante agrupándolos en los 4 grupos en función de su IMC.(Tabla 1)

	IMC < 18 N=29 (DS)	IMC 18 – 25 N= 136 (DS)	IMC 25 – 30 N=131 (DS)	IMC > 30 N= 50 (DS)	p
Edad (a)	39,47 (15,18)	50,54 (12)	56,43 (7,92)	55,8 (9,36)	< 0,001
Sexo (%):					
• Hombres	55,18	60,29	65,65	70	0,105
• Mujeres	44,83	39,71	35,35	30	
Patología:					
• Supurativas	68,67	57,35	26,72	28	< 0,001
• Restrictivas	10,34	30,15	63,36	64	
• Otras	20,69	12,5	9,92	8	
Grupo Sanguíneo:					
• A	48,28	41,18	45,80	44	0,834
• B	3,45	11,76	12,98	10	
• AB	0	3,68	4,58	4	
• 0	48,28	43,38	36,64	42	
IMC (Kg/m2)	16,66 (1,05)	22,04 (1,97)	27,43 (25)	31,92 (1,68)	<0,001
Historia tabaquismo (%)	44,82	63,97	70,23	74	< 0,001
HTA (%)	6,9	13,97	24,43	28	0,002

DM (%)	41,38	6,62	11,45	18	0,314
Coronariopatía (%)	0	7,35	11,45	10	0,087
HTP	41,38	48,53	39,69	36	0,176
Enfermedad inflamatoria sistémica (%)	10,34	12,5	18,32	16	0,232
VMI preoperatoria (%)	6,9	5,15	2,29	0	0,034
IMC (Kg/m2)	16,66 (1,05)	22,04 (1,97)	27,43 (25)	31,92 (1,68)	0,148
FVC (L)	1,78 (0,94)	1,82 (0,81)	2 (0,71)	2,03 (0,77)	0,057
FVC (%)	41,46 (18,45)	44,07 (16,61)	48,15 (15,5)	48,67 (15,45)	<0,001
FEV1 (L)	0,93 (0,54)	1,09 (0,64)	1,47 (0,66)	1,54 (0,71)	<0,001
FEV1 (%)	27,87 (14,15)	34,48 (18,27)	46,78 (19,87)	46,98 (18,84)	0,042
Requerimiento oxigenoterapia (%)	37,5	38,17	44,8	55,32	0,009
Litros / min	2,61 (1,27)	3,44 (1,14)	4,01 (1,5)	3,88 (1,08)	0,345
W6T (metros)	311,17 (116,78)	272,37 (106,59)	286,11 (107,87)	290,09 (83,57)	0,007
Sat. Media W6T	88,78 (5,04)	86,59 (6,09)	85,01 (5,98)	84,42 (6,14)	0,001
Días IOT pretrasplante	10 (4,24)	5,11 (5,4)	3 (2,83)	-	0,385

Tabla 1. Estudio descriptivo de las características pretrasplante por grupos de IMC

En los casos en los que se observó que existían diferencias estadísticamente significativas en las variables continuas se realizó la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples, en el caso de la edad del receptor (Tab.2), FEV1 preoperatorio (Tab.3 y 4), cantidad de oxigenoterapia para la realización del W6T (Tab.5), saturación media del W6T (Tab.6), niveles de creatinina sérica pretrasplante (Tab.7)

	Diferencia entre medias	IC 95%	Sig.
<18 / 18-25	-11,068	-16,816 - -5,320	***
<18 / 25-30	-16,962	-22,729 - -11,194	***
<18 / >30	-16,330	-22,890 - -9,771	***
18-25 / 25-30	-5,894	-9,334 - -2,454	***
18-25 / >30	-5,263	-9,910 - -0,615	***
25-30 / >30	0,631	-4,040 - 5,303	

Tabla 2. Diferencias en la edad del receptor entre grupos de IMC. *** Significación estadística < 0.05 con ajuste de Bonferroni

	Diferencia entre medias	IC 95%	Sig.
<18 / 18-25	-0,158	-0,528 - 0,211	
<18 / 25-30	-0,545	-0,917 - -0,174	***
<18 / >30	-0,617	-1,036 - -0,197	***
18-25 / 25-30	-0,387	-0,599 - -0,175	***

18-25 / >30	-0,458	-0,746 - -0,170	***
25-30 / >30	-0,071	-0,361 - 0,218	

Tabla 3. Test Bonferroni para FEV1 (L) preoperatorio *** Significación estadística < 0.05 con ajuste de Bonferroni

	Diferencia entre medias	IC 95%	Sig.
<18 / 18-25	-6,611	-17,068 - 3,847	
<18 / 25-30	-18,913	-29,404 - -8,423	***
<18 / >30	-19,107	-31,003 - -7,210	***
18-25 / 25-30	-12,303	-18,379 - -6,226	***
18-25 / >30	-12,496	-20,766 - -4,226	***
25-30 / >30	-0,193	-8,505 - 8,119	

Tabla 4. Test Bonferroni para FEV1 (%) preoperatorio. *** Significación estadística < 0.05 con ajuste de Bonferroni

	Diferencia entre medias	IC 95%	Sig.
<18 / 18-25	-0,825	-2,089 - 0,439	
<18 / 25-30	-1,398	-2,647 - -0,148	***
<18 / >30	-1,263	-2,622 - 0,094	
18-25 / 25-30	-0,572	-1,263 - 0,117	
18-25 / >30	-0,438	-1,311 - 0,433	
25-30 / >30	0,134	-0,716 - 0,984	

Tabla 5. Test Bonferroni para cantidad de oxigenoterapia. *** Significación estadística < 0.05 con ajuste de Bonferroni

	Diferencia entre medias	IC 95%	Sig.
<18 / 18-25	2,190	-1,479 - 5,859	
<18 / 25-30	3,767	0,087 - 7,447	***
<18 / >30	4,359	0,238 - 8,481	***
18-25 / 25-30	1,577	-0,430 - 3,584	
18-25 / >30	2,169	-0,563 - 4,902	
25-30 / >30	0,592	-2,155 - 3,340	

Tabla 6. Test Bonferroni para saturación media W6T. *** Significación estadística < 0.05 con ajuste de Bonferroni

	Diferencia entre medias	IC 95%	Sig.
<18 / 18-25	-0,077	-0,189 - 0,034	
<18 / 25-30	-0,139	-0,251 - -0,026	***
<18 / >30	-0,157	-0,285 - -0,029	***
18-25 / 25-30	-0,061	-0,129 - 0,006	
18-25 / >30	-0,079	-0,170 - 0,011	
25-30 / >30	-0,018	-0,109 - 0,073	

Tabla 7. Test Bonferroni para niveles de creatinina sérica pretasplante *** Significación estadística < 0.05 con ajuste de Bonferroni

1.3. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS DONANTES

Los donantes tenían una edad media de 49,083 (SD=14,213). El 46,26% eran mujeres. El AVC tanto hemorrágico como isquémico fue la causa de éxitus en el 70,32% de los donantes (Fig.9). El grupo sanguíneo más frecuente fue el grupo 0 (42,39%) (Fig. 10). El IMC medio fue de 25,99 kg/m², se dividió la muestra en cuatro grupos en función del IMC, igual que con los receptores, siendo el IMC de 18-25 el más frecuente (Fig. 11). La PaO₂ media con la FiO₂ 1 y la PEEP de 5 en el momento de la extracción fue de 453,19 mmHg.

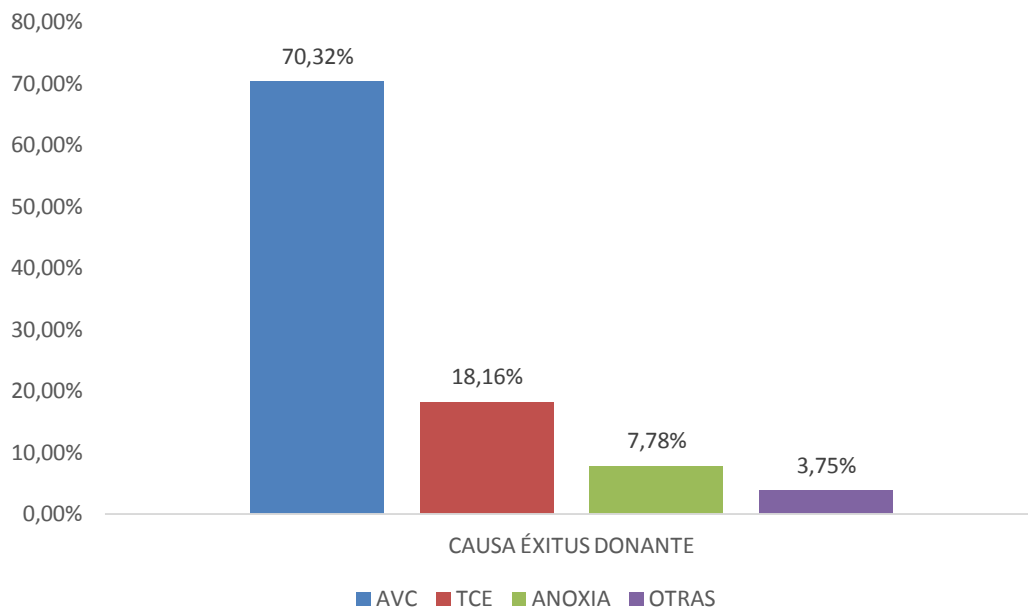


Figura 9. Causa de éxitus en los donantes

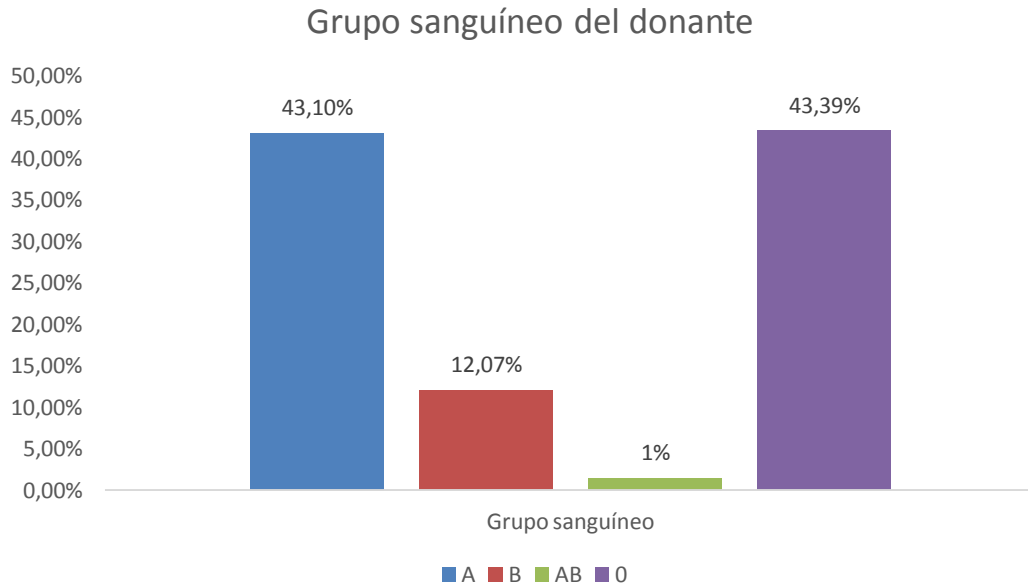


Figura 10. Grupo sanguíneo del donante

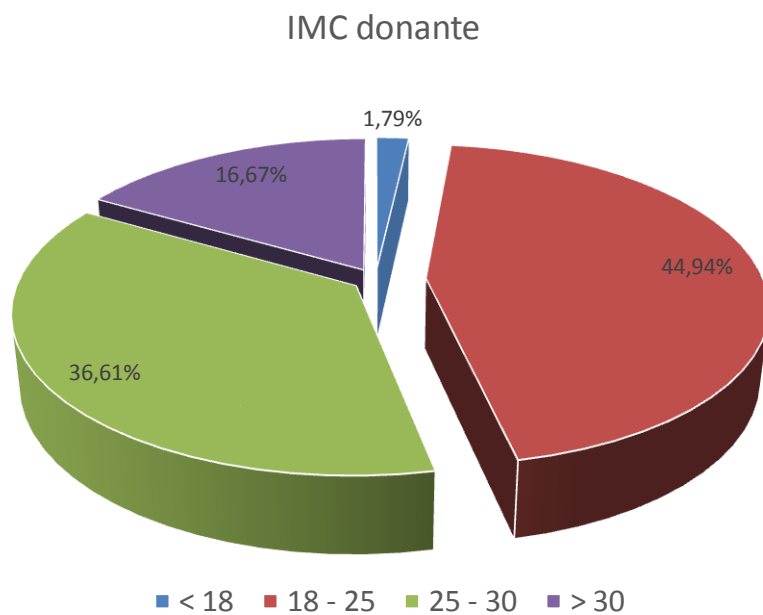


Figura 11. IMC del donante

En cuanto a los hábitos tóxicos del donante y antecedentes patológicos, el 42,73% eran fumadores activos (Fig. 12). El 30,21% tenían HTA y el 7,27 eran diabéticos. El 4,5% tenían alguna cardiopatía conocida.

Tabaquismo

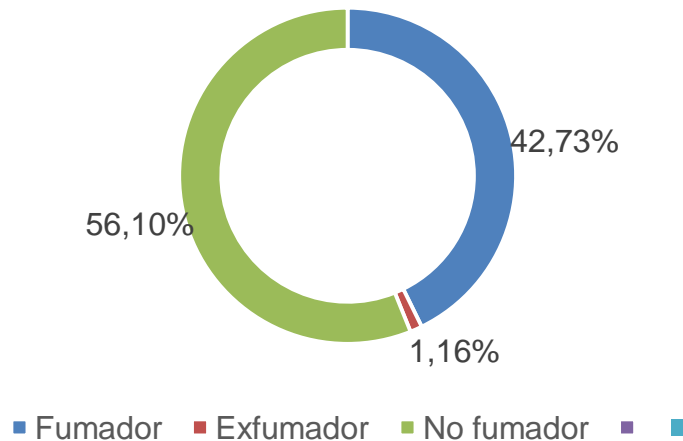


Figura 12. Antecedente de tabaquismo en el donante.

El 19,25% de los donantes presentaban alguna alteración radiológica en la radiografía de tórax posteroanterior, siendo la atelectasia la anomalía más frecuente (36,76%) (Fig. 13). El 13,51% de los donantes presentaban secreciones purulentas antes del trasplante y el 32,56% tenían cultivos positivos en el BAS recogido intraoperatoriamente antes del implante. El germen más frecuente aislado fue la *Pseudomonas Aeruginosa* (Fig. 14). En los casos en el que los cultivos resultaron positivos para algún germen se modificó la pauta antibiótica ajustándola al resultado del antibiograma.

Alteraciones radiológicas en el donante

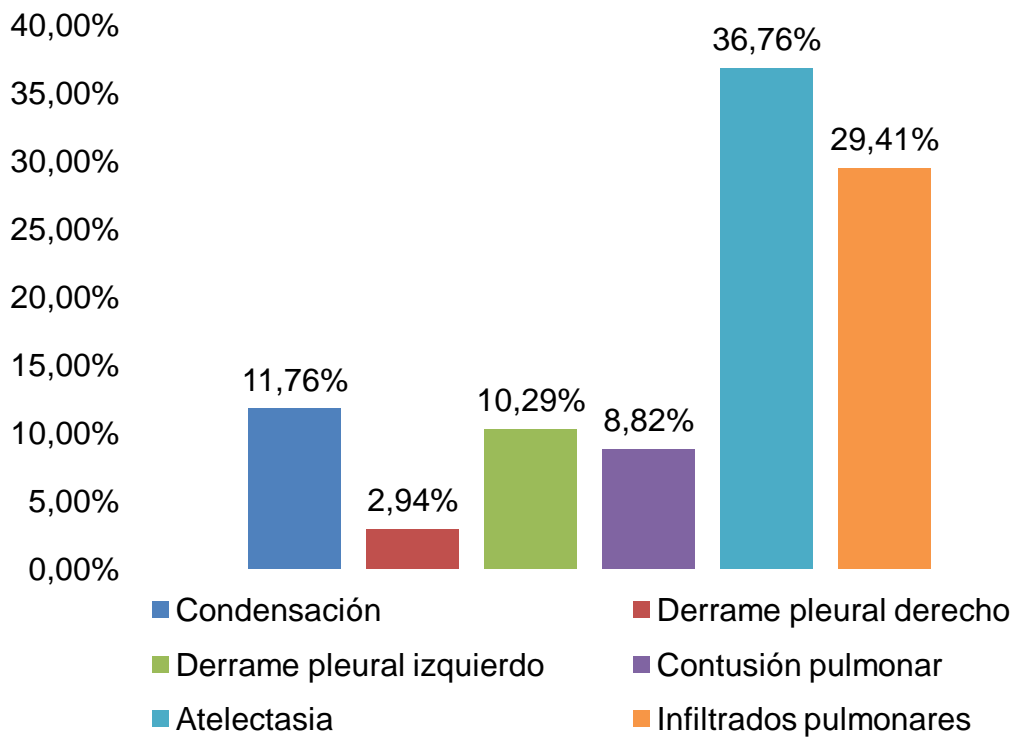


Figura 13. Alteraciones radiológicas en el donante.

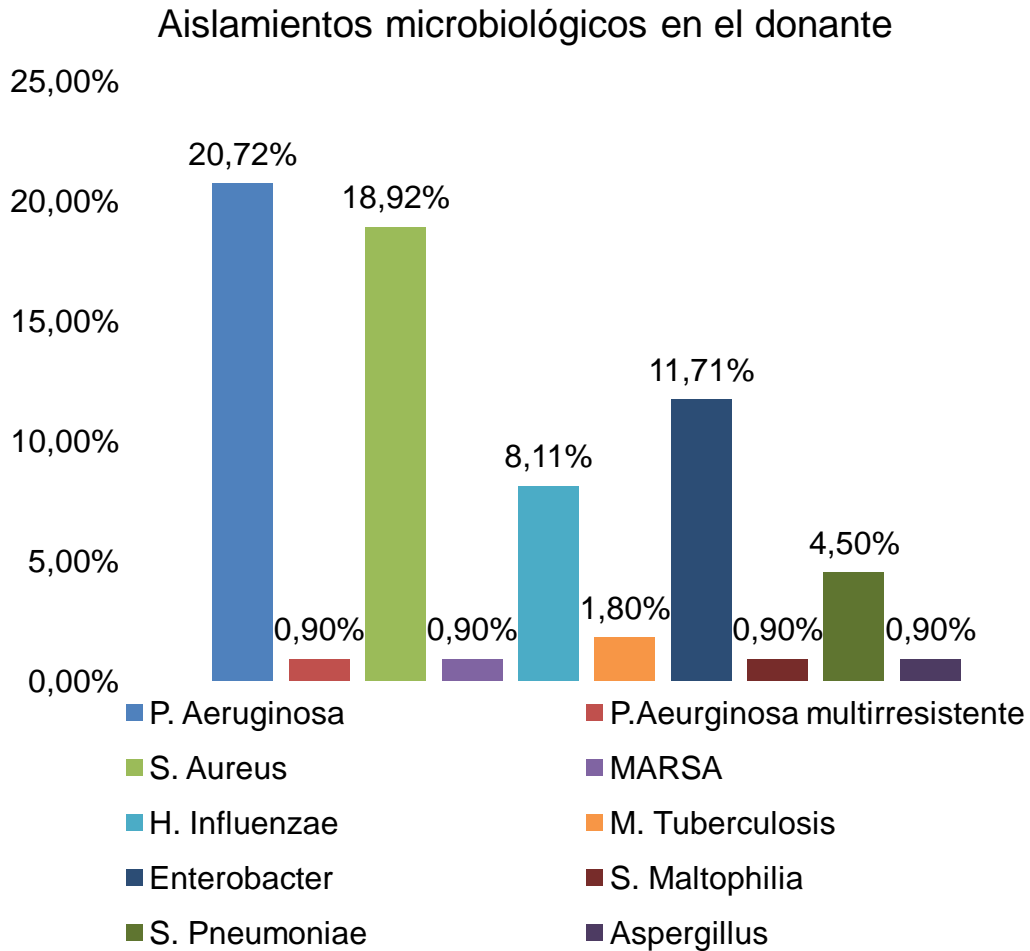


Figura 14. Aislamientos microbiológicos en el donante

1.4. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS DONANTES AGRUPADOS POR EL IMC DE LOS RECEPTORES

Se realizó el análisis descriptivo de las características de los donantes agrupados en función del IMC de los receptores. (Tabla 8).

	IMC < 18 N=29 (DS)	IMC 18 – 25 N= 136 (DS)	IMC 25 – 30 N=131 (DS)	IMC > 30 N= 50 (DS)	p
Edad(años)	44,172 (14,362)	49,581 (13,869)	49,45 (14,419)	49,62 (14,399)	0,286
Sexo					
• Hombre (%)	62,07	51,47	56,49	50	0,682
• Mujer (%)	37,93	48,53	43,51	50	
Grupo Sanguíneo(%):					

• A	44,83	42,65	44,27	42	0,478
• B	0	11,03	15,27	12	
• AB	0	1,47	2,29	0	
• 0	55,17	44,85	38,17	46	
IMC donante	25,49 (4,62)	25,67 (3,94)	25,87 (4,49)	27,13 (4,67)	0,211
IMC donante grupos(%)					
• <18					
• 18-25	0	1,55	2,34	2,04	0,783
• 25-30	46,43	49,61	43,75	36,73	
• >30	42,86	33,33	38,28	36,73	
	10,71	15,5	15,63	24,49	
PaO2 donante	444,72 (71,26)	459,69 (79,01)	452,46 (68,94)	444,58 (69,69)	0,543
Causa éxitus					
• ACV	72,41	72,79	66,15	72	0,594
• TCE	20,69	14,71	22,31	16	
• Anoxia	3,45	10,29	6,15	8	
• Otras	3,45	2,21	5,39	4	
Tabaquismo(%)					
• Fumador	41,38	42,54	42,31	44,9	0,346
• No fumador	58,62	57,46	54,62	55,1	
• Exfumador	0	0	3,08	0	
HTA(%)	14,29	30,38	31,97	30,43	0,272
DM(%)	3,57	8,33	4,92	10,87	0,612
Cardiopatía (%)	7,14	4,55	4,03	4,26	0,61
Anomalías Rx(%)	20,69	19,12	17,56	22	0,939
Fiebre(%)	14,81	7,69	5,56	2,22	0,04
Secreciones(%)	27,59	13,97	9,92	14	0,113
Cultivo BAS positivo (%)	42,68	37,78	29,46	22	0,014

Tabla 8. Características de los donantes en función del IMC de los receptores.

1.5. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DEL IMPLANTE

El 61,21% de los trasplantes fueron bipulmonares y el 1,73% retrasplantes. El tiempo de isquemia fría, medido desde el clampaje de la aorta ascendente hasta el desclampaje de la arteria pulmonar después del implante, del primer injerto fue de 250,67 minutos y de 339,57 minutos el segundo en el caso de los bipulmonares. El 26,72% de los implantes se realizaron con bomba de circulación extracorpórea durante 177,30 min (DS= 86,58), siendo la causa más frecuente la HTP medida con el catéter intraarterial pulmonar intraoperatoriamente (52,13%) (Fig.15).

Motivo CEC

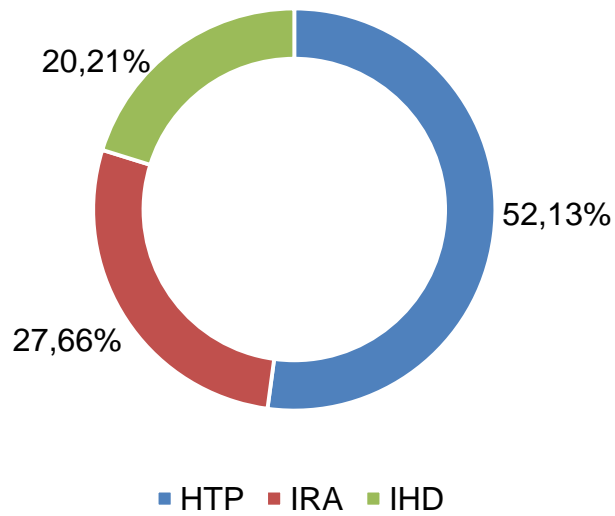


Figura 15. Causa de CEC. HTP: hipertensión pulmonar, IRA: insuficiencia respiratoria aguda, IHD: inestabilidad hemodinámica

El 10,06% de los receptores precisaron resecciones mayores durante el implante para adecuar el tamaño del injerto a la caja torácica. El 65,12% de los pacientes precisó transfusión de concentrados de hemáties, 3,81 bolsas (DS= 3,35), 1,95 (DS= 1,54) pool de plaquetas y 3,31 (DS= 2,40) bolsas de plasma fresco. (Fig. 16)

Transfusión de hemoderivados

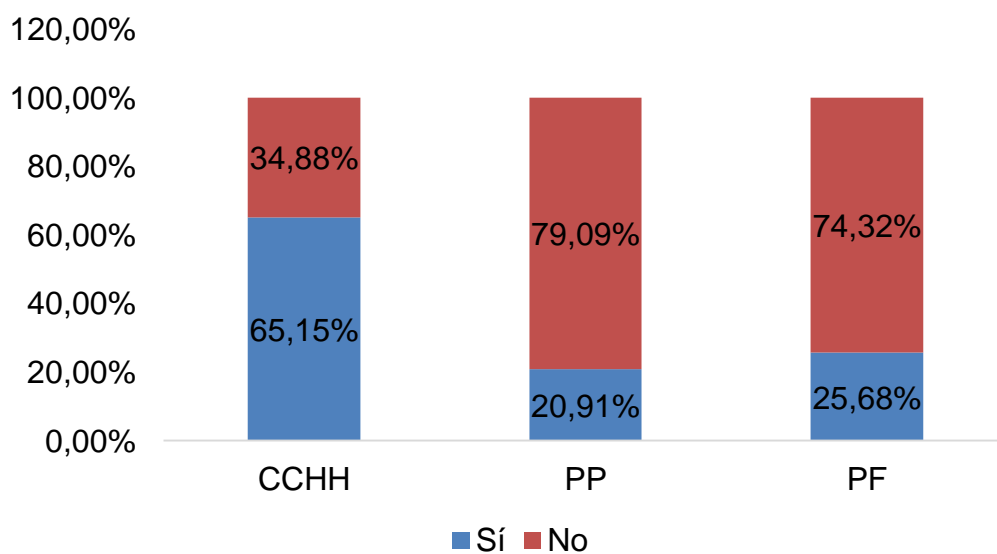


Figura 16. Transfusión de hemoderivados. CCHH: concentrado de hemáties; PP: pool de plaquetas; PF: plasma fresco

Durante la cirugía el 59,59% de los pacientes precisó soporte vasoactivo, siendo la noradrenalina el más frecuente (92,38%) (Fig. 17). El 42,51% precisaron NO.

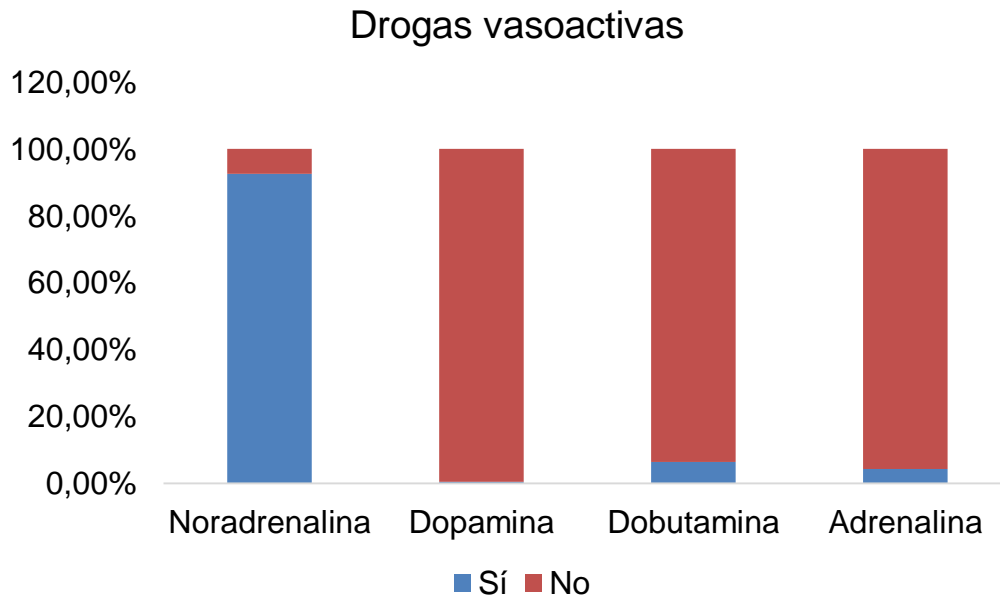


Figura 17. Drogas vasoactivas

1.6. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DEL IMPLANTE AGRUPADO POR IMC DEL RECEPTOR

Se realizó el análisis descriptivo de las variables intraoperatorias en función del IMC de los receptores. (Tabla 9).

	IMC < 18 N=29 (DS)	IMC 18 – 25 N= 136 (DS)	IMC 25 – 30 N=131 (DS)	IMC > 30 N= 50 (DS)	p
Tipo trasplante(%)					
• Unipulmonar	10,34	22,06	57,25	54	<0,0001
• Bipulmonar	89,66	77,94	42,75	46	
Retrasplante(%)	10,34	1,48	0,76	100	0,003
T. isquemia 1º injerto(min)	221,90	235,83	265,73 (81,62)	266,42 (78)	0,0004

	(59,63)	(61,77)			
T. isquemia 2º injerto(min)	332,88 (66,61)	330,39 (71,80)	348,07(240,01)	367,17(60,77)	0,097
Uso CEC (%)	17,24	30,15	24,43	28	0,851
T. CEC (min)	240,20 (56,07)	175,48 (94,03)	152,33 (84,28)	209,07(60,14)	0,069
Uso CCHH(%)	87,76	78,52	52,67	48,94	<0,0001
Nº CCHH	5,92 (6,14)	3,70 (2,62)	3,64 (3,03)	2,75 (2,69)	0,006
Uso PP (%)	24,14	26,15	15,32	17,78	0,091
Nº PP	2,71 (1,80)	1,77 (1,21)	1,52 (0,81)	2,11 (1,36)	0,134
Uso PF (%)	44,83	31,30	17,74	17,78	0,0008
Nº PF	4,54 (4,67)	3,20 (1,76)	2,86 (1,42)	3,11 (2,09)	0,234
Uso DVA (%)	68,97	61,76	59,23	46,81	0,051
Resección(%)	3,45	9,56	10,69	14	0,161

Tabla 9. Análisis descriptivo intraoperatorio en función del IMC de los receptores

En los casos en los que se observaron diferencias estadísticamente significativas, se realizó el test de Bonferroni para comparaciones múltiples. (Tab.10 y 11).

	Diferencia entre medias	IC	Sig.
<18 / 18-25	-13,933	-53,12 – 25,254	
<18 / 25-30	-43,836	-83,129 – -4,544	***
<18 / >30	-44,523	-89,214 – 0,167	
18-25 / 25-30	-29,903	-53,385 - -6,422	***
18-25 / >30	-30,59	-62,288 – 1,107	
25-30 / >30	-0,687	-32,515 – 31,14	

Tabla 10. Test de Bonferroni para el tiempo de isquemia del 1º injerto. *** Significación estadística < 0.05 con ajuste de Bonferroni

	Diferencia entre medias	IC	Sig.
<18 / 18-25	2,219	0,235 – 4,201	***
<18 / 25-30	2,273	0,198 – 4,348	***
<18 / >30	3,166	0,634 – 5,699	***
18-25 / 25-30	0,055	-1,295 – 1,406	
18-25 / >30	0,948	-1,035 – 2,931	
25-30 / >30	0,892	-1,182 – 2,968	

Tabla 11. Test de Bonferroni para el número de CCHH intraoperatorios*** Significación estadística < 0.05 con ajuste de Bonferroni

1.7. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DEL POSTOPERATORIO

Tras el implante los pacientes ingresaron en la UCI. La PaFi con FiO₂ 100% y PEEP 5 a su llegada fue de 249 (DS=148,32). El 82,08% de los receptores precisaron drogas vasoactivas durante el periodo postoperatorio y 30,35% NO. El 51,18% presentaron sobreinfección respiratoria, en el 93.6% de los casos se aisló una bacteria en el aspirado traqueal o en el BAL, siendo la más frecuente la P. Aeruginosa (Fig.18), el 12,94% de los cultivos fueron positivos para hongos(Fig.19) y en el 2.17% una micobacteria (Fig.20)

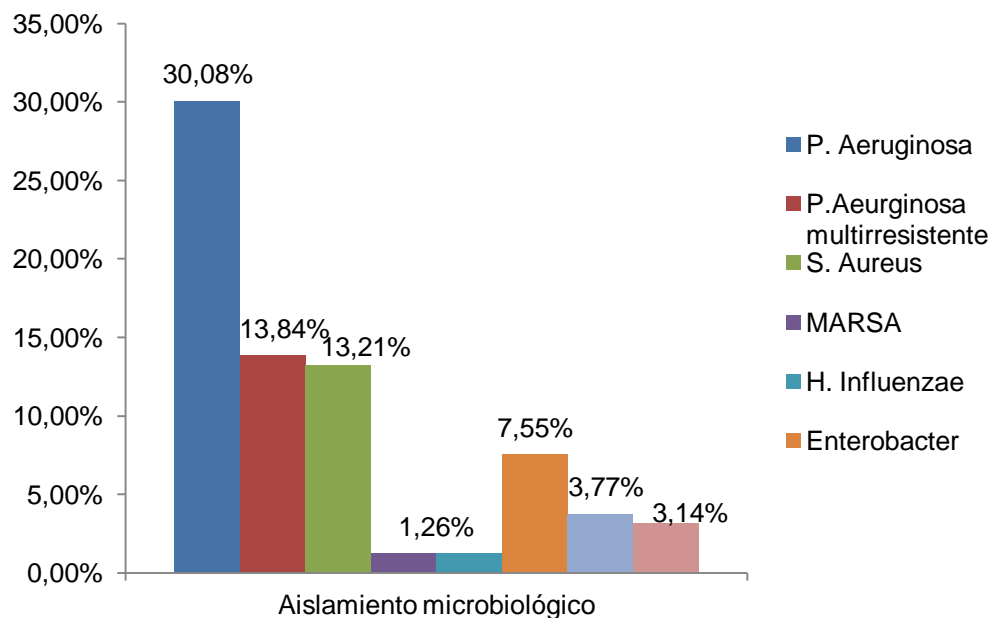


Figura 18. Aislamiento bacterianos postoperatorios receptor

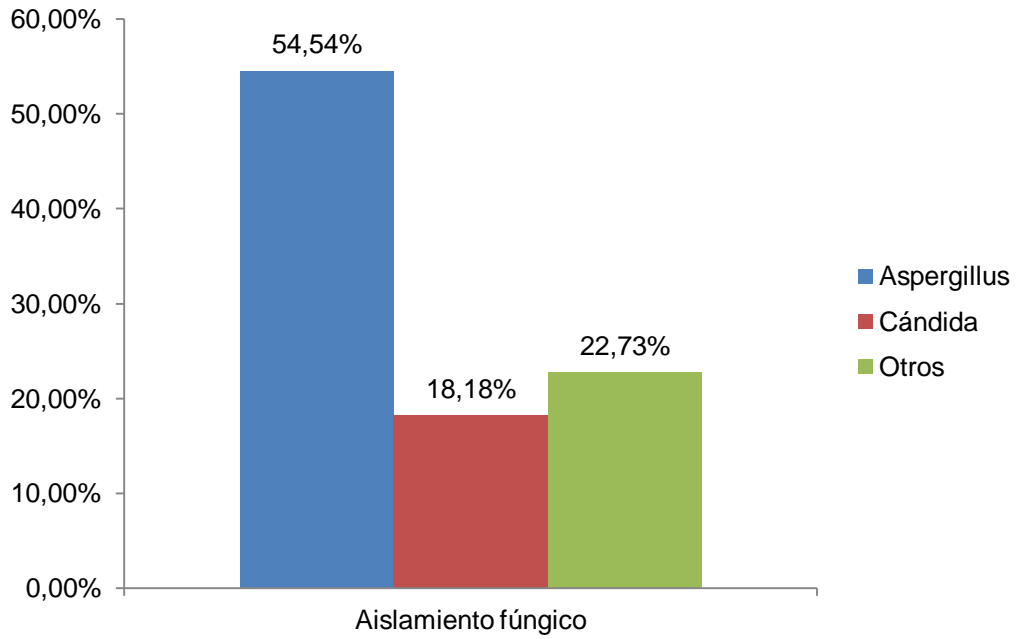


Figura 19. Aislamientos fúngicos postoperatorios receptor

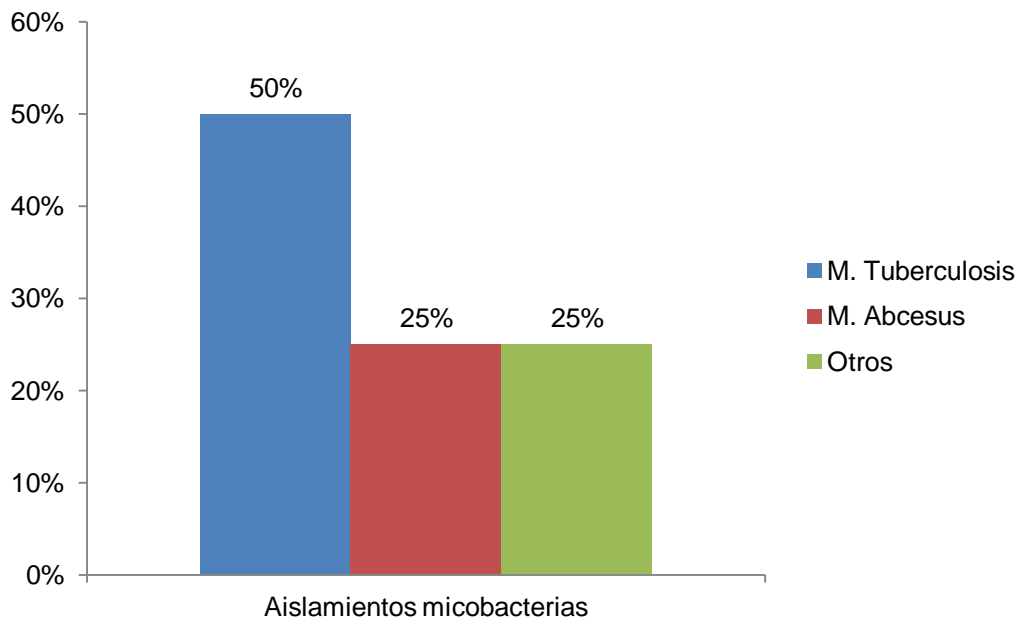


Figura 20. Aislamientos micobacterias postoperatorios receptor

El 41,28% de los receptores presentaron DPI, el tipo 3 (82,97%) (Fig. 21) a T0 (70,14%) fue el más frecuente (Fig. 22) con una duración media de 3,16 (SD=2.13). El 37.75% de los receptores presentaron rechazo agudo. La mediana del tiempo que precisaron VMI fue de 7 días (2-38), la estancia mediana en UCI fue de 18 días (7-41) y la estancia

mediana hospitalaria de 38 días (25-58). El tiempo de seguimiento fue de 2,28 años (SD=1,73).

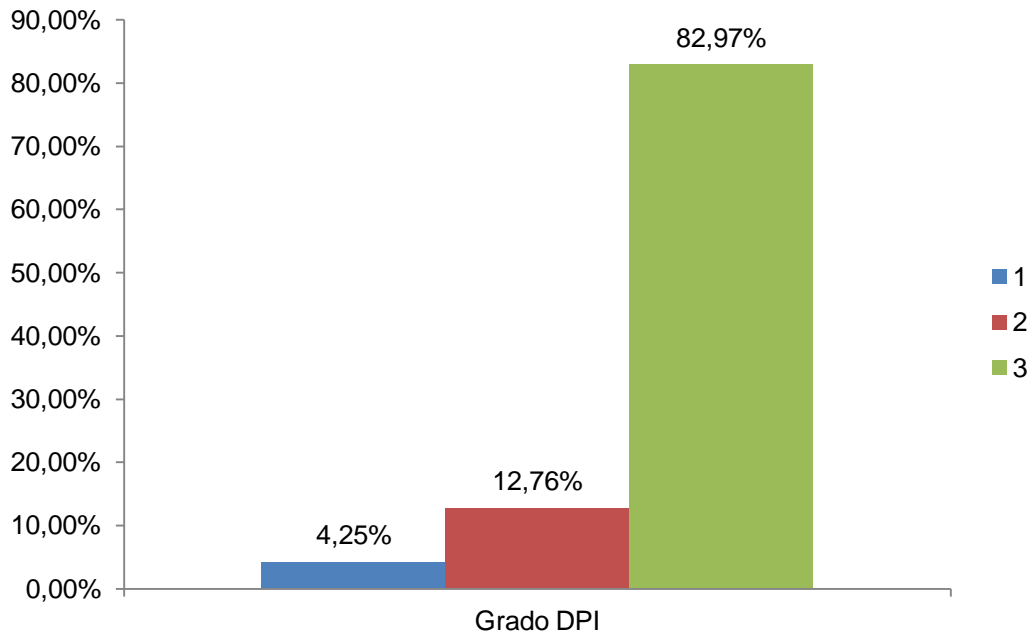


Figura 21. Grado DPI

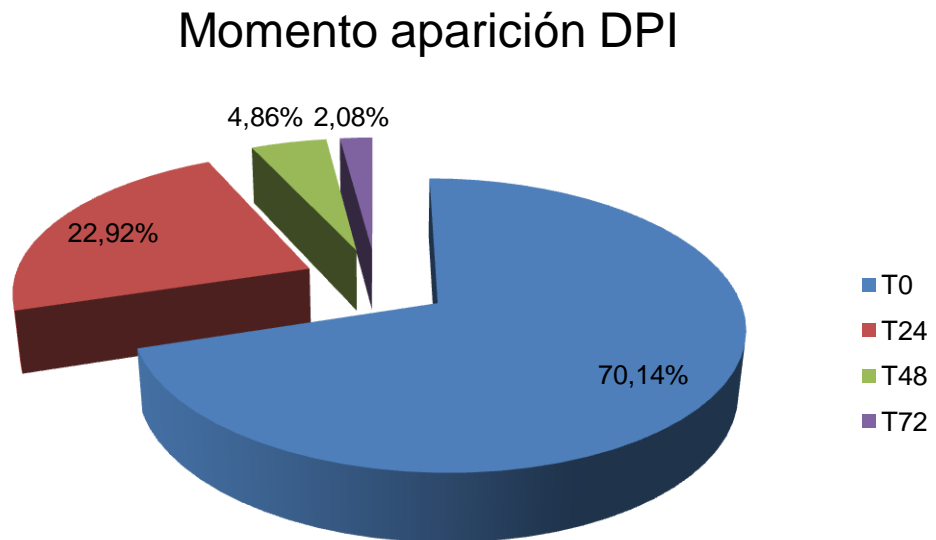


Figura 22. Momento aparición DPI

1.8. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DEL POSTOPERATORIO EN FUNCIÓN DEL IMC DEL RECEPTOR

Se realizó el análisis descriptivo de las variables postoperatorios en función del IMC de los receptores. (Tabla 12). El análisis de DPI, tiempo de VMI, rechazo agudo, estancia en UCI, estancia hospitalaria, incidencia de BOS, tiempo libre de BOS y mortalidad, en función del IMC de los receptores se analiza en los siguientes apartados.

	IMC <18 N=29 (SD)	IMC 18 – 25 N=138 (SD)	IMC 25 - 30 N=131 (SD)	IMC >30 N=50 (SD)	p
PaFi T0	279,1 (173,77)	266,66 (148,71)	241,32 (147,52)	200,3 (124,78)	0,039
SVA (%)	68,97	61,76	59,23	46,81	0,05
Sobreinfección respiratoria(%)	65,52	51,85	48,44	45,65	0,11

Tabla 12. Análisis descriptivo de variables postoperatorias según IMC. SVA: soporte vasoactivo

La incidencia de BOS es de 17,82%. La mortalidad global es de 30,46%. La causa de mortalidad más frecuente global fue el shock séptico con el 24,53%. La causa más frecuente de mortalidad a los 30 días fue el shock séptico (15,79%) y el shock cardiogénico (15,79%), el shock séptico ha sido la principal causa de mortalidad a los 90 días (26,67%), al año (32,14%) y a los 3 años (25,81%). (Tab. 13)

	Global	30 días	90 días	1 año	3 años
Aspergilosis (%)	3,77	5,26	3,33	1,79	3,23
Shock séptico urinario(%)	5,66	5,26	3,33	10,71	6,45
Shock séptico (%)	24,53	15,79	26,67	32,14	25,81
TEP (%)	3,77	0	3,33	5,36	4,3
DPI (%)	1,89	10,53	6,67	3,57	2,15
Shock cardiogénico(%)	3,77	15,79	10	5,36	3,23
Insuficiencia hepática (%)	0,94	5,26	3,33	1,79	1,08
Dehiscencia de sutura (%)	2,83	5,26	10	5,36	3,23
BOS (%)	11,32	-	33,33	1,79	9,68
Cardiopatía (%)	0,94	-	-	-	1,08
Neoplasia (%)	2,83	-	-	1,79	2,15
Otras (%)	37,74	-	33,33	30,36	37,63

Tabla 13. Causas de mortalidad global, a 30 días, 90 días, 1 año y 3 años

2. RELACIÓN IMC DEL RECEPTOR CON DPI

Se analizó si existía una mayor incidencia de DPI en la población obesa, observando que la DPI se presentaba en el 64,58% de los pacientes con IMC > 30, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,0006$) (Tab. 14)

	<18	18-25	25-30	>30
Sí (%)	34,48	33,09	42,64	64,58
No (%)	65,52	66,91	57,36	35,42

Tabla 14. Incidencia de DPI en los grupos de IMC del receptor.

Se estudió si un IMC > 30 afectaba al grado de DPI, sin observar diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos ($p=0,491$) (Tab. 15), o en la duración de la DPI comprobando que los pacientes con IMC > 30 no presentan con mayor frecuencia una DPI a las 72h ($p=0,0174$) (Tabla 16)

	<18	18-25	25-30	>30
1 (%)	10	8,7	1,82	0
2 (%)	20	4,35	12,73	22,58
3 (%)	70	86,96	85,45	77,42

Tabla 15. Relación del grado de DPI con el IMC del receptor

	<18	18-25	25-30	>30
24h (%)	0	8,7	20	16,13
48h (%)	30	23,91	34,55	38,71
72h o más (%)	70	67,39	45,45	45,16

Tabla 16. Relación del grado de DPI con el IMC del receptor

Al observar que existía relación entre la DPI y el IMC > 30, se realizó un análisis univariante observando que los pacientes con IMC > 30 presentan un riesgo incrementado de presentar DPI respecto a los receptores normopeso con una OR 3,687 (IC 1,848 – 7,359; $p=0,0025$) (Tab.17)

	OR	Intervalo de confianza (IC)	p
IMC <18 VS 18-25	1,064	0,457 – 2,478	0,885
IMC 25-30 VS 18-25	1,503	0,912 – 2,476	0,109
IMC >30 VS 18-25	3,687	1,848 – 7,359	0,0002

Tabla 17. Regresión logística PDI e IMC

Para evitar posibles factores de confusión como la patología del receptor, el uso de CEC, el tiempo de isquemia o la presencia de HTP, se realizó un análisis multivariante, observando que el IMC>30 continuaba siendo un factor de riesgo para la DPI con una OR 3,371 (IC: 1,623 – 7,004; p=0,001) (Tab.18)

	OR	Intervalo de confianza (IC)	p
IMC <18 VS 18-25	1,251	0,525 – 2,98	0,613
IMC 25-30 VS 18-25	1,346	0,780 – 2,324	0,285
IMC >30 VS 18-25	3,371	1,623 – 7,004	0,001
Restrictiva VS supurativas	1,314	0,775 – 2,228	0,311
Otras VS supurativas	1,229	0,568 – 2,657	0,6
CEC	1,898	1,108 – 3,249	0,019
Tiempo isquemia	1,169	0,965 – 1,416	0,109
HTP	1,11	0,691 – 1,783	0,665

Tabla 18. Análisis multivariante de factores de riesgo de DPI

3. RELACIÓN IMC CON TIEMPO VMI, RECHAZO AGUDO, SOBREENFECCIÓN RESPIRATORIO Y ESTANCIA HOSPITALARIA

No se observó un incremento estadísticamente significativo de la presencia de rechazo agudo (28%, p=0,861), ni de las sobreinfecciones respiratorias postoperatorias (45,65%, p=0,11) (Tab.19)

	<18	18-25	25-30	>30	p
Sobreinfección respiratoria	65,52	51,85	48,44	45,65	0,11
Rechazo agudo	37,93	35,29	44,62	28	0,861

Tabla 19. Relación IMC con la sobreinfección respiratoria postoperatoria y el rechazo agudo

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la mediana de días de VMI, estancia en UCI o estancia hospitalaria en los diferentes grupos de IMC. (Tab. 20)

	<18	18-25	25-30	>30	p
Días VMI	3,5 (2 – 32)	6 (2 – 32)	10 (2 – 41)	18 (4 – 44)	0,076
Estancia UCI	14 (6 – 37)	15 (6 – 37)	25 (7 – 46)	18,5 (8 – 44)	0,144
Estancia hospitalaria	38 (25 – 55)	34,5 (23 – 51,5)	41 (26 – 63)	38,5 (28,5 – 55)	0,219

Tabla 20. Relación IMC con la mediana de los días VMI, estancia en UCI y hospitalaria

4. RELACIÓN IMC CON BOS

Se analizó si existía relación entre BOS y DPI, sin observar diferencias estadísticamente significativas (21,68% VS 14,93, $p=0,106$)(Fig.24), y si existía una disminución del tiempo libre de BOS y un incremento de éste en los pacientes con $IMC>30$. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo libre de BOS(log-rank=0,072) (Fig.25) ni en la incidencia (22%, $p=0,363$) (Tab. 21).

	<18	18-25	25-30	>30
Sí (%)	13,79	16,91	17,56	22
No (%)	86,21	83,09	82,44	78

Tabla 21. Relación IMC con BOS

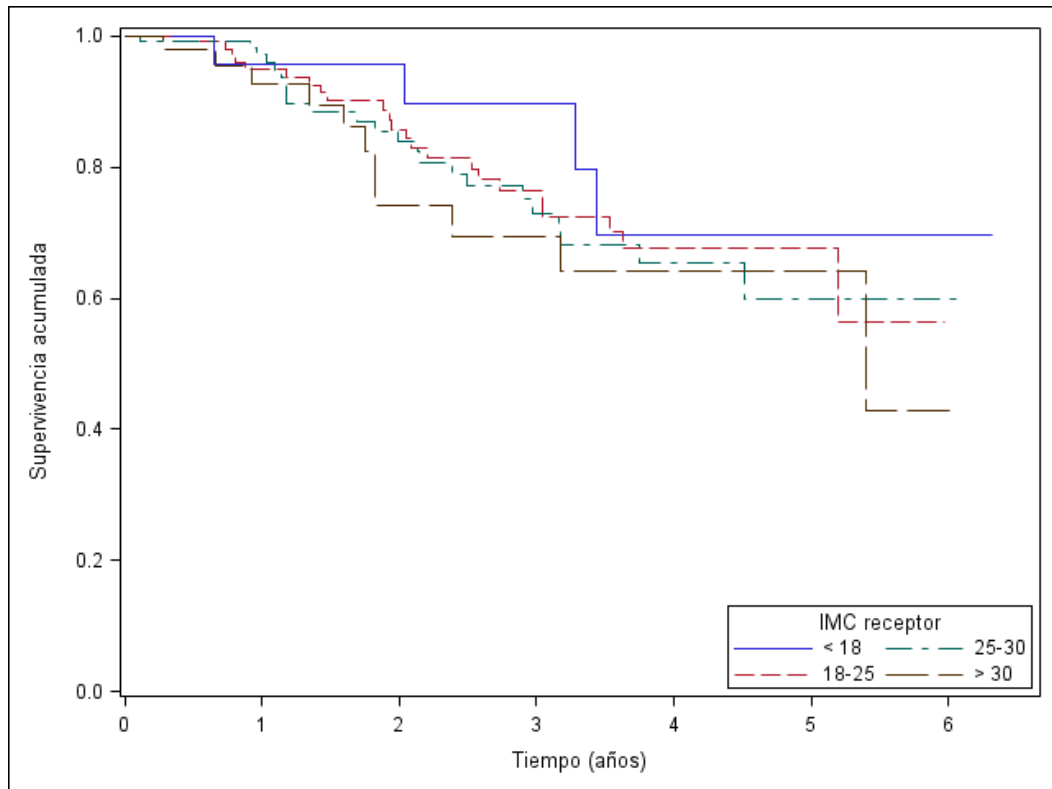


Figura 25. Aparición de BOS en función del IMC

5. RELACIÓN IMC CON LA SUPERVIVENCIA

La mortalidad global en nuestra serie fue de 30.46% (Fig.26) (Tab.21) Analizamos si existía un incremento de la mortalidad en los pacientes que habían presentado DPI, sin observar diferencias estadísticamente significativas (30,35 VS 29,37, $p=0,843$) (Fig.26, 27, 28, 29, 30)

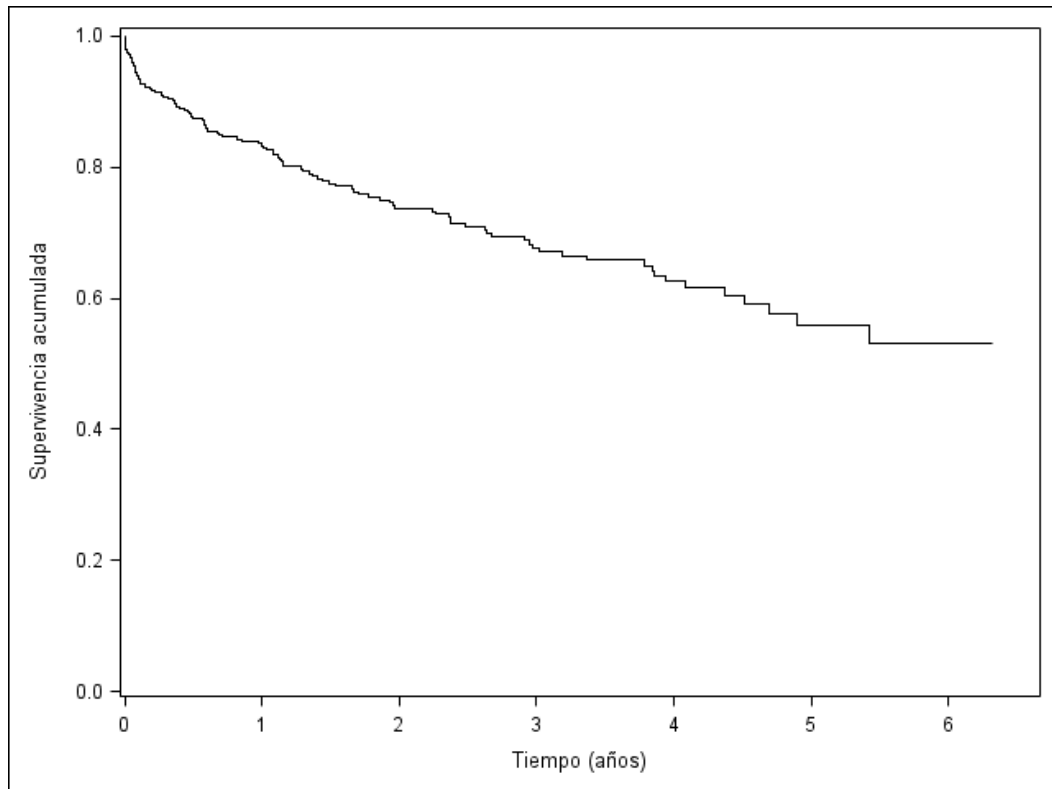


Figura 26. Supervivencia global de la serie.

	30 días	90 días	1 año	3 años
Supervivencia	94.54	91.38	83.91	73.28

Tabla 22. Supervivencia global a 30 días, 90 días, 1 año y 3 años

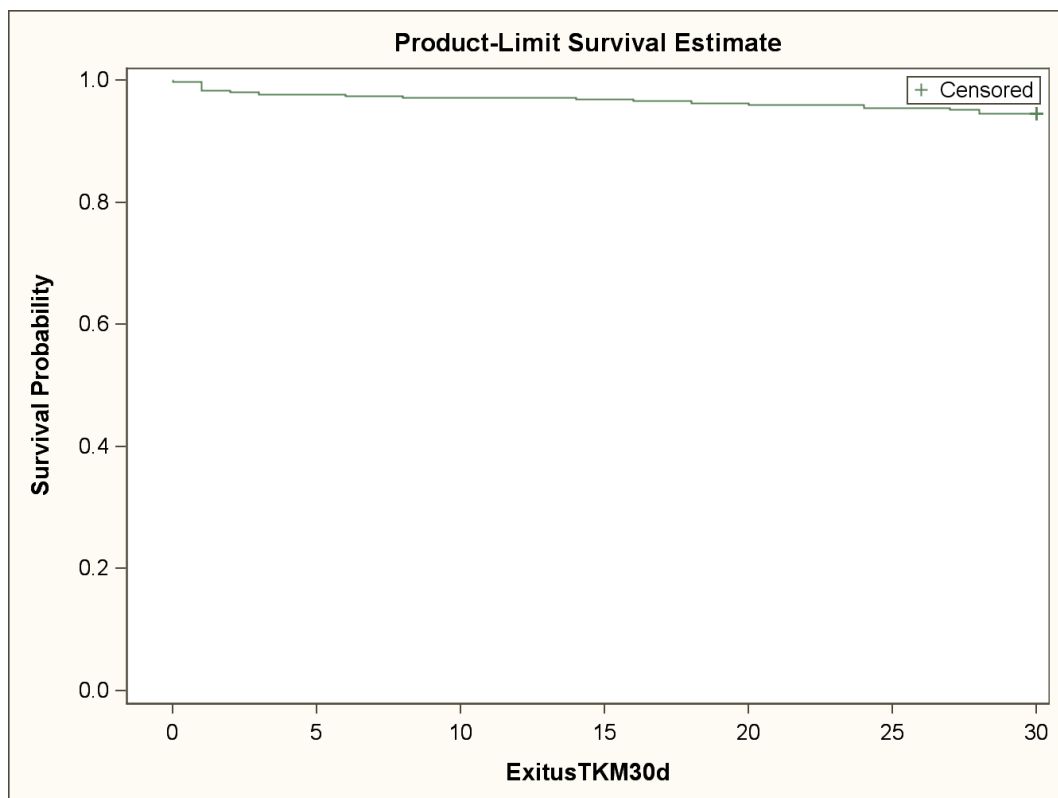


Figura 27. Supervivencia global de la serie a los 30 días

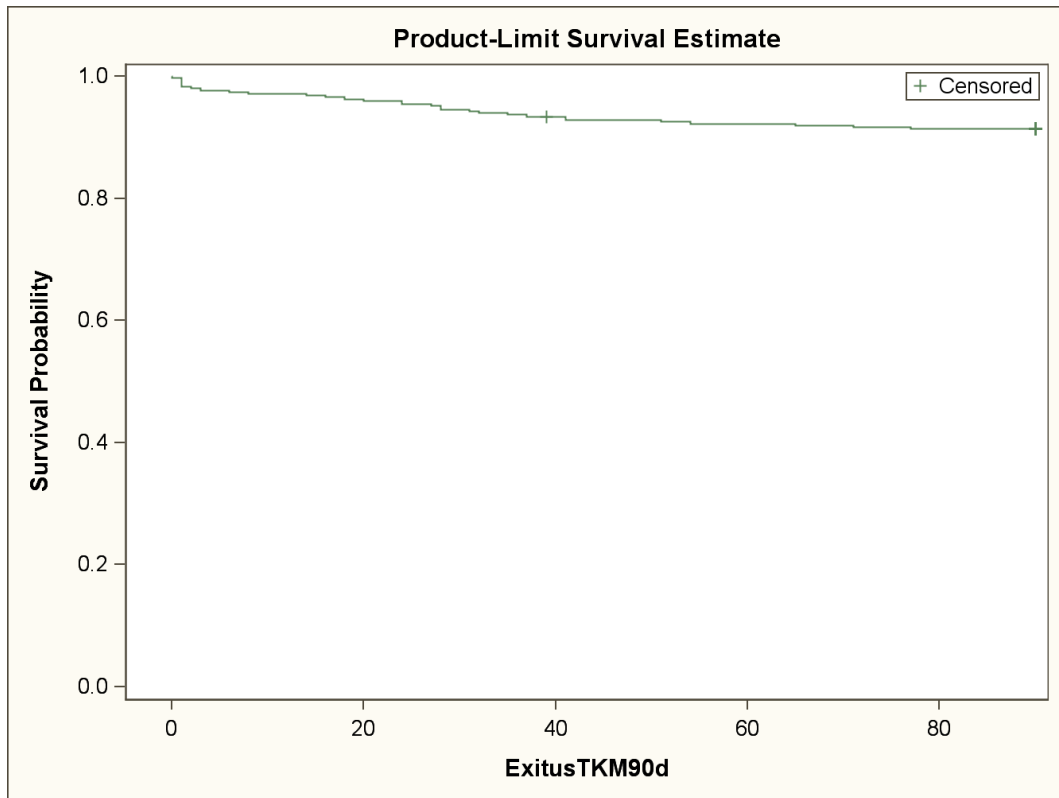


Figura 28. Supervivencia global de la serie a los 90 días.

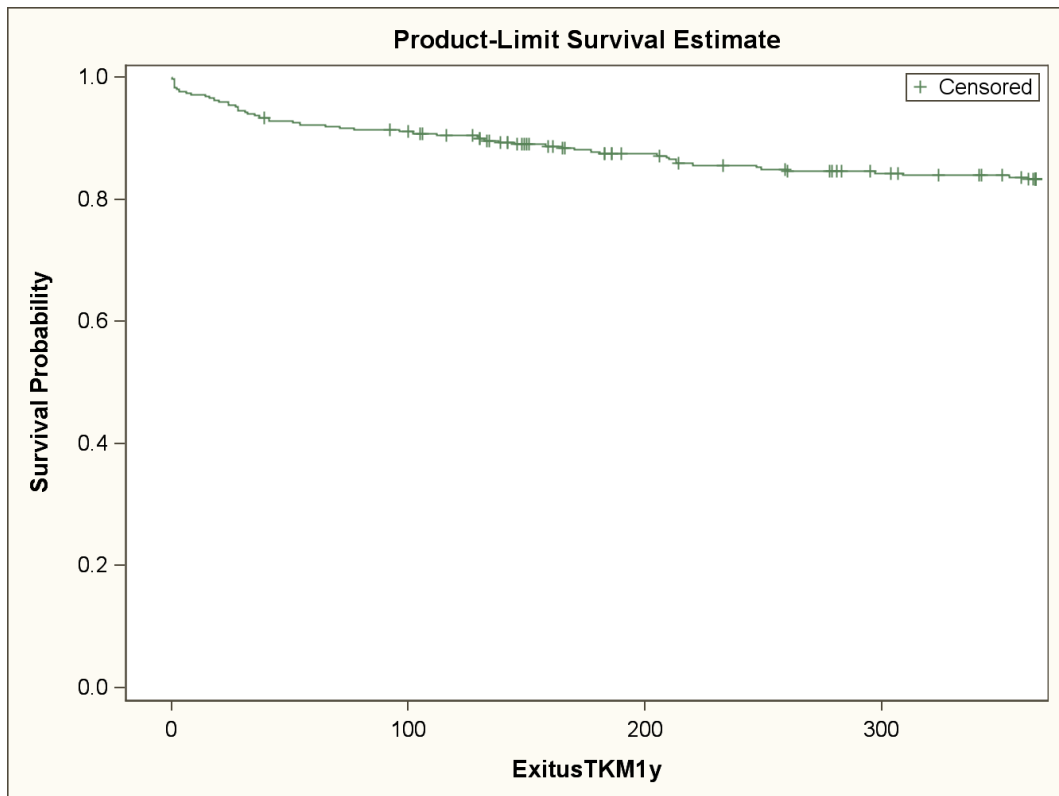


Figura 29. Supervivencia global de la serie al año

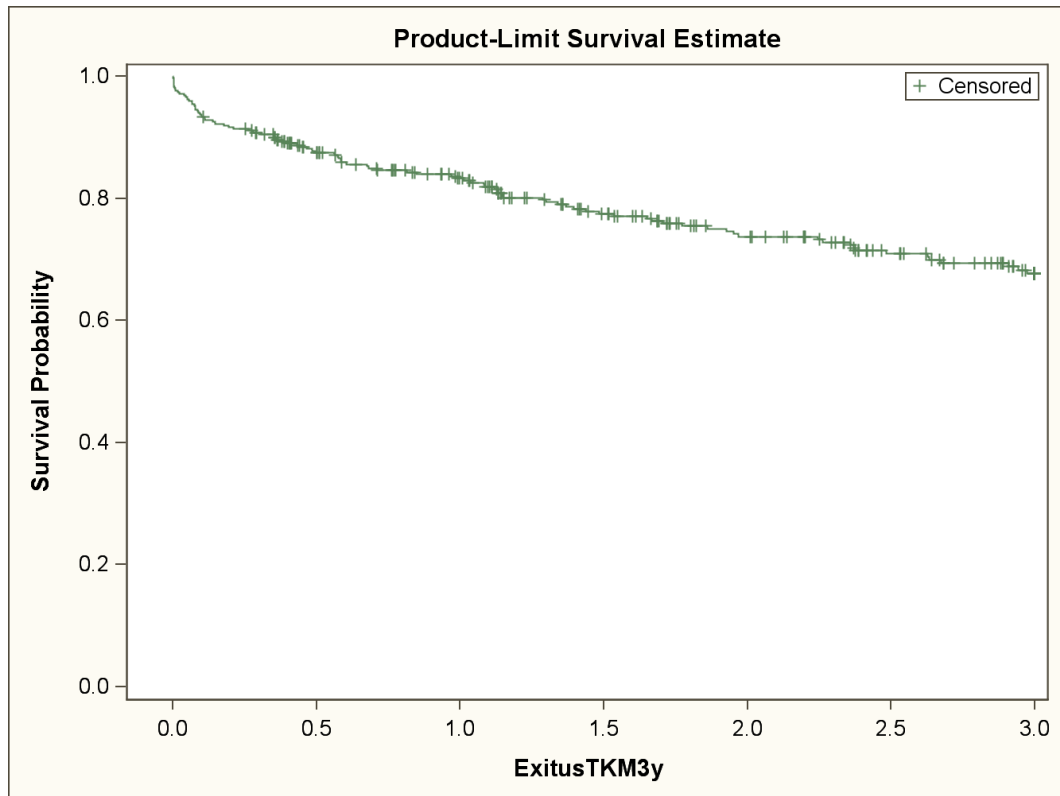


Figura 30. Supervivencia global de la serie a los 3 años.

Se examinó si existían diferencias en la mortalidad global en función del IMC, así como a los 30 días, 90 días, a 1 año y a 3 años, y en la causa de éxitus, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas. (Tab.23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 y 31) (Fig.31, 32, 33, 34 y 35)

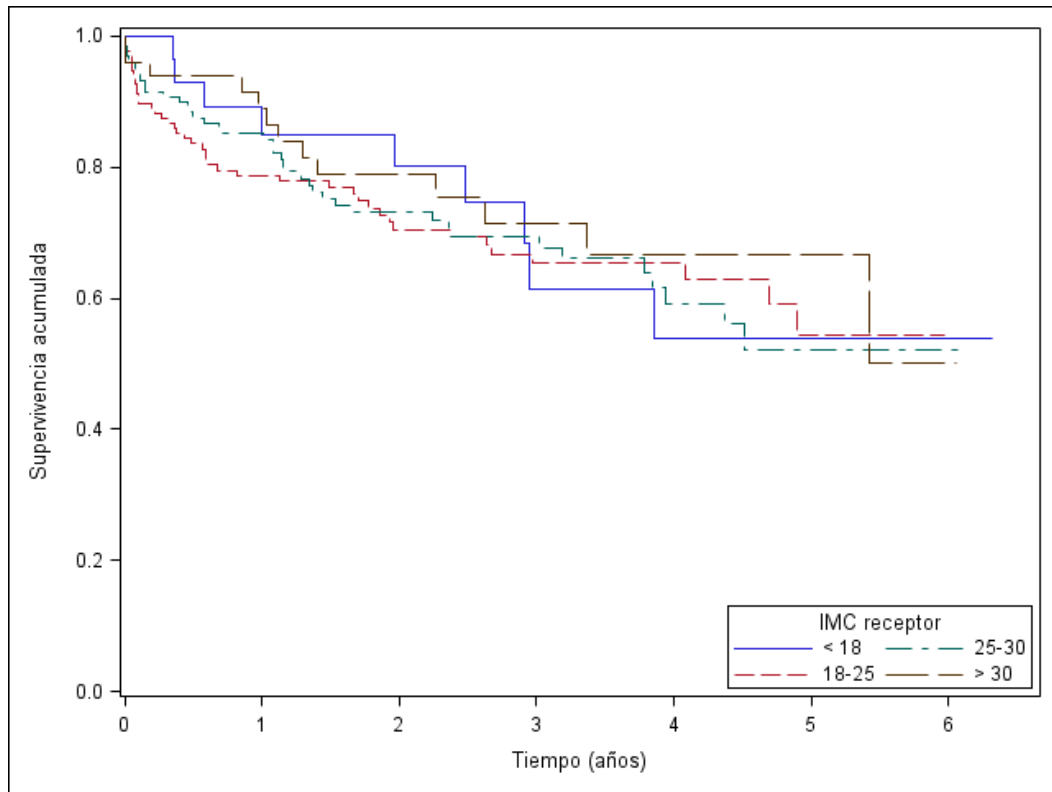


Figura 31. Mortalidad en función del IMC.

	<18	18-25	25-30	>30	Log-rank
Sup. Global (%)	31,03	31,62	31,3	26	0,893

Tabla 23. Supervivencia global según IMC

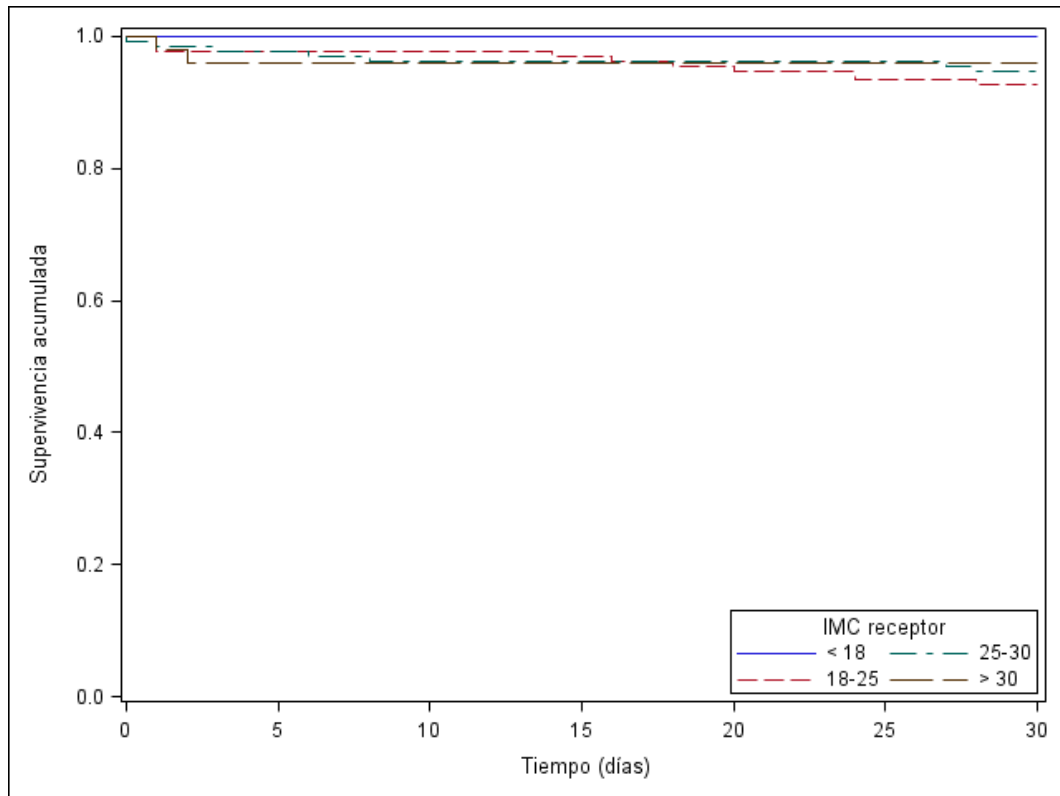


Figura 32. Supervivencia 30 días en función del IMC.

	<18	18-25	25-30	>30	Log-rank
Sup. 30d (%)	0	7,35	5,34	4	0,435

Tabla 24. Supervivencia 30 días según IMC

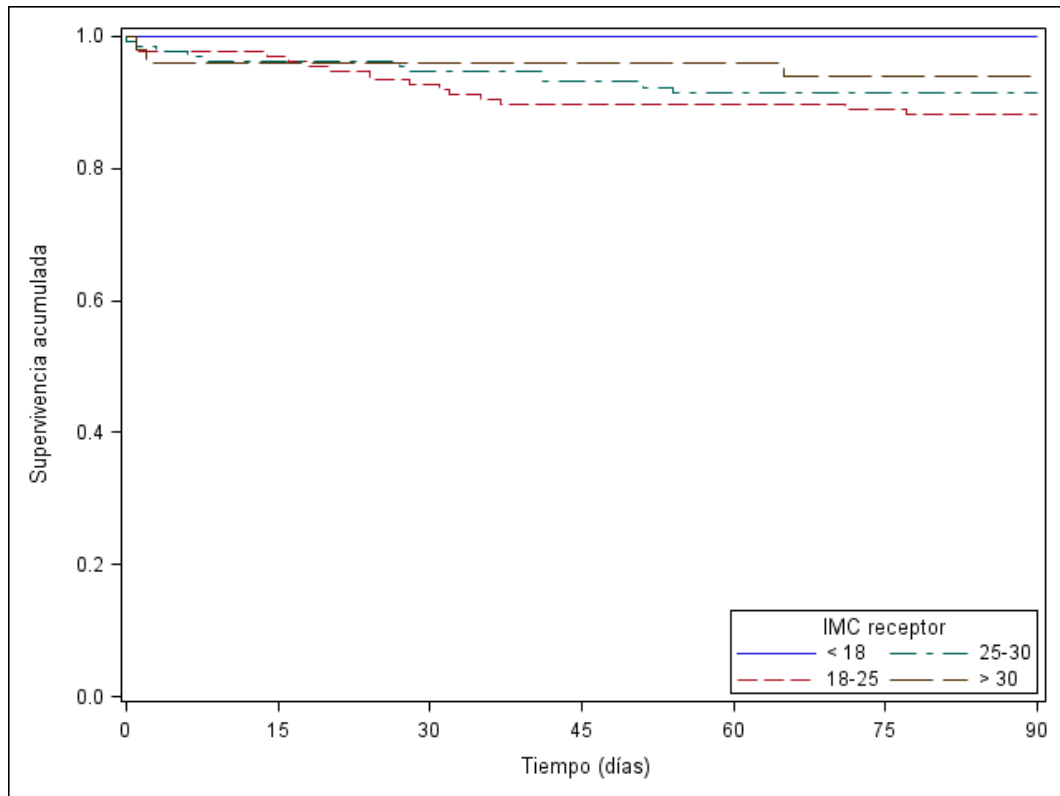


Figura 33. Supervivencia 90 días en función del IMC.

	<18	18-25	25-30	>30	Log-rank
Sup. 90d (%)	0	11,76	8,4	6	0,194

Tabla 25. Supervivencia 90 días según IMC

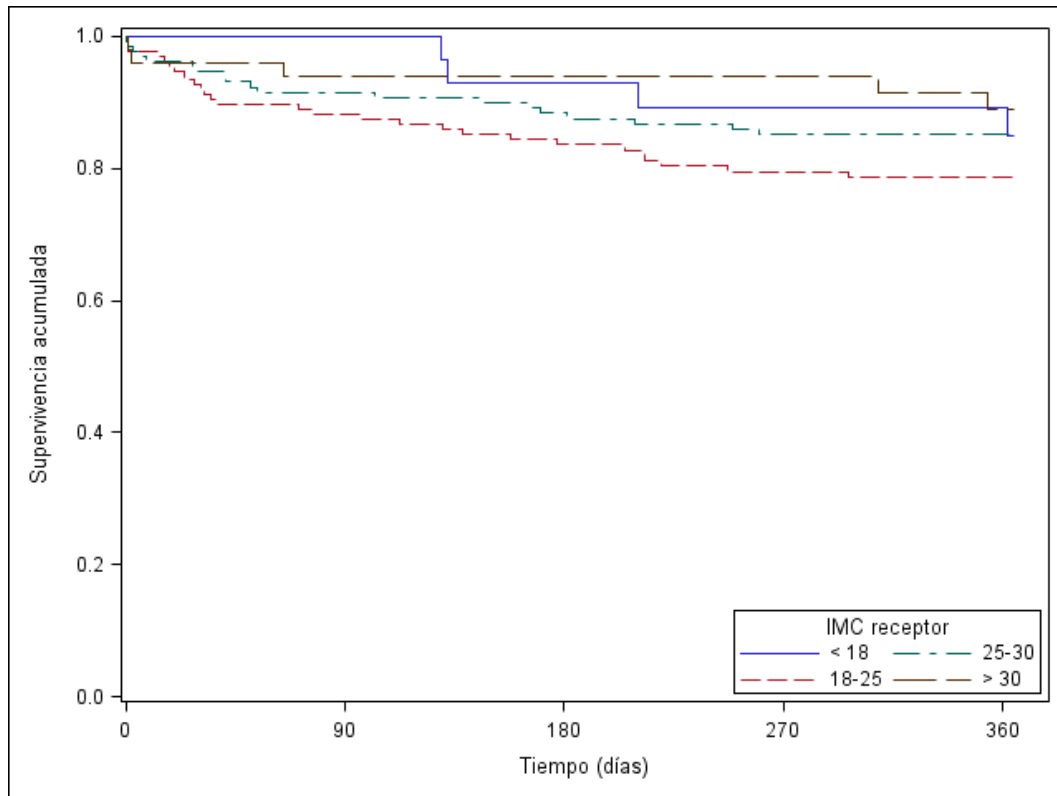


Figura 33. Supervivencia 1 año en función del IMC.

	<18	18-25	25-30	>30	Log-rank
Sup. 1 año (%)	13,79	20,59	14,5	10	0,282

Tabla 26. Supervivencia 1 año según IMC

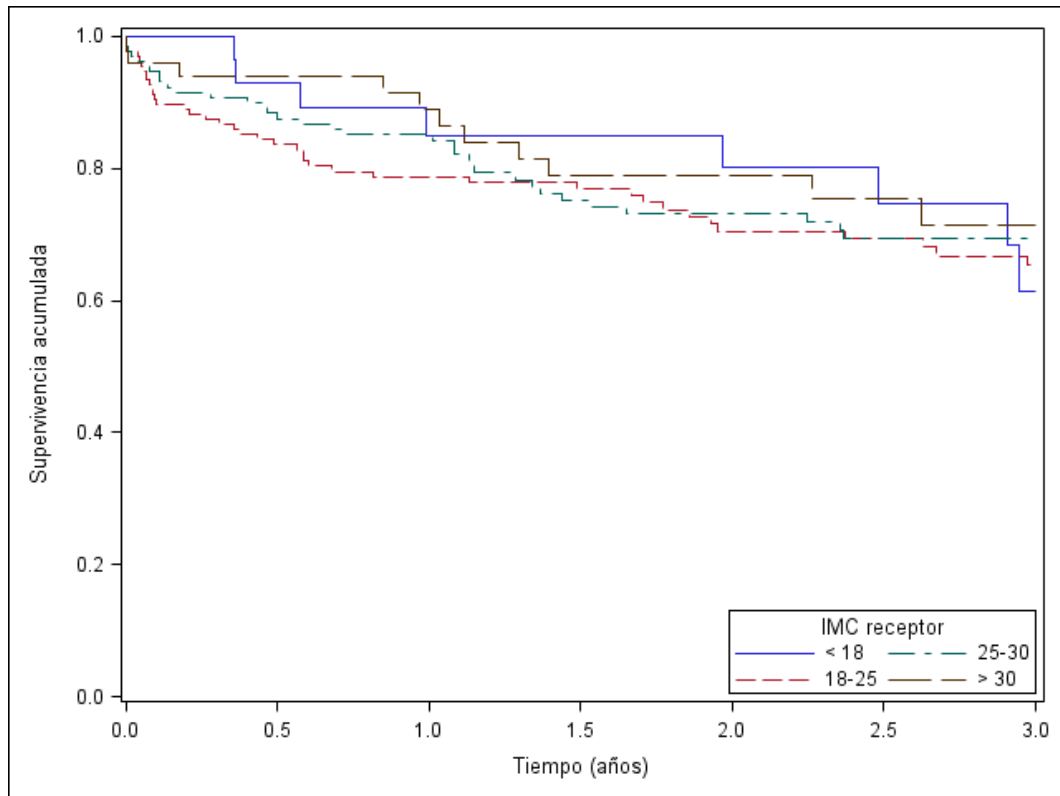


Figura 34. Supervivencia 3 años en función del IMC.

	<18	18-25	25-30	>30	Log-rank
Sup. 3 años (%)	27,59	29,41	25,95	22	0,794

Tabla 27. Supervivencia 30 días según IMC

	<18	18-25	25-30	>30	p
Aspergilosis (%)	-	10	-	-	0,855
Shock séptico urinario(%)	-	10	-	-	
Shock séptico (%)	-	10	25,57	-	
TEP (%)	-	-	-	-	
DPI (%)	-	10	14,29	-	
Shock cardiogénico (%)	-	20	14,29	-	
Insuficiencia hepática (%)	-	10	-	-	
Dehiscencia de sutura (%)	-	10	-	-	
BOS (%)	-	-	-	-	
Cardiopatía (%)	-	-	-	-	
Neoplasia (%)	-	-	-	-	
Otras (%)	-	20	42,86	100	

Tabla 28. Causas éxitus 30 día

	<18	18-25	25-30	>30	p
Aspergilosis (%)	-	6,25	-	-	0,764
Shock séptico urinario(%)	-	6,25	-	-	
Shock séptico (%)	-	18,75	45,45	-	

TEP (%)	-	6,25	-	-
DPI (%)	-	6,25	9,09	-
Shock cardiogénico (%)	-	12,50	9,09	-
Insuficiencia hepática (%)	-	6,25	-	-
Dehiscencia de sutura (%)	-	12,5	9,09	-
BOS (%)	-	-	-	-
Cardiopatía (%)	-	-	-	-
Neoplasia (%)	-	-	-	-
Otras (%)	-	25	27,27	100

Tabla 29. Causas éxitus 90 días

	<18	18-25	25-30	>30	p
Aspergilosis (%)	-	3,57	-	-	0,326
Shock séptico urinario(%)	25	10,71	-	-	
Shock séptico (%)	25	28,57	42,11	20	
TEP (%)	-	3,57	10,53	-	
DPI (%)	-	3,57	5,26	-	
Shock cardiogénico (%)	-	7,14	5,26	-	
Insuficiencia hepática (%)	-	3,57	-	-	
Dehiscencia de sutura (%)	-	7,14	5,26	-	
BOS (%)	-	-	-	20	
Cardiopatía (%)	-	-	-	-	
Neoplasia (%)	25	-	-	-	
Otras (%)	25	32,14	21,05	60	

Tabla 30. Causas éxitus 1 año

	<18	18-25	25-30	>30	p
Aspergilosis (%)	-	2,5	5,88	-	0,519
Shock séptico urinario(%)	12,5	7,5	5,88	-	
Shock séptico (%)	12,5	20	38,24	18,18	
TEP (%)	-	2,5	8,82	-	
DPI (%)	-	2,5	2,94	-	
Shock cardiogénico (%)	-	5	2,94	-	
Insuficiencia hepática (%)	-	2,5	-	-	
Dehiscencia de sutura (%)	-	5	2,94	-	
BOS (%)	25	7,5	5,88	18,18	
Cardiopatía (%)	-	-	-	-	
Neoplasia (%)	12,5	-	2,94	-	
Otras (%)	37,5	45	23,53	54,55	

Tabla 31. Causas éxitus 3 años

DISCUSIÓN

El trasplante pulmonar se ha consolidado como una opción terapéutica válida para patologías pulmonares en estadios terminales, donde el tratamiento médico se ha agotado. El número de pacientes candidatos a trasplante pulmonar se ha incrementado en España desde 1993, de 39 a 686 en el 2015 (365). Este incremento no se ha visto reflejado en el número de injertos disponibles para trasplante. En 2015 de 1851 donantes generados en España, 451 fueron donantes pulmonares, el 24,4% fueron rechazados y no llegaron a extraerse, el 25,8% de los que se extrajeron se descartaron y no fueron implantados, lo que supone un 13,8% del total de donantes.

Debido a la escasez de órganos válidos para el trasplante, se han implementados varias técnicas para aumentar el número de injertos válidos para trasplante pulmonar, como el uso de donantes con criterios extendidos, el sistema de perfusión exvivo y nuevas fuentes de donación (donación en asistolia controlada y no controlada). Aún así, la escasez de órganos obliga a ser más exigente con los receptores para asegurar una correcta viabilidad del órgano trasplantado.

En Enero del 2015 la ISHLT publicó un consenso sobre los criterios de selección del receptor para el trasplante pulmonar (19). Una de las contraindicaciones absolutas era tener un IMC > 35 kg/m² basándose en el riesgo incrementado de morbi-mortalidad que estos pacientes presentaban después del trasplante pulmonar.

1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA SERIE GLOBAL

1.1. DESCRIPCIÓN DE LOS RECEPTORES PRE TRASPLANTE

El HUVH ha realizado un total de 370 trasplantes pulmonares en 5 años, de los que 17 fueron trasplantes infantiles. Por las características especiales de este tipo de trasplante⁽³⁶⁶⁾ se excluyeron de la muestra.

El 63,2% de la muestra fueron hombres con una edad media de 52,6 años. Actualmente el 66% de los receptores pulmonares tienen entre 45 y 65 años⁽³⁶⁷⁾. Desde el año 1985, la edad media de los receptores se ha ido incrementando de 45 años a 55 años. A mediados del 2012 el 10% de los receptores tenían más de 65 años y el 3% más de 70 años. El incremento de la edad se produce sobretudo en los pacientes con patología restrictiva. Este fenómeno se produce sobretudo en centros trasplantadores de Estados Unidos. Hayanga et al.⁽³⁶⁸⁾ demostró que los resultados a corto plazo de los receptores mayores de 70 años eran similares a los de los receptores más jóvenes.

En nuestra serie la indicación más frecuente de trasplante fue la patología restrictiva (45,7%) seguida por la EPOC (32,3%). Según los registros internacionales publicados en el 2015⁽³⁰⁰⁾ la indicación de trasplante pulmonar más frecuente fue la EPOC (35,7%) seguido por las patologías restrictivas (28,2%), si bien existe una tendencia a nivel global a incrementar el número de trasplantes por patologías restrictivas frente a las otras causas. Esta inversión en la frecuencia podría venir dada por el uso del LAS⁽³⁶⁹⁾, que prioriza la patología restrictiva frente a la EPOC.

El IMC medio fue de 25,1 Kg/m². Según el último consenso publicado por la ISHLT⁽¹⁹⁾ un IMC mayor de 30 Kg/m² es una contraindicación relativa, siendo absoluta a partir de 35 Kg/m².

Chaikriangkrai et al.⁽³⁷⁰⁾ observaron que los receptores con IMC entre 25-30 Kg/m² presentaban un riesgo de mortalidad inferior al resto de grupos.

El 8.6% de los pacientes presentaban coronariopatía en el momento de la evaluación para trasplante pulmonar. En los casos en que la coronariopatía fuera significativa o diera clínica isquémica o anginosa se realizó corrección de la coronariopatía mediante técnicas percutáneas y se comprobó 3 meses después la ausencia de patología. En los casos que la coronariopatía no fuera significativa, si el receptor no presentaba clínica isquémica y no se consideró contraindicación para trasplante pulmonar, tanto uni como bipulmonar. Chaikriangkrai et al.⁽³⁷¹⁾ presentaron una serie de 280 pacientes trasplantados pulmonares con coronariopatía tanto significativa como no significativa, revascularizados los que tenían coronariopatía significativa, sin observar un incremento de la mortalidad, pero con un mayor riesgo de eventos coronarios no mortales que el resto de los receptores.

El 42.8% de los pacientes presentaron HTP medida por ecocardiografía previa al trasplante. La HTP asociada a patologías restrictivas no incrementa la mortalidad en este grupo de pacientes tal y como describió Hayes et al.⁽³⁷²⁾ ni a los pacientes con fibrosis quística ⁽³⁷³⁾, sin embargo, la HTP asociada a pacientes con EPOC sí que incrementa la mortalidad durante el primer año, siendo un factor de riesgo independiente tal y como describen Singh et al.⁽³⁷³⁾.

La distancia media recorrida en el W6T fue de 282,5 metros. Sekine et al.⁽³⁷⁴⁾ construyeron un sistema de puntuación que evaluaba el riesgo de mortalidad a los 30 días. Concluyeron que una distancia recorrida <300 metros en el W6T era un factor de riesgo independiente.

1.2. DESCRIPCIÓN DE LOS DONANTES

Los donantes tenían una edad media de 49,083 años, el 53,74 fueron hombres del grupo 0 en el 43,39% y del grupo A en el 43,10% de los casos. La principal causa de éxitus fue el AVC en el 70,32% de los donantes.

Estos datos van acordes con los publicados por la ONT⁽³⁷⁵⁾, donde se refleja que el 56,06% de los donantes en España fueron hombres de edad media de los de 49,7 años del grupo 0 en el 46,53% de los casos y del grupo A en el 42,19%. La principal causa de éxitus fue el AVC en el 65,89%. Desde el año 1998 debido a una mejora en las medidas de seguridad de los vehículos y de las leyes de tráfico se ha producido un descenso en el número de donantes fallecidos por TCE de tráfico, siendo la causa más frecuente entonces con el 43,11% de los casos, hasta el 7,8% de las casos en el 2015.

Este cambio en la causa de éxitus de los donantes ha provocado un cambio en el perfil del donante. La edad de los donantes se ha ido incrementando, siendo la edad media de 32,1 años en el 1998 a 49,7 años en el 2015. Esto, junto con el aumento de la necesidad de injertos viables, ha obligado a considerar donantes añosos como donantes pulmonares posibles. En 1997 se consideraba como criterio de selección una edad inferior a 55 años⁽²⁹⁾, en el 2005 Lardinois et al.⁽⁵³⁾ publicaron la validez de los donantes mayores de 55 años, sin comprometer la supervivencia del receptor. Baldwin et al.⁽³⁷⁶⁾ observaron que el uso de donantes entre 55-64 años no incrementaba el riesgo de DPI, aumentando el riesgo de fallo del injerto al año en pacientes con LAS elevado. López et al.⁽³⁹⁾ concluyeron que el uso de donantes entre 60-70 años no incrementaba la mortalidad a corto ni largo plazo ni la incidencia de BOS.

El 42,73% de los donantes eran fumadores y el 1,16% exfumadores. Si bien según los criterios clásicos, no se aceptaban donantes

pulmonares con historia de tabaquismo⁽⁵⁸⁾ Bonser et al.⁽³⁷⁷⁾ demostraron los receptores trasplantados con pulmones procedentes de fumadores tenían un riesgo incrementado de mortalidad a los 3 años, este riesgo era menor que si no se trasplantaban con esos injertos.

El 32,56% de los donantes tenían cultivos positivos de BAS intraoperatorios. Los receptores fueron tratados con antibioticoterapia dirigida en función del resultado de los cultivos. Ruiz et al.⁽⁴³⁾ observaron que con un adecuado tratamiento antibiótico dirigido en el receptor el uso de injertos infectados era posible sin afectar a la supervivencia ni la morbilidad del receptor.

1.3. DESCRIPCIÓN DEL IMPLANTE PULMONAR

El 61,21% de los implantes fueron trasplantes bipulmonares. Esto concuerda con los resultados de los registros internacionales⁽³⁰⁰⁾, donde el número de trasplantes bipulmonares se ha ido incrementando a lo largo de los años, de manera más marcada desde el año 2004, siendo actualmente mayoría los trasplantes bipulmonares.

En nuestra serie a pesar de ser mayoría la patología restrictiva, indicación de trasplante unipulmonar, el trasplante bipulmonares es más frecuente por las patologías restrictivas que se acompañaban de HTP, sobreinfección o colonización microbiana, complicaciones que obligan a cambiar el tipo de trasplante a bipulmonar⁽³⁰⁰⁾, aunque Julliard et al.⁽³⁷⁸⁾ presentaron una serie de 279 trasplantes unipulmonares, con hipertensión pulmonar algunos severa, sin afectar a la supervivencia ni a la incidencia de DPI.

El tiempo de isquemia medio del primer injerto fue de 250,67 minutos y 339,57 minutos el segundo implante. Inicialmente se aceptaban tiempos de isquemia inferiores a 360 minutos⁽³⁷⁹⁾, se observó que injertos con tiempos de isquemia superiores a 330 minutos tenían un riesgo

incrementado de DPI y de mortalidad al año⁽³⁸⁰⁾. Actualmente se aceptan tiempos de isquemia de hasta 480 minutos, en donantes sin más criterios extendidos y a receptores jóvenes sin comorbilidad asociada⁽³⁵⁾.

El 26,72% de los implantes precisaron el uso de CBP, la causa más frecuente fue la HTP. Son varios los trabajos que consideran el uso de CBP como factor de riesgo independiente de DPI^(64,86,89,96,155-157,185,223-224,261-264,266,273,295,302,381-382), debido a la respuesta inflamatoria que desencadena su uso.

El 65,12% de los pacientes precisaron transfusión de hemoderivados durante el implante. La transfusión de hemoderivados es un factor de riesgo descrito en varios estudios de DPI^(155,157,216,224,267,383) por el efecto inflamatorio que genera en el receptor.

2. OBESIDAD Y TRASPLANTE PULMONAR

Los valores de IMC alto y la obesidad abdominal presentan asociaciones con la mortalidad, la morbilidad, la discapacidad, el aumento de años de vida perdidos, el deterioro del estado de salud y baja calidad de vida en la población general⁽³⁸⁴⁾. La prevalencia del sobrepeso (IMC 25-30 kg/m²) en España entre la población adulta entre 25-64 años es del 39,3% (DE= 3.6) y del 21.6% (DE=2.9) la prevalencia de obesidad (IMC >30 Kg/m²)⁽³⁸⁵⁾. El IMC medio en nuestra serie fue de 25.1% Kg/m² (DE=4.6). La prevalencia de sobrepeso fue del 37.9% y de obesidad de 14.5%, ligeramente menores al de la población general.

2.1. CARACTERÍSTICAS PREOPERATORIAS DE LOS RECEPTORES

La edad media del grupo de sobrepeso (56.43 años (DE=7.92)) y obesidad (55.8 años (DE=9.36)) es mayor que el del normopeso (50.54 (DE=12)) y el bajo peso (39.47 (DE=15.18)), siendo significativa la diferencia, esto se puede deber al incremento de patología supurativa en los pacientes con normopeso (57.35%) y bajo peso (68.67%) y un incremento de las patologías restrictivas en los pacientes con sobrepeso (63.36%) y obesidad (64%). Esto se podría explicar por el fenotipo de los pacientes con fibrosis quística, quienes suelen tener bajo peso debido a los problemas malabsortivos y las sobreinfecciones respiratorias^(386,387), y al del EPOC tipo enfisema, entre los que el bajo peso y normopeso es más frecuente, siendo un IMC < 21 Kg/m² uno de los factores que incrementan el índice de BODE⁽³⁸⁸⁻³⁸⁹⁾. Esta distribución de patologías es concordante con lo publicado hasta la fecha, tal y como describe Kanasky et al.⁽³³⁴⁾ en 2002

Los pacientes con obesidad presentan más incidencia de HTA (28%) y DM 18%. Las diferencias entre la incidencia de DM no son estadísticamente significativas si se realiza la comparación global dado que existen dos grupos que presenta un incremento de la incidencia de DM, los pacientes con bajo peso y los obesos. El grupo de pacientes de bajo peso tiene una mayor incidencia de FQ, que se acompaña de DM tipo I.

Los pacientes con bajo peso y normopeso presentaron unas pruebas de función respiratorias peores que los pacientes con sobrepeso u obesidad. Esto se debe a los diferentes criterios de selección de los receptores para entrar en lista de espera en función de la patología de base. Uno de los criterios para entrar en lista de espera de trasplante pulmonar en la EPOC, la segunda patología en frecuencia en nuestra muestra (32.2%), es un FEV1 < 15% - 20%⁽¹⁹⁾.

2.2. CARACTERÍSTICAS INTRAOPERATORIAS

Se realizó con mayor frecuencia trasplantes unipulmonares a la población con sobrepeso (57.25% VS 42.75%) y obesidad (54% VS 46%), esto se podría explicar por el tipo de patología más frecuente en cada grupo. Los pacientes con patologías restrictivas sin infección activa o HTP son candidatos a trasplante unipulmonar, mientras que los pacientes con HTP, patologías supurativas o restrictivas sobreinfectadas son candidatos a trasplante bipulmonar en este centro⁽³⁰⁰⁾.

Los injertos de los pacientes con sobrepeso y obesidad presentaron tiempos de isquemia más prolongados, 265.73 y 266.42 minutos respectivamente, que los pacientes con normopeso o peso bajo. Esto se puede deber a dificultades técnicas que alargan el implante pulmonar. Los pacientes con obesidad y patología restrictiva tienden a tener tórax más pequeños, con un incremento de la grasa visceral, entre la que se cuenta la mediastínica. Esto incrementa las dificultades técnicas, alargando el tiempo de implante.

Los pacientes con bajo peso precisaron más transfusión de concentrados de hematíes que el resto de la población. Esto se podría explicar por varias razones. La primera es la desnutrición que en ocasiones va asociada a la fibrosis quística, que se vería reflejado en una anemia preoperatoria. La segunda es debido a motivos técnicos. Los pacientes con patologías supurativas debido a las sobreinfecciones respiratorias y a la desestructuración propias del parénquima presentan más adherencias pleurales que los pacientes con patologías restrictivas. Estas adherencias son las que provocan un incremento del sangrado durante el acto quirúrgico y una mayor necesidad de concentrados de hematíes. La HTP, incluida en "otras", es más frecuente en el grupo de bajo peso (20.69%) y normopeso (12.5%). Los pacientes con HTP precisan la anticoagulación (21,390) como parte del tratamiento, lo que aún y el uso de fármacos para revertir la anticoagulación, esto hace que

aumente el sangrado intraoperatorio, y aumente el uso de plasma fresco para revertir la coagulación (44.83%).

3. RELACIÓN IMC DEL RECEPTOR CON DPI

La incidencia de DPI es variable en función de las series oscilando entre el 10-30% (Tab.32)⁽³⁹¹⁾. Es una de las principales causa de mortalidad en el trasplante pulmonar en el postoperatorio, siendo la primera causa de mortalidad a los 30 días del trasplante (24,3%) y la segunda causa durante el primer año (16,6%) según los registros internacionales⁽³⁰⁰⁾.

	Año	Incidencia DPI
Meyers et. al(381)	2005	22,7%
Christie et al. (91)	2005	11 – 25%
Kuntz et al. (157)	2009	10,7%
Diamond et al. (64)	2012	16,8%(DPI III)
Shah et al. (92)	2013	10 – 30%
Liu et al. (224)	2014	16,8%
Shah et al(391)	2015	17%

Tabla 32. Incidencia DPI

En nuestra serie el 41,28% de los pacientes presentaron DPI, siendo de grado 3 el 82,97% de los casos. Este incremento de la incidencia de DPI respecto a las series internacionales se puede deber a múltiples causas, entre las que se encuentran el incremento del uso de donantes con criterios extendidos, al hecho que la patología predominante es la patología restrictiva (45.7% VS 24%⁽³⁰⁰⁾), que es un factor de riesgo para DPI⁽²²⁴⁾, entre otras. Aún y el incremento de la incidencia de DPI respecto a las series internacionales la DPI representó el 1,89% de la mortalidad global, 10,53% a los 30 días, 6,67% a los 90 días y 3,57% al año, inferior a los registros internacionales. La disminución de la mortalidad respecto a las series internaciones se podría deber a un mejor manejo clínico de la

DPI, basado en restricción del balance hídrico, óxido nítrico y corticoides⁽²⁷²⁾.

Se observó que los pacientes con IMC>30 Kg/m² presentaron un incremento de DPI respecto al resto de grupos, en el 64.58%, es un factor de riesgo para presentar DPI, con una OR de 3.687 (IC 1.848 – 7.359, p=0.0002), sin incrementar la gravedad de la DPI, el momento de aparición ni la duración.

Como hemos observado previamente, los pacientes con obesidad presentan más frecuentemente, patología restrictiva, tiempos de isquemia más prolongados, entre otros posibles factores de confusión, así que al realizar el análisis multivariante incluyendo otros factores de riesgo, el IMC >30 Kg/m² continua siendo un factor de riesgo independiente para DPI, con una OR de 3.371 (IC 1.623 – 7.004;p=0.001)

Estos datos se respaldan con los publicados por varios grupos, en los que se describe como factor de riesgo para DPI. (Tab.33) Lederer et al.⁽³⁹²⁾ en un estudio propectivo con 512 trasplantados pulmonares observaron que por cada 5 Kg/m² que incrementaba el IMC, el riesgo de DPI aumentaba un 40% (DE=10%).

	Año	N	OR / HR	P	
González-Castro et al.(393)	2006	20 14	1	3.55 (1.19 – 10.66)	0.024
Kuntz et al. (157)	2009	20 984	6	0.81 (1.35 - 2.43)	< 0.001
Lederer et al. (392)	2011	20 12	5	2.1 (1.7 – 2.6)	< 0.001
Diamond et al.(64)	2013	20 255	1	2.3 (1.3 – 3.9)	0.004
Liu et al. (224)	2014	20	-	1.83 (1.26 – 2.64)	0.001
Upala et al.(336)	2016	20 0742	4	1.92 (1.39 – 2.65)	< 0.001

Tabla 33. Riesgo de presentar DPI con IMC>30 Kg/m²

No hemos observado diferencias significativas en el grado de DPI entre los diferentes grupos. Los pacientes con normopeso presentan más frecuentemente DPI a las 72h que los obesos o con sobrepeso (67.39% VS 45.45% VS 45.16%). Lederer et al.⁽³⁹²⁾ describen un incremento del riesgo de presentar DPI grado 3 a las 72 horas con un RR 1.9 (IC 1.2 – 2.9; p=0.003) en la población con obesidad.

Esto se corrobora con los trabajos publicados hasta el momento, en los que si bien se observa una mayor incidencia de DPI en los pacientes con IMC>30 Kg/m², no se afecta el grado de DPI ni la duración de la misma. En 2009 Gong et al.⁽³¹¹⁾ demostró que los pacientes con IMC>30 Kg/m² también presentaban un riesgo incrementado de padecer DPI (1.24; 1.11 – 2.28)

Según estudios publicados, como Wu et al.⁽³⁹⁴⁾ o Lederer et al.⁽³⁹²⁾ este incremento del riesgo de presentar DPI podría estar influenciado por un aumento del ambiente proinflamatorio y a una disregulación hormonal. El incremento de la leptina tanto a las 6h como a las 24h postrasplante tiene una OR 1.5 (1.1 – 2.1, p= 0.02) y 1.6 (1.1 – 2.3, p=0.02) de presentar DPI en el estudio ajustado por el género, dado que las mujeres tienen niveles más elevados de leptina. Estos resultados se sostienen por trabajos experimentales como los de Bellmeyer et al.⁽³¹⁴⁾ donde en 2006 demostraron que los ratones con resistencia a la leptina presentaban una menor mortalidad por DPI.

4. RELACIÓN DEL IMC DEL RECEPTOR CON VMI, RECHAZO AGUDO, SOBREENFECCIÓN RESPIRATORIA Y ESTANCIA HOSPITALARIA

Se realizó un estudio de la relación del IMC con la evolución postoperatoria, para observar si afectaba a la presencia de rechazo agudo

o sobreinfección respiratoria postoperatoria, al tiempo de VMI, así como a la estancia en UCI y hospitalaria.

4.1. RELACIÓN IMC CON LA VMI POSTOPERATORIA

En nuestra serie no ha habido diferencias significativas en los días de VMI entre los diferentes grupos, si bien, se observa una tendencia a precisar más días de soporte ventilatorio a medida que aumenta el IMC (3.5 VS 6 VS 10 VS 18, $p=0.076$) sin llegar a ser significativo. Esto podría deberse a una muestra pequeña, por lo que no llega a la significación. Esta tendencia se puede explicar por el incremento de la incidencia de DPI.

Khan et al.⁽³⁰⁴⁾ observaron que los pacientes con DPI precisaban más días de VMI. Burton et al.⁽²²³⁾ demostraron que los pacientes que presentaron DPI precisaban más días de VMI ($p<0.0001$). Chandrashekar et al.⁽³⁹⁵⁾ describieron que la reducción de 1 unidad de IMC se asociaba a una disminución del 6.1% los días de VMI.

4.2. RELACIÓN IMC DEL RECEPTOR CON EL RECHAZO AGUDO

No hemos observado un incremento de los episodios de rechazo agudo en la población obesa respecto al resto de grupos en nuestra muestra.

La obesidad del receptor se ha asociado con un incremento de los episodios de rechazo agudo en otros órganos sólidos trasplantados, como el corazón, páncreas o riñón^(394,396-397). Daud et al.⁽³⁰⁹⁾ no encontraron un riesgo incrementado de rechazo agudo en aquellos pacientes que habían presentado DPI.

4.3. RELACIÓN DEL IMC DEL RECEPTOR CON LA SOBREENFECCIÓN RESPIRATORIA

No se observó un incremento de las infecciones respiratorias postoperatorias en los pacientes con $IMC > 30$. Este dato concuerda con los presentados por Gries et al.⁽³⁹⁸⁾, donde los pacientes con $IMC > 30$ Kg/m^2 no tenían más incidencia de infecciones respiratorias.

En nuestra serie, se observa una tendencia, no estadísticamente significativa a disminuir la incidencia de sobreinfección respiratoria a medida que aumenta el IMC. Esto puede ser debido a varias causas. La mayor prevalencia de enfermedades supurativas entre los pacientes con $IMC < 18$ y entre los de 18-25.

En el estudio descriptivo de las características de los donantes se observa un aumento de la incidencia de injertos con cultivos del BAS intraoperatorio positivo en los pacientes con $IMC < 18$ (42.68, $p=0.014$), así como mayor incidencia de fiebre en los donantes en este grupo (14.81%, $p=0.04$). Los receptores recibían profilaxis antibiótica dirigida en función de los cultivos en el injerto, tal como describieron Ruiz et al.⁽³⁹⁹⁾, aunque la infección del donante puede ser un problema importante en el receptor, es más frecuente que sea contaminación durante la preservación y la manipulación y con una correcta profilaxis antibiótica la mortalidad es inferior al 1%.

4.4. RELACIÓN IMC Y ESTANCIA HOSPITALARIA

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la mediana de estancia en UCI y hospitalaria en los diferentes grupos. Esto puede ser por el tamaño muestral.

Madill et al.⁽³³³⁾ describieron un aumento de la estancia en UCI en los pacientes con un IMC mayor a 25 Kg/m², sin existir diferencias en la estancia hospitalaria. Chandrashekar et al.⁽³³⁶⁾ describieron que la reducción de una unidad de IMC disminuía en un 4.4% el número de días en UCI.

5. RELACIÓN IMC DEL RECEPTOR CON LA INCIDENCIA DE BOS

La relación entre la DPI y el riesgo de desarrollar BOS es controvertida en la literatura. Analizamos si en nuestra muestra existía relación entre la incidencia de BOS con la DPI, sin obtener resultados estadísticamente significativos.

Daud et al.⁽³⁰⁹⁾ describen que los pacientes con DPI grado 3 tienen un RR de 2.61 (IC 1.5 – 4.5, p=<0.0005). Sus resultados confirman que el desarrollo de DPI es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de BOS. Whitson et al.⁽³⁰⁷⁾ observaron un aumento de la incidencia y disminución del tiempo libre de BOS en los pacientes con DPI grado 3.

Burton et al.⁽²²³⁾ y Fisher et al.⁽³⁰²⁾ publican que los pacientes con DPI no presentan un incremento de DPI ni un menor tiempo libre de ella. Estos datos corroborarían nuestros resultados. Si bien, el hecho que en nuestra serie no se hayan encontrado diferencias, puede ser debido a que no lo hemos analizado en función del grado de DPI, como Daud o Whitson hicieran, para no disminuir el tamaño muestral.

Al comparar el tiempo libre de BOS y su incidencia entre los 4 grupos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Meter-Kriesche et al.⁽⁴⁰⁰⁾ observaron que los pacientes trasplantados

renales obesos presentaban más rechazo crónico, dato no obtenido por Grady et al.⁽⁴⁰¹⁾ o Kocher et al.⁽⁴⁰²⁾ en trasplante cardíaco.

Si bien los pacientes obesos no presentan más BOS, tal y como defiende Kanasky⁽³³⁴⁾, los pacientes con IMC>30 tienen una menor reserva respiratoria, por lo que son más sensibles a las disminuciones del FEV1 durante el BOS.

6. RELACIÓN IMC DEL RECEPTOR CON LA SUPERVIVENCIA

Hemos analizado si existe un incremento de la mortalidad en los pacientes que han presentado DPI, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas, ni a corto ni a largo plazo. Este dato es discordante con lo que encontramos en la literatura, donde claramente la DPI es un factor de riesgo de mortalidad^(89,301,305-309,403-404).

Tal y como publica la ISHLT⁽³⁰⁰⁾, la principal causa de mortalidad al mes postrasplante es la PDI y la segunda causa de mortalidad al año. En nuestra serie, la primera causa de mortalidad a los 30 días, 90 días, al año y a los 3 años, son las infecciones, siendo la DPI la segunda causa a los 30 días y la tercera al año. Esta disminución de la mortalidad respecto a las series internacionales explicaría por qué los pacientes con DPI tienen la misma supervivencia que los pacientes que no la han presentado.

La principal causa de mortalidad en nuestra muestra es la infecciosa. Tal y como hemos comentado previamente, los pacientes con IMC<18 se trasplantaban con injertos con cultivos respiratorios positivos. Weill et al.⁽⁴⁰⁵⁾ describen que no hay relación entre el gram positivo del cultivo respiratorio del donante y las infecciones del receptor, siendo en el 1% de

los casos una infección transmitida por el donante la causante de la muerte del receptor⁽⁴⁰⁶⁾.

Nuestra serie presenta una incidencia más elevada de DPI que la reportada en la literatura, esto nos aporta una mayor experiencia y mejor manejo de esta patología, por lo que la mortalidad por esta causa es menor.

Hemos analizado si existen diferencias en la supervivencia en función del IMC sin encontrarlas, si bien, podemos ver una tendencia hacia una disminución de la supervivencia en los pacientes con IMC>30 que no alcanza la significación. Esto puede venir dado por el pequeño tamaño muestral e iría a favor de la mayoría de artículos y revisiones donde se observa una menor supervivencia en los pacientes obesos^(336,393,398,407).

Chandrashekar et al.⁽³⁹⁵⁾ observaron que el sobrepeso y obesidad incrementaban el riesgo de mortalidad 1.16 (1-1.36) sin ser estadísticamente significativo. Demostraron que la pérdida de 1 unidad de IMC en los pacientes con IMC>25 Kg/m² era un factor protector con HR 0.85 (IC 0.77 – 0.95, p=0.003).

Singer et al.⁽⁴⁰⁸⁾ en un estudio publicado en 2014 defienden que los pacientes con IMC 30-35 Kg/m² no presentan un incremento significativo de la mortalidad al año postoperatorio, por lo que no debería ser una contraindicación al trasplante pulmonar.

En el 2006 las guías publicadas por la ISHLT⁽²³⁾ consideraban una contraindicación relativa el IMC > 30 Kg/m². Tras múltiples estudios con resultados contradictorios, en el 2015 (19) un IMC >30 Kg/m² dejaba de ser una contraindicación relativa a serlo el IMC>35 Kg/m². Nuestros resultados parecen confirmar que la obesidad no influye negativamente en los resultados del trasplante. Este trabajo tiene algunas limitaciones como son el número de pacientes, la escasa proporción de receptores

con $IMC > 30 \text{ Kg/m}^2$ y el carácter unicéntrico y retrospectivo del estudio. Hacen falta estudios multicéntricos prospectivos y randomizados para definir los criterios de exclusión de los candidatos a trasplante pulmonar y valorar la idoneidad del IMC frente a otros índices, como el índice muscular⁽⁴⁰⁹⁾, con el fin de optimizar los escasos órganos de los que hoy en día se dispone.

CONCLUSIONES

De acuerdo a la experiencia del HUVH en los pacientes adultos trasplantados de pulmón la obesidad preoperatoria del receptor:

1. No impacta en la mortalidad a corto, medio o largo plazo en el trasplante pulmonar
2. Es un factor de riesgo para la realización de disfunción primaria del injerto.
3. No influye en los días de ventilación mecánica.
4. No incrementa la estancia en UCI ni la hospitalaria.
5. No presentan mayor incidencia de síndrome de bronquiolitis obliterante ni un menor tiempo libre de síndrome de bronquiolitis obliterante.

1. Konstantinov IE. A mystery of Vladimir P. Demikhov: The 50th anniversary of the first intrathoracic transplantation. *Ann Thorac Surg.* 1998;65(97):1171–7.
2. Cooper J. The evolution of techniques and indications for lung transplantation. *Ann Surg.* 1990 Sep; 212(3): 249–256
3. Hardy JD, Eraslan S, Dalton ML, Alican F, Turner MD. Re-implantation and Homotransplantation of the Lung: Laboratory Studies and Clinical Potential*. *Ann Surg.* 1963;157:707–17.
4. Derom F, Barbier F, Ringoir S, Versieck J, Rolly G, Berzsenyi G, et al. Ten-month survival after lung homotransplantation in man. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1971 Jun;61(6):835-46
5. Davis, R. Duane; Pasque MK. Pulmonary Transplantation. *Ann Surg.* 1995;221(1):14–28.
6. Borel JF, Feurer C, Magnée C, Stähelin H. Effects of the new anti-lymphocytic peptide cyclosporin A in animals. *Immunology;* 1977 Jun 1;32(6):1017–25.
7. Dubois P, Choiniere L, Cooper JD. Bronchial omentopexy in canine lung allotransplantation. *Ann Thorac Surg.* 1984;38:211–4.
8. Unilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis. Toronto Lung Transplant Group. *N Engl J Med.* 1986 May 1;314(18):1140-5.
9. Dark JH, Patterson GA, Al-Jilaihawi AN, Hsu H, Egan T, Cooper JD. Experimental En Bloc Double-Lung Transplantation. *Ann Thorac Surg* 1986 Oct;42(4):394–8

10. Cooper JD, Pearson FG, Patterson GA, Todd TR, Ginsberg RJ, Goldberg M, et al. Technique of successful lung transplantation in humans. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987 Feb 1;93(2):173–81.
11. Stevens PM, Johnson PC, Bell RL, Beall AC, Jenkins DE. Regional Ventilation and Perfusion after Lung Transplantation in Patients with Emphysema. *N Engl J Med*. 1970;282(5):245–9.
12. Cooper JD, Patterson GA, Grossman R, Maurer J. Double-lung transplant for advanced chronic obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis*. 1989;139(2):303–7.
13. Patterson GA, Todd TR, Cooper JD, Pearson FG, Winton TL, Maurer J. Airway complications after double lung transplantation. Toronto Lung Transplant Group. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990 Jan 1;99(1):14–20; discussion 20–1.
14. Metras D, Kreitmann B, Vaillant A, Noirclerc M, Benichou M, Habib G, Serradimigni A, Pannetier A, Couvely JP, Garbi O. Heart and heart-lung transplantation. 3 years' experience in Timone CHU (Marseilles 1985-1988)]. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1990 Feb;83(2):209-15
15. Pasque MK, Cooper JD, Kaiser LR, Haydock DA, Triantafillou A, Trulock EP. Improved technique for bilateral lung transplantation: Rationale and initial clinical experience. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 1990 May;49(5):785–91.
16. Yusen RD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Dobbels F, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-first adult lung and heart-lung transplant report--2014; focus theme: retransplantation. *J Heart Lung Transplant* 2014 Oct 10;33(10):1009–24.
17. Salvatierra Velázquez a. Trasplante pulmonar en España. *Arch Bronconeumol*. 2004;40(Supl 6):41–8.
18. ONT. Actividad de trasplante pulmonar [Internet]. 2014. p. 1–23. Available from: http://www.ont.es/infesp/Memorias/Memoria_trasplante_pulmonar_2013.pdf (Última visita 05/04/16)
19. Weill D, Chairs C, Benden C, Corris PA, Members C, Dark JH, et al. ISHLT CONSENSUS A consensus document for the selection of

- lung transplant candidates : 2014 — An update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Hear Lung Transplant*. 2015;34(1):1–15.
20. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011 Mar 15;183(6):788–824
 21. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery J-L, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009;34(6):1219–63
 22. Maurer JR, Frost AE, Estenne M, Higenbottam T, Glanville AR. International guidelines for the selection of lung transplant candidates. The International Society for Heart and Lung Transplantation, the American Thoracic Society, the American Society of Transplant Physicians, the European Respiratory Society. *J Heart Lung Transplant* 1998 Jul;17(7):703–9
 23. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte J V., Corris P, Egan JJ, et al. International Guidelines for the Selection of Lung Transplant Candidates: 2006 Update-A Consensus Report From the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Hear Lung Transplant*. 2006;25:745–55.
 24. Harjula A, Baldwin J. Proper donor selection for heart-lung transplantation. The Stanford experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1987 Dec;94(6):874-80
 25. Cooper JD. The lung donor: special considerations. *Transplant Proc* 1988 Oct;20(5 Suppl 7):17–8.
 26. Winton TL, Miller JD, Scavuzzo M, Maurer JR, Patterson G a. Donor selection for pulmonary transplantation. The Toronto Lung Transplant Group. *Transplant Proc*. 1991;23(5):2472–4.
 27. Sundaresan S, Trachiotis GD, Aoe M, Patterson G a, Cooper JD. Donor lung procurement: assessment and operative technique. *Ann Thorac Surg* 1993;56(6):1409–13
 28. Sundaresan S, Semenkovich J, Ochoa L, Richardson G, Trulock EP, Cooper JD, et al. Successful outcome of lung transplantation is not

- compromised by the use of marginal donor lungs. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995 Jun;109(6):1075–80.
29. Frost a. E. Donor criteria and evaluation. *Clin Chest Med*. 1997;18(2):231–7.
 30. Orens JB, Boehler A, De Perrot M, Estenne M, Glanville AR, Keshavjee S, et al. A review of lung transplant donor acceptability criteria. *J Hear Lung Transplant*. 2003;22:1183–200.
 31. Angel LF, Levine DJ, Restrepo MI, Johnson S, Sako E, Carpenter A, et al. Impact of a lung transplantation donor-management protocol on lung donation and recipient outcomes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:710–6.
 32. Bahrami T, Vohra H a., Shaikhrezai K, Tadjkarimi S, Banner N, Amrani M, et al. Intrathoracic Organ Transplantation From Donors With Meningitis: A Single-Center 20-Year Experience. *Ann Thorac Surg*. 2008;86:1554–6.
 33. Bittle GJ, Sanchez PG, Kon ZN, Claire Watkins a., Rajagopal K, Pierson RN, et al. The use of lung donors older than 55 years: A review of the United Network of Organ Sharing database. *J Hear Lung Transplant*. 2013;32:760–8.
 34. 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 Aug 25;380(9843):747–55
 35. Botha P. Extended donor criteria in lung transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2009;14:206–10.
 36. Eberlein M, Arnaoutakis GJ, Yarmus L, Feller-Kopman D, Dezube R, Chahla MF, et al. The effect of lung size mismatch on complications and resource utilization after bilateral lung transplantation. *J Hear Lung Transplant* 2012;31(5):492–500.
 37. Eberlein M, Diehl E, Bolukbas S, Merlo C a, Reed RM. An oversized allograft is associated with improved survival after lung transplantation for idiopathic pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:1172–8

38. Fischer S, Gohrbandt B, Struckmeier P, Niedermeyer J, Simon A, Hagl C, et al. Lung transplantation with lungs from donors fifty years of age and older. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005 Apr;129(4):919–25.
39. Lopez I, Zapata R, Sole J, Jauregui a., Deu M, Romero L, et al. Early and mid-term results of lung transplantation with donors 60 years and older. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014;20:47–53
40. Mallory GB. Donor-recipient lung size mismatch: A provocative data set. *J Hear Lung Transplant*. 2013;32:1163–4.
41. Michael Eberlein, Robert M. Reed, Servet Bolukbas, Joshua M. Diamond, Keith M. Wille, Jonathan B. Orens, Roy G. Brower, Jason D. Christie LTOG. Lung size mismatch and primary graft dysfunction after bilateral lung transplantation. *J Hear Lung Transplant*. 2015;34(2):233–40.
42. Reyes KG, Mason DP, Thuita L, Nowicki ER, Murthy SC, Pettersson GB, et al. Guidelines for Donor Lung Selection: Time for Revision? *Ann Thorac Surg*; 2010;89(6):1756–65.
43. Ruiz I, Gavaldà J, Monforte V, Len O, Román a., Bravo C, et al. Donor-to-host transmission of bacterial and fungal infections in lung transplantation. *Am J Transplant*. 2006;6:178–82.
44. Snell GI, Griffiths A, Levvey BJ, Oto T. Availability of Lungs for Transplantation: Exploring the Real Potential of the Donor Pool. *J Hear Lung Transplant*. 2008;27:662–7.
45. Oto T, Rowland M, Griffiths AP, Levvey BJ, Esmore DS, Williams TJ, et al. Third-Time Lung Transplant Using Extended Criteria Lungs. *Ann Thorac Surg*. 2007;84:642–4.
46. Botha P, Trivedi D, Weir CJ, Searl CP, Corris P a., Dark JH, et al. Extended donor criteria in lung transplantation: Impact on organ allocation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;131(May):1154–60.
47. Cahill BC, Raman SM, Selzman CH, Liou TG. Use of older donors for lung transplantation - You can't get there from here. *J Hear Lung Transplant*. 2013;32:757–9.
48. Chaney J, Suzuki Y, Iii EC, Berkel V Van. Lung donor selection criteria. 2014;6(11):1032–8.

49. De Perrot M, Waddell TK, Shargall Y, Pierre AF, Fadel E, Uy K, et al. Impact of donors aged 60 years or more on outcome after lung transplantation: Results of an 11-year single-center experience. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;133(2):525–31.
50. Dezube R, Arnaoutakis GJ, Reed RM, Bolukbas S, Shah AS, Orens JB, et al. The effect of lung-size mismatch on mechanical ventilation tidal volumes after bilateral lung transplantation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013;16(December 2012):275–81.
51. Jokela M, Singh-manoux A, Ferrie JE, Gimeno D, Tasnime N, Shipley MJ, et al. Cohort Study. 2011;40(10):837–45.
52. Jr DH, Black SM, Tobias JD, Higgins RS, Whitson BA. Influence of donor and recipient age in lung transplantation. 2015; 53. Lardinois D, Banysch M, Korom S, Hillinger S, Rousson V, Boehler A, et al. Extended donor lungs: Eleven years experience in a consecutive series. *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 2005;27(5):762–7.
53. Pierre AF, Keshavjee S. Lung transplantation: donor and recipient critical care aspects. *Curr Opin Crit Care.* 2005;11:339–44.
54. Pomfret E a., Sung RS, Allan J, Kinkhabwala M, Melancon JK, Roberts JP. Solving the organ shortage crisis: The 7th Annual American Society of Transplant Surgeons' State-of-the-Art Winter Symposium. *Am J Transplant.* 2008;8:745–52.
55. Sommer W, Kühn C, Tudorache I, Avsar M, Gottlieb J, Boethig D, et al. Extended criteria donor lungs and clinical outcome: Results of an alternative allocation algorithm. *J Hear Lung Transplant;* 2013;32(11):1065–72
56. Studer S, Orens J. Cadaveric donor selection and management. *Respir Care Clin.* 2004;10(212):459–71.
57. Van Raemdonck D, Neyrinck A, Verleden GM, Dupont L, Coosemans W, Decaluwé H, et al. Lung donor selection and management. *Proc Am Thorac Soc.* 2009;6(20):28–38.
58. Yeung JC, Cypel M, Waddell TK, van Raemdonck D, Keshavjee S. Update on Donor Assessment, Resuscitation, and Acceptance Criteria, Including Novel Techniques-Non-Heart-Beating Donor Lung

- Retrieval and Ex Vivo Donor Lung Perfusion. *Thorac Surg Clin* 2009;19(2):261–74.
59. Baldwin MR, Peterson ER, Easthausen I, Quintanilla I, Colago E, Sonett JR, et al. Donor age and early graft failure after lung transplantation: a cohort study. *Am J Transplant* 2013 Oct;13(10):2685–95.
 60. Oto T, Griffiths AP, Levvey B, Pilcher D V, Whitford H, Kotsimbos TC, et al. A donor history of smoking affects early but not late outcome in lung transplantation. *Transplantation* 2004 Aug 27;78(4):599–606
 61. Berman M, Goldsmith K, Jenkins D, Sudarshan C, Catarino P, Sukumaran N, et al. Comparison of outcomes from smoking and nonsmoking donors: thirteen-year experience. *Ann Thorac Surg* 2010 Dec;90(6):1786–92
 62. Taghavi S, Jayarajan S, Komaroff E, Horai T, Brann S, Cordova F, et al. Double-lung transplantation can be safely performed using donors with heavy smoking history. *Ann Thorac Surg* 2013 Jun;95(6):1912–7; discussion 1917–8.
 63. Diamond JM, Lee JC, Kawut SM, Shah RJ, Localio a. R, Bellamy SL, et al. Clinical risk factors for primary graft dysfunction after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(Nct 00552357):527–34.
 64. Barnard JB, Davies O, Curry P, Catarino P, Dunning J, Jenkins D, et al. Size matching in lung transplantation: An evidence-based review. *J Hear Lung Transplant* 2013;32(9):849–60.
 65. Barnard JB, Davies O, Curry P, Catarino P, Dunning J, Jenkins D, et al. Size matching in lung transplantation: An evidence-based review. *J Hear Lung Transplant*. Elsevier; 2013;32(9):849–60.
 66. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dobbels F, Kirk R, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: Twenty-eighth adult lung and heart-lung transplant report-2011. *J Hear Lung Transplant* 2011;30(10):1104–22.

67. Denton MD, Magee CC, Sayegh MH. Immunosuppressive strategies in transplantation. *Lancet*. 1999;353(9158):1083–91.
68. Iacono AT, Smaldone GC, Keenan RJ, Diot P, Dauber JH, Zeevi A, et al. Dose-related reversal of acute lung rejection by aerosolized cyclosporine. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 May;155(5):1690–8.
69. Kino T, Hatanaka H, Hashimoto M, Nishiyama M, Goto T, Okuhara M, et al. FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a *Streptomyces*. I. Fermentation, isolation, and physico-chemical and biological characteristics. *J Antibiot (Tokyo)* 1987 Sep;40(9):1249–55.
70. Halloran P, Mathew T, Tomlanovich S, Groth C, Hooftman L, Barker C. Mycophenolate mofetil in renal allograft recipients: a pooled efficacy analysis of three randomized, double-blind, clinical studies in prevention of rejection. The International Mycophenolate Mofetil Renal Transplant Study Groups. *Transplantation*. 1997 Jan 15;63(1):39-47
71. A blinded, randomized clinical trial of mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation. The Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group. *Transplantation*. 1996 Apr 15;61(7):1029-37.
72. Corris P, Glanville A, McNeil K, Wahlers T, Mamelok R, Knoop C, et al. One year analysis of an ongoing international randomized study of mycophenolate mofetil (MMF) vs azathioprine (AZA) in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2001 Feb;20(2):149–50
73. Kofler S, Wolf C, Shvets N, Sisic Z, Miller T, Behr J, et al. The proton pump inhibitor pantoprazole and its interaction with enteric-coated mycophenolate sodium in transplant recipients. *J Hear Lung Transplant* 2011;30(5):565–71.
74. Scheffert JL, Raza K. Immunosuppression in lung transplantation. 2014;6(2):1039–53.
75. Hachem RR, Chakinala MM, Yusen RD, Lynch JP, Aloush A a., Patterson GA, et al. A comparison of basiliximab and anti-thymocyte globulin as induction agents after lung transplantation. *J Hear Lung Transplant*. 2005;24(9):1320–6.

76. Garrity ER, Villanueva J, Bhorade SM, Husain a N, Vigneswaran WT. Low rate of acute lung allograft rejection after the use of daclizumab, an interleukin 2 receptor antibody. *Transplantation*. 2001;71(6):773–7.
77. Swarup R, Allenspach LL, Nemeh HW, Stagner LD, Betensley AD. Timing of basiliximab induction and development of acute rejection in lung transplant patients. *J Hear Lung Transplant* 2011;30(11):1228–35.
78. Whited LK, Latran MJ, Hashmi Z a., Wang I-W, Wozniak TC, Duncan MD, et al. Evaluation of Alemtuzumab Versus Basiliximab Induction. *Transplantation* 2015;00(00):1.
79. Gullestad L, Iversen M, Mortensen S-A, Eiskjaer H, Riise GC, Mared L, et al. Everolimus with reduced calcineurin inhibitor in thoracic transplant recipients with renal dysfunction: a multicenter, randomized trial. *Transplantation*. 2010;89(7):864–72.
80. Glanville AR. Antibody-mediated rejection in lung transplantation: Myth or reality? *J Hear Lung Transplant*; 2010;29(4):395–400.
81. Hachem RR, Yusen RD, Meyers BF, Aloush A a., Mohanakumar T, Patterson GA, et al. Anti-human leukocyte antigen antibodies and preemptive antibody-directed therapy after lung transplantation. *J Hear Lung Transplant.*; 2010;29(9):973–80.
82. Baum C, Reichenspurner H, Deuse T. Bortezomib rescue therapy in a patient with recurrent antibody-mediated rejection after lung transplantation. *J Hear Lung Transplant* 2013;32(12):1270–1.
83. Somers J, Ruttens D, Verleden SE, Vandermeulen E, Piloni D, Wauters E, et al. Interleukin-17 receptor polymorphism predisposes to primary graft dysfunction after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2015 Jul;34(7):941-9
84. Bernard GR, Artigas a., Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. Report of the American-European consensus conference on ARDS: Definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. *Intensive Care Med*. 1994;20(3):225–32.

85. Christie JD, Bavaria JE, Palevsky HI, Litzky L, Blumenthal NP, Kaiser LR, et al. Primary graft failure following lung transplantation. *Chest*. 1998;114(1):51–60.
86. Khan SU, Salloum J, O'Donovan PB, Mascha EJ, Mehta AC, Matthay M a., et al. Acute pulmonary edema after lung transplantation: The pulmonary reimplantation response. *Chest*. 1999;116(1):187–94.
87. King RC, Binns O a R, Rodriguez F, Kanithanon RC, Daniel TM, Spotnitz WD, et al. Outcome After Pulmonary Transplantation. 2000;4975(00):1681–5.
88. Thabut G, Vinatier I, Stern J-B, Lesèche G, Loirat P, Fournier M, et al. Primary graft failure following lung transplantation: predictive factors of mortality. *Chest*. 2002;121:1876–82.
89. Chatila WM. Respiratory Failure After Lung Transplantation. *Chest*. 2003;123(1):165–73.
90. Christie JD, Carby M, Bag R, Corris P, Hertz M, Weill D. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction part II: definition. A consensus statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24:1454–9.
91. Shah RJ, Diamond JM, Cantu E LJ. Latent class analysis identifies distinct phenotypes of primary graft dysfunction after lung transplantation. 2013;307:980251.
92. Barr ML, Kawut SM, Whelan TP, Girgis R, Böttcher H, Sonett J, et al. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction part IV: Recipient-related risk factors and markers. *J Hear Lung Transplant*. 2005;24:1468–82.
93. Ware LB, Matthay M a. The acudte respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000;342(18):1334–49.
94. S.A.Mohamed M. Calcium-activated potassium channels in ischemia–reperfusion: learning for the clinical application. *Front Med*. 2015;2(6):21.

95. Riera J. Primary graft dysfunction in lung transplant recipients : definition , pathogenesis and clinical management. *Minerva Pneumol.* 2014;53:137–53.
96. Praticó D, Pasin M, Barry OP, Ghiselli a, Sabatino G, Iuliano L, et al. Iron-dependent human platelet activation and hydroxyl radical formation: involvement of protein kinase C. *Circulation.* 1999;99(24):3118–24.
97. Wiener-Kronish JP, Albertine KH, Matthay M a., Osorio O, Neuberger M. Differential responses of the endothelial and epithelial barriers of the lung in sheep to *Escherichia coli* endotoxin. *J Clin Invest.* 1991;88(3):864–75.
98. Sznajder JI. Strategies to increase alveolar epithelial fluid removal in the injured lung. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 Nov;160(5 Pt 1):1441–2.
99. Modelska K, Pittet JF, Folkesson HG, Broaddus VC, Matthay M a. Acid-induced lung injury: Protective effect of anti-interleukin-8 pretreatment on alveolar epithelial barrier function in rabbits. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(5 I):1450–6.
100. Greene KE, Wright JR, Steinberg KP, Ruzinski JT, Caldwell E, Wong WB, et al. Serial changes in surfactant-associated proteins in lung and serum before and after onset of ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 Dec;160(6):1843–50.
101. Gregory TJ, Longmore WJ, Moxley MA, Whitsett JA, Reed CR, Fowler AA, et al. Surfactant chemical composition and biophysical activity in acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest* 1991 Dec;88(6):1976–81
102. Lewis JF, Jobe AH. Surfactant and the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1993 Jan;147(1):218–33.
103. Rauen U, de Groot H. Mammalian cell injury induced by hypothermia- the emerging role for reactive oxygen species. *Biol Chem* Jan;383(3-4):477–88.
104. Fukuse T, Hirata T, Ishikawa S, Shoji T, Yoshimura T, Chen Q, et al. Optimal alveolar oxygen concentration for cold storage of the lung. *Transplantation* 2001 Jul 27;72(2):300–4.

105. Takigami K, Sasaki S, Shiiya N, Kawasaki M, Takeuchi E, Yasuda K. Evaluation of 18-hour lung preservation with oxygenated blood for optimal oxygen delivery. *Ann Thorac Surg* 1998 Aug;66(2):362–6
106. McEver RP, Beckstead JH, Moore KL, Marshall-Carlson L, Bainton DF. GMP-140, a platelet alpha-granule membrane protein, is also synthesized by vascular endothelial cells and is localized in Weibel-Palade bodies. *J Clin Invest* 1989 Jul;84(1):92–9. t
107. Geng JG, Bevilacqua MP, Moore KL, McIntyre TM, Prescott SM, Kim JM, et al. Rapid neutrophil adhesion to activated endothelium mediated by GMP-140. *Nature* 1990 Feb 22;343(6260):757–60.
108. DeMeester SR, Molinari MA, Shiraishi T, Okabayashi K, Manchester JK, Wick MR, et al. Attenuation of rat lung isograft reperfusion injury with a combination of anti-ICAM-1 and anti-beta2 integrin monoclonal antibodies. *Transplantation*. 1996 Nov 27;62(10):1477–85
109. Kapelanski DP, Iguchi A, Niles SD, Mao HZ. Lung reperfusion injury is reduced by inhibiting a CD18-dependent mechanism. *J Heart Lung Transplant* Jan ;12(2):294–306; discussion 306–7.
110. Minamiya Y, Tozawa K, Kitamura M, Saito S, Ogawa J. Platelet-activating factor mediates intercellular adhesion molecule-1-dependent radical production in the nonhypoxic ischemia rat lung. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998 Jul;19(1):150–7.
111. Moore TM, Khimenko P, Adkins WK, Miyasaka M, Taylor AE. Adhesion molecules contribute to ischemia and reperfusion-induced injury in the isolated rat lung. *J Appl Physiol* 1995 Jun ;78(6):2245–52.
112. Naka Y, Toda K, Kayano K, Oz MC, Pinsky DJ. Failure to express the P-selectin gene or P-selectin blockade confers early pulmonary protection after lung ischemia or transplantation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997 Jan 21;94(2):757–61.
113. Steinberg JB, Mao HZ, Niles SD, Jutila MA, Kapelanski DP. Survival in lung reperfusion injury is improved by an antibody that binds and inhibits L- and E-selectin. *J Heart Lung Transplant* 1994 Mar-Apr;13(2):306-18

114. Colombat M, Castier Y, Lesèche G, Rufat P, Mal H, Thabut G, et al. Early expression of adhesion molecules after lung transplantation: Evidence for a role of aggregated P-selectin-positive platelets in human primary graft failure. *J Hear Lung Transplant.* 2004;23(9):1087–92.
115. Saitoh T, Komano J, Saitoh Y, Misawa T, Takahama M, Kozaki T, et al. Neutrophil extracellular traps mediate a host defense response to human immunodeficiency virus-1. *Cell Host Microbe* 2012 Jul 19;12(1):109–16.
116. Lande R, Ganguly D, Facchinetti V, Frasca L, Conrad C, Gregorio J, et al. Neutrophils activate plasmacytoid dendritic cells by releasing self-DNA-peptide complexes in systemic lupus erythematosus. *Sci Transl Med* 2011 Mar 9;3(73):73ra19.
117. Kessenbrock K, Krumbholz M, Schönemarker U, Back W, Gross WL, Werb Z, et al. Netting neutrophils in autoimmune small-vessel vasculitis. *Nat Med* 2009 Jun;15(6):623–5.
118. Sayah DM, Mallavia B, Liu F, Ortiz-Muñoz G, Caudrillier A, DerHovanesian A, et al. Neutrophil Extracellular Traps Are Pathogenic in Primary Graft Dysfunction after Lung Transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191(4):455–63
119. Compeau CG, Ma J, DeCampos KN, Waddell TK, Brisseau GF, Slutsky AS, et al. In situ ischemia and hypoxia enhance alveolar macrophage tissue factor expression. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1994 Oct;11(4):446–55
120. Günther A, Mosavi P, Heinemann S, Ruppert C, Muth H, Markart P, et al. Alveolar fibrin formation caused by enhanced procoagulant and depressed fibrinolytic capacities in severe pneumonia: Comparison with the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(2 I):454–62.
121. McGee MP, Rothberger H. Assembly of the prothrombin activator complex on rabbit alveolar macrophage high-affinity factor Xa receptors. A kinetic study. *J Exp Med.* 1986 Dec 1;164(6):1902–14.

122. McGee MP, Rothberger H. Tissue factor in bronchoalveolar lavage fluids. Evidence for an alveolar macrophage source. *Am Rev Respir Dis* 1985 Mar ;131(3):331–6
123. McGee MP, Wallin R, Wheeler FB, Rothberger H. Initiation of the extrinsic pathway of coagulation by human and rabbit alveolar macrophages: a kinetic study. *Blood* 1989 Oct;74(5):1583–90
124. Gross TJ, Simon RH, Kelly CJ, Sitrin RG. Rat alveolar epithelial cells concomitantly express plasminogen activator inhibitor-1 and urokinase. *Am J Physiol* [Internet]. 1991 Apr;260(4 Pt 1):L286–95.
125. Gross TJ, Simon RH, Sitrin RG. Expression of urokinase-type plasminogen activator by rat pulmonary alveolar epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1990 Nov;3(5):449–56.
126. Gross TJ, Simon RH, Sitrin RG. Tissue factor procoagulant expression by rat alveolar epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1992 Apr;6(4):397–403.
127. Chapman HA, Stone OL. A fibrinolytic inhibitor of human alveolar macrophages. Induction with endotoxin. *Am Rev Respir Dis* 1985 Sep;132(3):569–75
128. Chapman HA, Stone OL, Vavrin Z. Degradation of fibrin and elastin by intact human alveolar macrophages in vitro. Characterization of a plasminogen activator and its role in matrix degradation. *J Clin Invest* 1984 Mar;73(3):806–15.
129. Parton LA, Warburton D, Laug WE. Plasminogen activator inhibitor type 1 production by rat type II pneumocytes in culture. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1992 Feb;6(2):133–9.
130. Günther A, Kalinowski M, Elssner A, Seeger W. Clot-embedded natural surfactant: kinetics of fibrinolysis and surface activity. *Am J Physiol*. 1994 Nov;267(5 Pt 1):L618–24.
131. Günther A, Kalinowski M, Rosseau S, Seeger W. Surfactant incorporation markedly alters mechanical properties of a fibrin clot. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1995 Dec;13(6):712–8.
132. Seeger W, Elssner A, Günther A, Krämer HJ, Kalinowski HO. Lung surfactant phospholipids associate with polymerizing fibrin: loss of surface activity. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1993 Aug;9(2):213–20

133. Serrick C, Adoumie R, Giaid a, Shennib H. The early release of interleukin-2, tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma after ischemia reperfusion injury in the lung allograft. *Transplantation*. 1994. p. 1158–62.
134. Baggiolini M, Walz A, Kunkel SL. Neutrophil-activating peptide-1/interleukin 8, a novel cytokine that activates neutrophils. *J Clin Invest* 1989 Oct;84(4):1045–9.
135. Huber AR, Kunkel SL, Todd RF, Weiss SJ. Regulation of transendothelial neutrophil migration by endogenous interleukin-8. *Science*. 1991 Oct 4;254(5028):99–102.
136. Schröder JM, Christophers E. Secretion of novel and homologous neutrophil-activating peptides by LPS-stimulated human endothelial cells. *J Immunol* 1989 Jan 1;142(1):244–51
137. De Perrot M, Sekine Y, Fischer S, Waddell TK, Mcrae K, Liu M, et al. Interleukin-8 release during early reperfusion predicts graft function in human lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:211–5.
138. Donnelly SC, Strieter RM, Kunkel SL, Walz A, Robertson CR, Carter DC, et al. Interleukin-8 and development of adult respiratory distress syndrome in at-risk patient groups. *Lancet (London, England)* 1993 Mar 13;341(8846):643–7.
139. Miller EJ, Cohen AB, Matthay MA. Increased interleukin-8 concentrations in the pulmonary edema fluid of patients with acute respiratory distress syndrome from sepsis. *Crit Care Med* 1996 Sep;24(9):1448–54
140. Miller EJ, Cohen AB, Nagao S, Griffith D, Maunder RJ, Martin TR, et al. Elevated levels of NAP-1/interleukin-8 are present in the airspaces of patients with the adult respiratory distress syndrome and are associated with increased mortality. *Am Rev Respir Dis* 1992 Aug;146(2):427–32
141. Sekido N, Mukaida N, Harada A, Nakanishi I, Watanabe Y, Matsushima K. Prevention of lung reperfusion injury in rabbits by a monoclonal antibody against interleukin-8. *Nature* 1993 Oct 14;365(6447):654–7.

142. Cantu E, Lederer DJ, Meyer K, Milewski K, Suzuki Y, Shah RJ, et al. Gene set enrichment analysis identifies key innate immune pathways in primary graft dysfunction after lung transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13:1898–904.
143. Opal SM, Fisher CJ, Dhainaut JF, Vincent JL, Brase R, Lowry SF, et al. Confirmatory interleukin-1 receptor antagonist trial in severe sepsis: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. The Interleukin-1 Receptor Antagonist Sepsis Investigator Group. *Crit Care Med* 1997 Jul;25(7):1115–24.
144. Frank JA, Pittet J-F, Wray C, Matthay MA. Protection from experimental ventilator-induced acute lung injury by IL-1 receptor blockade. *Thorax* 2008 Mar;63(2):147–53.
145. Narimanbekov IO, Rozycki HJ. Effect of IL-1 blockade on inflammatory manifestations of acute ventilator-induced lung injury in a rabbit model. *Exp Lung Res* Jan;21(2):239–54.
146. Jacobs RF, Tabor DR, Burks AW, Campbell GD. Elevated interleukin-1 release by human alveolar macrophages during the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1989 Dec;140(6):1686–92
147. Dolinay T, Kim YS, Howrylak J, Hunninghake GM, An CH, Fredenburgh L, et al. Inflammasome-regulated cytokines are critical mediators of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2012 Jun 1;185(11):1225–34.
148. Yoshida S, Haque A, Mizobuchi T, Iwata T, Chiyo M, Webb TJ, et al. Anti-type V collagen lymphocytes that express IL-17 and IL-23 induce rejection pathology in fresh and well-healed lung transplants. *Am J Transplant* 2006 Apr;6(4):724–35.
149. Baldwin MR, Peterson ER, Easthausen I, Quintanilla I, Colago E, Sonett JR, et al. Donor Age and Early Graft Failure After Lung Transplantation: A Cohort Study. *Am J Transplant* 2013;13:2685–95.
150. Colebatch HJ, Greaves IA, Ng CK. Exponential analysis of elastic recoil and aging in healthy males and females. *J Appl Physiol* 1979 Oct;47(4):683–91

151. Knudson RJ, Kaltenborn WT. Evaluation of lung elastic recoil by exponential curve analysis. *Respir Physiol* 1981 Oct;46(1):29–42.
152. Collard CD, Lekowski R, Jordan JE, Agah a, Stahl GL. Complement activation following oxidative stress. *Mol Immunol*. 1999;36(13-14):941–8.
153. Czermak BJ, Sarma V, Bless NM, Schmal H, Friedl HP, Ward PA. In vitro and in vivo dependency of chemokine generation on C5a and TNF-alpha. *J Immunol* 1999 Mar 15;162(4):2321–5.
154. Suzuki Y, Cantu E, Christie JD. Primary graft dysfunction. *Semin Respir Crit Care Med* 2013 Jun;34(3):305–19.
155. Samano MN, Fernandes LM, Baranauskas JCB, Correia a T, Afonso JE, Teixeira RHOB, et al. Risk factors and survival impact of primary graft dysfunction after lung transplantation in a single institution. *Transplant Proc* 2012;44:2462–8.
156. Kuntz CL, Hadjiliadis D, Ahya VN, Kotloff RM, Pochettino A, Lewis J, et al. Risk factors for early primary graft dysfunction after lung transplantation: A registry study. *Clin Transplant*. 2009;23:819–30.
157. De Perrot M, Bonser RS, Dark J, Kelly RF, McGiffin D, Menza R, et al. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction part III: Donor-related risk factors and markers. *J Hear Lung Transplant*. 2005;24:1460–7.
158. Christie JD, Kotloff RM, Pochettino A, Arcasoy SM, Rosengard BR, Landis JR, et al. Clinical risk factors for primary graft failure following lung transplantation. *Chest* 2003 Oct;124(4):1232–41.
159. Pilcher D V., Snell GI, Scheinkestel CD, Bailey MJ, Williams TJ. High donor age, low donor oxygenation, and high recipient inotrope requirements predict early graft dysfunction in lung transplant recipients. *J Hear Lung Transplant*. 2005;24(July 1999):1814–20.
160. Boyd AR, Shivshankar P, Jiang S, Berton MT, Orihuela CJ. Age-related defects in TLR2 signaling diminish the cytokine response by alveolar macrophages during murine pneumococcal pneumonia. *Exp Gerontol* 2012 Jul;47(7):507–18.
161. Shivshankar P, Boyd AR, Le Saux CJ, Yeh I-T, Orihuela CJ. Cellular senescence increases expression of bacterial ligands in the lungs

- and is positively correlated with increased susceptibility to pneumococcal pneumonia. *Aging Cell*. 2011 Oct;10(5):798–806.
162. Kapetanaki MG, Mora AL, Rojas M. Influence of age on wound healing and fibrosis. *J Pathol* [Internet]. 2013 Jan;229(2):310–22.
163. Choi AMK, Ryter SW, Levine B. Autophagy in human health and disease. *N Engl J Med* 2013 Feb 14;368(7):651–62.
164. Kahlke V, Angele MK, Ayala A, Schwacha MG, Cioffi WG, Bland KI, et al. Immune dysfunction following trauma-haemorrhage: influence of gender and age. *Cytokine* 2000 Jan;12(1):69–77.
165. Kahlke V, Angele MK, Schwacha MG, Ayala A, Cioffi WG, Bland KI, et al. Reversal of sexual dimorphism in splenic T lymphocyte responses after trauma-hemorrhage with aging. *Am J Physiol Cell Physiol* 2000 Mar;278(3):C509–16.
166. Adkins WK, Hernandez LA, Coker PJ, Buchanan B, Parker JC. Age effects susceptibility to pulmonary barotrauma in rabbits. *Crit Care Med*. 1991 Mar;19(3):390–3.
167. Hertz MI, Taylor DO, Trulock EP, Boucek MM, Mohacsi PJ, Edwards LB, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: nineteenth official report-2002. *J Heart Lung Transplant* 2002 Sep 21(9):950–70.
168. Sato M, Gutierrez C, Kaneda H, Liu M, Waddell TK, Keshavjee S. The Effect of Gender Combinations on Outcome in Human Lung Transplantation: The International Society of Heart and Lung Transplantation Registry Experience. *J Hear Lung Transplant*. 2006;25:634–7.
169. Mangialardi RJ, Martin GS, Bernard GR, Wheeler AP, Christman BW, Dupont WD, et al. Hypoproteinemia predicts acute respiratory distress syndrome development, weight gain, and death in patients with sepsis. Ibuprofen in Sepsis Study Group. *Crit Care Med* 2000 Sep;28(9):3137–45.
170. Francavilla R, Hadzic N, Heaton ND, Rela M, Baker AJ, Dhawan A, et al. Gender matching and outcome after pediatric liver transplantation. *Transplantation* 1998 Sep 15;66(5):602–5.

171. Ghobrial RM, Gornbein J, Steadman R, Danino N, Markmann JF, Holt C, et al. Pretransplant model to predict posttransplant survival in liver transplant patients. *Ann Surg* 2002 Sep;236(3):315–22; discussion 322–3.
172. Neugarten J, Silbiger SR. The impact of gender on renal transplantation. *Transplantation*. 1994 Dec 15;58(11):1145–52.
173. Imahara SD, Jelacic S, Junker CE, O’Keefe GE. The influence of gender on human innate immunity. *Surgery* 2005 Aug;138(2):275–82
174. Kjeldsen-Kragh J, Skogen B. Mechanisms and prevention of alloimmunization in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* [Internet]. 2013 Jul;68(7):526–32.
175. Keck BM, Bennett LE, Rosendale J, Daily OP, Novick RJ, Hosenpud JD. Worldwide thoracic organ transplantation: a report from the UNOS/ISHLT International Registry for Thoracic Organ Transplantation. *Clin Transpl* 1999 Jan;35–49.
176. Cicciarelli J, Iwaki Y, Mendez R. The influence of donor age on kidney graft survival in the 1990s. *Clin Transpl* 1999 Jan;335–40.
177. Kuntz CL, Hadjiliadis D, Ahya VN, Kotloff RM, Pochettino A, Lewis J, et al. Risk factors for early primary graft dysfunction after lung transplantation: a registry study. *Clin Transplant* Jan;23(6):819–30.
178. Houghton JL, Philbin EF, Strogatz DS, Torosoff MT, Fein SA, Kuhner PA, et al. The presence of African American race predicts improvement in coronary endothelial function after supplementary L-arginine. *J Am Coll Cardiol* 2002 Apr 17;39(8):1314–22.
179. Perregaux D, Chaudhuri A, Rao S, Airen A, Wilson M, Sung BH, et al. Brachial vascular reactivity in blacks. *Hypertension* [Internet]. 2000 Nov [cited 2015 Aug 10];36(5):866–71
180. Hooper WC, Lally C, Austin H, Benson J, Dilley A, Wenger NK, et al. The relationship between polymorphisms in the endothelial cell nitric oxide synthase gene and the platelet GPIIIa gene with myocardial infarction and venous thromboembolism in African Americans. *Chest* 1999 Oct;116(4):880–6.

181. Jones DS, Andrawis NS, Abernethy DR. Impaired endothelial-dependent forearm vascular relaxation in black Americans. *Clin Pharmacol Ther* 1999 Apr;65(4):408–12.
182. Lip GY, Blann AD, Jones AF, Lip PL, Beevers DG. Relation of endothelium, thrombogenesis, and hemorheology in systemic hypertension to ethnicity and left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 1997 Dec 15;80(12):1566–71.
183. Stein CM, Lang CC, Nelson R, Brown M, Wood AJ. Vasodilation in black Americans: attenuated nitric oxide-mediated responses. *Clin Pharmacol Ther* 1997 Oct;62(4):436–43.
184. Whitson BA, Nath DS, Johnson AC, Walker AR, Prekker ME, Radosevich DM, et al. Risk factors for primary graft dysfunction after lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006 Jan ;131(1):73–80.
185. Botha P, Trivedi D, Weir CJ, Searl CP, Corris PA, Dark JH, et al. Extended donor criteria in lung transplantation: impact on organ allocation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006 May;131(5):1154–60.
186. Lawrence J, Xiao D, Xue Q, Rejali M, Yang S, Zhang L. Prenatal nicotine exposure increases heart susceptibility to ischemia/reperfusion injury in adult offspring. *J Pharmacol Exp Ther* 2008 Jan;324(1):331–41.
187. Cantin AM, Hanrahan JW, Bilodeau G, Ellis L, Dupuis A, Liao J, et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator function is suppressed in cigarette smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 2006 May 15;173(10):1139–44.
188. Looney MR, Nguyen JX, Hu Y, Van Ziffle JA, Lowell CA, Matthay MA. Platelet depletion and aspirin treatment protect mice in a two-event model of transfusion-related acute lung injury. *J Clin Invest* 2009 Oct 5;119(11):3450–61.
189. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000 May 4 ;342(18):1334–49.
190. Arcavi L, Benowitz NL. Cigarette smoking and infection. *Arch Intern Med* 2004 Nov 8;164(20):2206–16.

191. Avlonitis VS, Fisher AJ, Kirby JA, Dark JH. Pulmonary transplantation: the role of brain death in donor lung injury. *Transplantation* 2003 Jun 27;75(12):1928–33
192. Bittner HB, Kendall SW, Chen EP, Craig D, Van Trigt P. The effects of brain death on cardiopulmonary hemodynamics and pulmonary blood flow characteristics. *Chest* 1995 Nov;108(5):1358–63
193. Sommers KE, Griffith BP, Hardesty RL, Keenan RJ. Early lung allograft function in twin recipients from the same donor: risk factor analysis. *Ann Thorac Surg* 1996 Sep;62(3):784–90.
194. Fisher AJ, Donnelly SC, Hirani N, Burdick MD, Strieter RM, Dark JH, et al. Enhanced pulmonary inflammation in organ donors following fatal non-traumatic brain injury. *Lancet (London, England)* 1999 Apr 24;353(9162):1412–3.
195. Fisher a. J, Donnelly SC, Hirani N, Haslett C, Strieter RM, Dark JH, et al. Elevated levels of interleukin-8 in donor lungs is associated with early graft failure after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(1):259–65.
196. Rosner MJ, Newsome HH, Becker DP. Mechanical brain injury: the sympathoadrenal response. *J Neurosurg* 1984 Jul;61(1):76–86.
197. van Loon J, Shivalkar B, Plets C, Goffin J, Tjandra-Maga TB, Flameng W. Catecholamine response to a gradual increase of intracranial pressure. *J Neurosurg* 1993 Nov;79(5):705–9.
198. Chen EP, Bittner HB, Kendall SW, Van Trigt P. Hormonal and hemodynamic changes in a validated animal model of brain death. *Crit Care Med* 1996 Aug;24(8):1352–9.
199. Herijgers P, Flameng W. The effect of brain death on cardiovascular function in rats. Part II. The cause of the in vivo haemodynamic changes. *Cardiovasc Res* 1998 Apr;38(1):107–15.
200. Mertes PM, el Abassi K, Jaboin Y, Burtin P, Pinelli G, Carteaux JP, et al. Changes in hemodynamic and metabolic parameters following induced brain death in the pig. *Transplantation* 1994 Aug 27;58(4):414–8.

201. McKeating EG, Andrews PJ, Signorini DF, Mascia L. Transcranial cytokine gradients in patients requiring intensive care after acute brain injury. *Br J Anaesth* 1997 May;78(5):520–3
202. Wang CX, Shuaib A. Involvement of inflammatory cytokines in central nervous system injury. *Prog Neurobiol* 2002 Jun;67(2):161–72.
203. Kostulas N, Pelidou SH, Kivisäkk P, Kostulas V, Link H. Increased IL-1beta, IL-8, and IL-17 mRNA expression in blood mononuclear cells observed in a prospective ischemic stroke study. *Stroke* 1999 Oct;30(10):2174–9.
204. Krutsinger D, Reed RM, Blevins A, Puri V, Oliveira NC De, Zych B, et al. Lung transplantation from donation after cardiocirculatory death : a systematic review meta-analysis. *J Heart Lung Transplant*. 2015 May;34(5):675-84
205. Gomez-de-Antonio D, Campo-Cañaveral JL, Crowley S, Valdivia D, Cordoba M, Moradiellos J, et al. Clinical lung transplantation from uncontrolled non-heart-beating donors revisited. *J Heart Lung Transplant*. 2012 Apr;31(4):349–53.
206. Cypel M, Yeung JC, Liu M, Anraku M, Chen F, Karolak W, et al. Normothermic ex vivo lung perfusion in clinical lung transplantation. *N Engl J Med* 2011 Apr 14;364(15):1431–40.
207. Lindstedt S, Hlebowicz J, Koul B, Wierup P, Sjögren J, Gustafsson R, et al. Comparative outcome of double lung transplantation using conventional donor lungs and non-acceptable donor lungs reconditioned ex vivo. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011 Feb;12(2):162–5.
208. Zych B, Popov AF, Stavri G, Bashford A, Bahrami T, Amrani M, et al. Early outcomes of bilateral sequential single lung transplantation after ex-vivo lung evaluation and reconditioning. *J Heart Lung Transplant* 2012 Mar;31(3):274–81
209. De Oliveira NC, Osaki S, Maloney JD, Meyer KC, Kohmoto T, D'Alessandro AM, et al. Lung transplantation with donation after cardiac death donors: long-term follow-up in a single center. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010 May;139(5):1306–15.

210. De Vleeschauwer SI, Wauters S, Dupont LJ, Verleden SE, Willems-Widyastuti A, Vanaudenaerde BM, et al. Medium-term outcome after lung transplantation is comparable between brain-dead and cardiac-dead donors. *J Heart Lung Transplant* 2011 Sep;30(9):975–81.
211. Levvey BJ, Harkess M, Hopkins P, Chambers D, Merry C, Glanville AR, et al. Excellent clinical outcomes from a national donation-after-determination-of-cardiac-death lung transplant collaborative. *Am J Transplant* 2012 Sep;12(9):2406–13.
212. Lucas BA, Vaughn WK, Spees EK, Sanfilippo F. Identification of donor factors predisposing to high discard rates of cadaver kidneys and increased graft loss within one year posttransplantation--SEOPF 1977-1982. South-Eastern Organ Procurement Foundation. *Transplantation* 1987 Mar;43(2):253–8.
213. Busuttil RW, Goldstein LI, Danovitch GM, Ament ME, Memsic LD. Liver transplantation today. *Ann Intern Med* 1986 Mar;104(3):377–89.
214. Tremblay LN, Yamashiro T, DeCampos KN, Mestrinho B V, Slutsky AS, Todd TR, et al. Effect of hypotension preceding death on the function of lungs from donors with nonbeating hearts. *J Heart Lung Transplant* 1996 Mar;15(3):260–8.
215. Ware LB, Fang X, Wang Y, Sakuma T, Hall TS, Matthay MA. Selected contribution: mechanisms that may stimulate the resolution of alveolar edema in the transplanted human lung. *J Appl Physiol* 2002 Dec;93(5):1869–74.
216. Chen JM, Cullinane S, Spanier TB, Artrip JH, John R, Edwards NM, et al. Vasopressin deficiency and pressor hypersensitivity in hemodynamically unstable organ donors. *Circulation* 1999 Dec 9;100(19 Suppl):II244–6.
217. Iwai A, Sakano T, Uenishi M, Sugimoto H, Yoshioka T, Sugimoto T. Effects of vasopressin and catecholamines on the maintenance of circulatory stability in brain-dead patients. *Transplantation*. 1989 Oct;48(4):613–7.
218. Pennefather SH, Bullock RE, Mantle D, Dark JH. Use of low dose arginine vasopressin to support brain-dead organ donors. *Transplantation* 1995 Jan 15;59(1):58–62.

219. Washida M, Okamoto R, Manaka D, Yokoyama T, Yamamoto Y, Ino K, et al. Beneficial effect of combined 3,5,3'-triiodothyronine and vasopressin administration of hepatic energy status and systemic hemodynamics after brain death. *Transplantation* 1992 Jul;54(1):44–9.
220. D'Armini AM, Roberts CS, Lemasters JJ, Egan TM. Lung retrieval from cadaver donors with nonbeating hearts: optimal preservation solution. *J Heart Lung Transplant* 1996 May;15(5):496–505.
221. Whitson B, Nath D, Johnson A. Risk factors for primary graft dysfunction after lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006 Jan;131(1):73-80
222. Burton CM, Iversen M, Milman N, Zemtsovski M, Carlsen J, Steinbrüchel D, et al. Outcome of lung transplanted patients with primary graft dysfunction. *Eur J Cardio-Thoracic Surg* 2007;31(1):75–82.
223. Liu Y, Liu Y, Su L, Jiang S. Recipient-Related Clinical Risk Factors for Primary Graft Dysfunction after Lung Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2014;9(3):e92773.
224. Christie JD. Clinical Risk Factors for Primary Graft Failure Following Lung Transplantation. *Chest* 2003 Oct;124(4):1232-41
225. Eberlein M, Arnaoutakis G. The effect of lung size mismatch on complications and resource utilization after bilateral lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2012 May;31(5):492-500
226. Eberlein M, Reed RM, Madaa M, Bolukbas S, Arnaoutakis GJ, Orens JB, et al. Donor–Recipient Size Matching and Survival after Lung Transplantation. A Cohort Study. *Ann Am Thorac Soc.* 2013 Oct;10(5):418-25
227. Eberlein M, Reed RM, Bolukbas S, Diamond JM, Wille KM, Orens JB, et al. Lung size mismatch and primary graft dysfunction after bilateral lung transplantation. *J Hear Lung Transplant* 2015;34(2):233–40.
228. Hager DN, Krishnan JA, Hayden DL, Brower RG. Tidal volume reduction in patients with acute lung injury when plateau pressures

- are not high. *Am J Respir Crit Care Med* 2005 Nov 15;172(10):1241–5.
229. Gajic O, Frutos-Vivar F, Esteban A. Ventilator settings as a risk factor for acute respiratory distress syndrome in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med.* 2005 Jul;31(7):922-6
230. Dezube R, Arnaoutakis G. The effect of lung-size mismatch on mechanical ventilation tidal volumes after bilateral lung transplantation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013 Mar;16(3):275-81
231. Beer A, Reed RM, Bölükbas S, Budev M, Chaux G, Zamora MR, et al. Mechanical ventilation after lung transplantation. An international survey of practices and preferences. *Ann Am Thorac Soc*; 2014 May 14;11(4):546–53.
232. Sørensen TI, Nielsen GG, Andersen PK, Teasdale TW. Genetic and environmental influences on premature death in adult adoptees. *N Engl J Med.* 1988 Mar 24;318(12):727-32
233. Cantu E, Lederer DJ, Meyer K, Milewski K, Suzuki Y, Shah RJ, et al. Gene set enrichment analysis identifies key innate immune pathways in primary graft dysfunction after lung transplantation. *Am J Transplant.* 2013 Jul;13(7):1898–904.
234. Garlanda C, Bottazzi B, Bastone A, Mantovani A. Pentraxins at the crossroads between innate immunity, inflammation, matrix deposition, and female fertility. *Annu Rev Immunol. Annual Reviews*; 2005 Jan 12;23:337–66.
235. Ortega-Hernandez O-D, Bassi N, Shoenfeld Y, Anaya J-M. The long pentraxin 3 and its role in autoimmunity. *Semin Arthritis Rheum* 2009 Aug;39(1):38–54.
236. Mantovani A, Garlanda C, Bottazzi B. Pentraxin 3, a non-redundant soluble pattern recognition receptor involved in innate immunity. *Vaccine.* 2003 Jun;21:S43–7
237. Lee GW, Lee TH, Vilcek J. TSG-14, a tumor necrosis factor- and IL-1-inducible protein, is a novel member of the pentaxin family of acute phase proteins. *J Immunol. American Association of Immunologists*; 1993 Mar 1;150(5):1804–12.

238. Breviario F, d'Aniello EM, Golay J, Peri G, Bottazzi B, Bairoch A, et al. Interleukin-1-inducible genes in endothelial cells. Cloning of a new gene related to C-reactive protein and serum amyloid P component. *J Biol Chem* 1992 Nov 5;267(31):22190–7.
239. Wagenaar J, Wagenaar JF, Goris MG, Gasem MH, Isbandrio B, Moalli F, Mantovani A, Boer KR, Hartskeerl RA, Garlanda C, van Gorp EC. Long pentraxin PTX3 is associated with mortality and disease severity in severe Leptospirosis. *J Infect.* 2009 Jun;58(6):425-32.
240. Muller, Beat MD; Peri, Giuseppe BS; Doni, Andrea BS; Torri, Valter MD; Landmann, Regine MD; Bottazzi, Barbara BS; Mantovani AM. Circulating levels of the long pentraxin PTX3 correlate with severity of infection in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2001 Jul;29(7):1404-7
241. He X, Han B, Liu M. Long pentraxin 3 in pulmonary infection and acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2007 May 1;292(5):1039–49.
242. He X, Han B, Bai X, Zhang Y, Cypel M, Mura M, et al. PTX3 as a potential biomarker of acute lung injury: supporting evidence from animal experimentation. *Intensive Care Med.* 2010 Feb;36(2):356–64.
243. Han B, Haitsma JJ, Zhang Y, Bai X, Rubacha M, Keshavjee S, et al. Long pentraxin PTX3 deficiency worsens LPS-induced acute lung injury. *Intensive Care Med* 2011 Feb;37(2):334–42.
244. Diamond JM, Lederer DJ, Kawut SM, Lee J, Ahya VN, Bellamy S, et al. Elevated plasma long pentraxin-3 levels and primary graft dysfunction after lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Transplant* 2011 Nov;11(11):2517–22.
245. Diamond JM, Meyer NJ, Feng R, Rushefski M, Lederer DJ, Kawut SM, et al. Variation in PTX3 is associated with primary graft dysfunction after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(6):546–52.
246. Kalinski P. Regulation of immune responses by prostaglandin E2. *J Immunol* 2012 Jan 1;188(1):21-8

247. Jarvinen L, Badri L, Wettlaufer S, Ohtsuka T, Standiford TJ, Toews GB, Pinsky DJ, Peters-Golden M, Lama VN. Lung resident mesenchymal stem cells isolated from human lung allografts inhibit T cell proliferation via a soluble mediator. *J Immunol*. 2008 Sep 15;181(6):4389-96
248. Huang SK, Peters-Golden M. Eicosanoid lipid mediators in fibrotic lung diseases: ready for prime time? *Chest*. 2008 Jun;133(6):1442-50.
249. Vancheri C, Mastruzzo C, Sortino MA, Crimi N. The lung as a privileged site for the beneficial actions of PGE2. *Trends Immunol*. 2004 Jan;25(1):40-6
250. Zhang Y. From gene variants to novel therapies is the prostaglandin E2 pathway in primary graft dysfunction ready for prime time? *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(5):507–8.
251. Diamond JM, Akimova T, Kazi A, Shah RJ, Cantu E, Feng R, et al. Genetic variation in the prostaglandin E2 pathway is associated with primary graft dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189:567–75.
252. Somers J, Ruttens D, Verleden SE, Vandermeulen E, Piloni D, Wauters E, et al. Interleukin-17 receptor polymorphism predisposes to primary graft dysfunction after lung transplantation. *J Hear Lung Transplant* 2015 Jul;34(7):941-9
253. Fischer S, Maclean AA, Liu M, Cardella JA, Slutsky AS, Suga M, et al. Dynamic changes in apoptotic and necrotic cell death correlate with severity of ischemia-reperfusion injury in lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 Nov;162(5):1932–9.
254. Hopkinson DN, Bhabra MS, Hooper TL. Pulmonary graft preservation: a worldwide survey of current clinical practice. *J Heart Lung Transplant*. 1998 May ;17(5):525–31.
255. Veith FJ, Sinha SB, Graves JS, Boley SJ, Dougherty JC. Ischemic tolerance of the lung. The effect of ventilation and inflation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1971 May;61(5):804–10.
256. Baldwin JC, Frist WH, Starkey TD, Harjula A, Starnes VA, Stinson EB, et al. Distant graft procurement for combined heart and lung

- transplantation using pulmonary artery flush and simple topical hypothermia for graft preservation. *Ann Thorac Surg.* 1987 Jun;43(6):670–3.
257. Pegg DE. Organ preservation. *Surg Clin North Am.* 1986 Jun;66(3):617–32.
258. Badellino MM, Morganroth ML, Grum CM, Lynch MJ, Bolling SF, Deeb GM. Hypothermia or continuous ventilation decreases ischemia-reperfusion injury in an ex vivo rat lung model. *Surgery* 1989 Jun;105(6):752–60.
259. Haniuda M, Hasegawa S, Shiraishi T, Dresler CM, Cooper JD, Patterson GA. Effects of inflation volume during lung preservation on pulmonary capillary permeability. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996 Jul;112(1):85–93.
260. Aeba R, Griffith BP, Kormos RL, Armitage JM, Gasior TA, Fuhrman CR, et al. Effect of cardiopulmonary bypass on early graft dysfunction in clinical lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 1994 Mar;57(3):715–22.
261. Gammie JS, Cheul Lee J, Pham SM, Keenan RJ, Weyant RJ, Hattler BG, et al. Cardiopulmonary bypass is associated with early allograft dysfunction but not death after double-lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998 May;115(5):990–7.
262. Edmunds LH. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1998;66:S12–6; discussion S25–8.
263. Butler J, Rocker GM, Westaby S. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1993 Mar;55(2):552–9.
264. Downing SW, Edmunds LH. Release of vasoactive substances during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1992 Dec;54(6):1236–43.
265. Fang A, Studer S, Kawut SM, Ahya VN, Lee J, Wille K, et al. Elevated pulmonary artery pressure is a risk factor for primary graft dysfunction following lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2011 Apr 1;139(4):782–7.
266. Rutledge R, Sheldon GF, Collins ML. Massive transfusion. *Crit Care Clin.* 1986 Oct;2(4):791–805.

267. Pararajasingam R, Nicholson M., Bell PR., Sayers R. Non-cardiogenic Pulmonary Oedema in Vascular Surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999 Feb;17(2):93–105.
268. Marik PE, Corwin HL. Acute lung injury following blood transfusion: expanding the definition. *Crit Care Med* 2008 Nov;36(11):3080–4.
269. Stadlmann, Sylvia; Rieger, Gunde; Amberger, Albert; Kuznetsov, Andrey V.; Margreiter, Raimund; Gnaiger E. H₂O₂-mediated oxidative stress versus cold ischemia-reperfusion: mitochondrial respiratory defects in cultured human endothelial cells. *Transplantation*. 2002;74(12):1800–3.
270. Ellman PI, Alvis JS, Tache-Leon C, Singh R, Reece TB, Kern JA, et al. Hyperoxic ventilation exacerbates lung reperfusion injury. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005 Nov;130(5):1440.
271. Shargall Y, Guenther G, Ahya VN, Ardehali A, Singhal A, Keshavjee S. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction part VI: Treatment. *J Hear Lung Transplant*. 2005;24(416):1489–500.
272. Lee JC, Christie JD. Primary graft dysfunction. *Proc Am Thorac Soc* 2009 Jan 15;6(1):39–46.
273. Imai Y, Parodo J, Kajikawa O, de Perrot M, Fischer S, Edwards V, et al. Injurious mechanical ventilation and end-organ epithelial cell apoptosis and organ dysfunction in an experimental model of acute respiratory distress syndrome. *JAMA*. Jan;289(16):2104–12.
274. Slutsky AS. Basic science in ventilator-induced lung injury: implications for the bedside. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Mar;163(3 Pt 1):599–600.
275. Kopp R, Kuhlen R, Max M, Rossaint R. Evidence-based medicine in the therapy of the acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 2002 Mar;28(3):244–55.
276. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med* 2000 May 4;342(18):1301–8.

277. Pinsky DJ, Naka Y, Chowdhury NC, Liao H, Oz MC, Michler RE, et al. The nitric oxide/cyclic GMP pathway in organ transplantation: critical role in successful lung preservation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994 Dec 6;91(25):12086–90.
278. Bacha EA, Hervé P, Murakami S, Chapelier A, Mazmanian GM, de Montpreville V, et al. Lasting beneficial effect of short-term inhaled nitric oxide on graft function after lung transplantation. Paris-Sud University Lung Transplantation Group. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996 Sep;112(3):590–8.
279. Naka Y, Chowdhury NC, Oz MC, Smith CR, Yano OJ, Michler RE, et al. Nitroglycerin maintains graft vascular homeostasis and enhances preservation in an orthotopic rat lung transplant model. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995 Feb;109(2):206–10; discussion 210–1.
280. Yamashita M, Schmid RA, Ando K, Cooper JD, Patterson GA. Nitroprusside ameliorates lung allograft reperfusion injury. *Ann Thorac Surg*. 1996 Sep;62(3):791–6; discussion 796–7
281. Bacha EA, Sellak H, Murakami S, Mazmanian GM, Détruit H, de Montpreville V, et al. Inhaled nitric oxide attenuates reperfusion injury in non-heartbeating-donor lung transplantation. Paris-Sud University Lung Transplantation Group. *Transplantation* 1997 May 27;63(10):1380–6.
282. Karamsetty MR, Klinger JR. NO: more than just a vasodilator in lung transplantation. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2002 Jan;26(1):1–5.
283. Ricagna F, Miller VM, Tazelaar HD, McGregor CG. Endothelin-1 and cell proliferation in lung organ cultures. Implications for lung allografts. *Transplantation*. 1996 Nov 27;62(10):1492–8.
284. Ardehali A, Laks H, Levine M, Shpiner R, Ross D, Watson LD, et al. A prospective trial of inhaled nitric oxide in clinical lung transplantation. *Transplantation*. 2001 Jul 15;72(1):112–5
285. Meade MO, Granton JT, Matte-Martyn A, McRae K, Weaver B, Cripps P, et al. A randomized trial of inhaled nitric oxide to prevent ischemia-reperfusion injury after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Jun 1;167(11):1483–9.

286. Kemming GI, Merkel MJ, Schallerer A, Habler OP, Kleen MS, Haller M, et al. Inhaled nitric oxide (NO) for the treatment of early allograft failure after lung transplantation. Munich Lung Transplant Group. *Intensive Care Med.* 1998 Nov;24(11):1173–80.
287. Moreno I, Vicente R, Mir A, León I, Ramos F, Vicente JL, et al. Effects of inhaled nitric oxide on primary graft dysfunction in lung transplantation. *Transplant Proc.* Jan;41(6):2210–2.
288. Levin G, Duffin KL, Obukowicz MG, Hummert SL, Fujiwara H, Needleman P, et al. Differential metabolism of dihomo-gamma-linolenic acid and arachidonic acid by cyclo-oxygenase-1 and cyclo-oxygenase-2: implications for cellular synthesis of prostaglandin E1 and prostaglandin E2. *Biochem J.* 2002 Jul 15;365(Pt 2):489–96.
289. Naka Y, Roy DK, Liao H, Chowdhury NC, Michler RE, Oz MC, et al. cAMP-mediated vascular protection in an orthotopic rat lung transplant model. Insights into the mechanism of action of prostaglandin E1 to improve lung preservation. *Circ Res.* 1996 Oct;79(4):773–83.
290. Aoe M, Trachiotis GD, Okabayashi K, Manchester JK, Lowry OH, Cooper JD, et al. Administration of prostaglandin E1 after lung transplantation improves early graft function. *Ann Thorac Surg* 1994 Sep ;58(3):655–61.
291. de Perrot M, Fischer S, Liu M, Jin R, Bai XH, Waddell TK, et al. Prostaglandin E1 protects lung transplants from ischemia-reperfusion injury: a shift from pro- to anti-inflammatory cytokines. *Transplantation.* 2001 Nov 15;72(9):1505–12.
292. Botha P, Jeyakanthan M, Rao JN, Fisher AJ, Prabhu M, Dark JH, et al. Inhaled nitric oxide for modulation of ischemia-reperfusion injury in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2007 Nov;26(11):1199–205.
293. Stolar CJ, Snedecor SM, Bartlett RH. Extracorporeal membrane oxygenation and neonatal respiratory failure: experience from the extracorporeal life support organization. *J Pediatr Surg.* 1991 May;26(5):563–71.

294. Carter YM, Davis RD. Primary graft dysfunction in lung transplantation. *Semin Respir Crit Care Med.* 2006;27(212):501–7.
295. Dahlberg PS, Prekker ME, Herrington CS, Hertz MI, Park SJ. Medium-term results of extracorporeal membrane oxygenation for severe acute lung injury after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2004 Aug;23(8):979–84.
296. Hartwig MG, Walczak R, Lin SS, Davis RD. Improved survival but marginal allograft function in patients treated with extracorporeal membrane oxygenation after lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 2012 Feb;93(2):366–71.
297. Wigfield CH, Lindsey JD, Steffens TG, Edwards NM, Love RB. Early institution of extracorporeal membrane oxygenation for primary graft dysfunction after lung transplantation improves outcome. *J Heart Lung Transplant.* 2007 Apr;26(4):331–8.
298. Zenati M, Pham SM, Keenan RJ, Griffith BP. Extracorporeal membrane oxygenation for lung transplant recipients with primary severe donor lung dysfunction. *Transpl Int.* 1996;9(3):227–30.
299. Yusen RD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Dobbels F, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Adult Lung and Heart–Lung Transplant Report—2015; Focus Theme: Retransplantation. *J Heart Lung Transplant* 2015;(10):1264–77
300. Christie JD, Bavaria JE, Palevsky HI, Litzky L, Blumenthal NP, Kaiser LR, et al. Primary graft failure following lung transplantation. *Chest* 1998 Jul;114(1):51–60.
301. Fiser SM, Tribble CG, Long SM, Kaza AK, Kern JA, Jones DR, et al. Ischemia-reperfusion injury after lung transplantation increases risk of late bronchiolitis obliterans syndrome. *Ann Thorac Surg.* 2002 Apr;73(4):1041–7; discussion 1047–8.
302. Fisher AJ, Wardle J, Dark JH, Corris PA. Non-immune acute graft injury after lung transplantation and the risk of subsequent bronchiolitis obliterans syndrome (BOS). *J Heart Lung Transplant* 2002 Nov;21(11):1206–12.

303. Khan SU, Salloum J, O'Donovan PB, Mascha EJ, Mehta AC, Matthay MA, et al. Acute pulmonary edema after lung transplantation: the pulmonary reimplantation response. *Chest* 1999 Jul;116(1):187–9
304. Arcasoy SM, Fisher A, Hachem RR, Scavuzzo M, Ware LB. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction part V: Predictors and outcomes. *J Hear Lung Transplant*. 2005;24:1483–8.
305. King RC, Binns OA, Rodriguez F, Kanithanon RC, Daniel TM, Spotnitz WD, et al. Reperfusion injury significantly impacts clinical outcome after pulmonary transplantation. *Ann Thorac Surg* 2000 Jun;69(6):1681–5.
306. Whitson B a., Prekker ME, Herrington CS, Whelan TPM, Radosevich DM, Hertz MI, et al. Primary Graft Dysfunction and Long-term Pulmonary Function After Lung Transplantation. *J Hear Lung Transplant*. 2007;26:1004–11.
307. Christie JD, Sager JS, Kimmel SE, Ahya VN, Gaughan C, Blumenthal NP, Kotloff RM. Impact of primary graft failure on outcomes following lung transplantation. *Chest*. 2005 Jan;127(1):161-5.
308. Daud S a., Yusef RD, Meyers BF, Chakinala MM, Walter MJ, Aloush A a., et al. Impact of immediate primary lung allograft dysfunction on bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:507–13.
309. Anzueto A, Frutos-Vivar F, Esteban A, Bensalame N, Marks D, Raymondos K, et al. Influence of body mass index on outcome of the mechanically ventilated patients. *Thorax* 2011 Jan;66(1):66–73.
310. Gong MN, Bajwa EK, Thompson BT, Christiani DC. Body mass index is associated with the development of acute respiratory distress syndrome. *Thorax*. 2009 Sep 21;65(1):44–50.
311. Shibata R, Sato K, Pimentel DR, Takemura Y, Kihara S, Ohashi K, et al. Adiponectin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury through AMPK- and COX-2-dependent mechanisms. *Nat Med* 2005 Oct;11(10):1096–103.

312. Jain M, Budinger GRS, Lo A, Urich D, Rivera SE, Ghosh AK, et al. Leptin promotes fibroproliferative acute respiratory distress syndrome by inhibiting peroxisome proliferator-activated receptor- γ . *Am J Respir Crit Care Med* 2011 Jun 1;183(11):1490–8.
313. Bellmeyer A, Martino JM, Chandel NS, Scott Budinger GR, Dean DA, Mutlu GM. Leptin resistance protects mice from hyperoxia-induced acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Mar 15;175(6):587–94.
314. Lim U, Ernst T, Buchthal SD, Latch M, Albright CL, Wilkens LR, et al. Asian women have greater abdominal and visceral adiposity than Caucasian women with similar body mass index. *Nutr Diabetes* 2011;1:e6.
315. Giralt M, Villarroya F. White, brown, beige/brite: different adipose cells for different functions? *Endocrinology*. 2013 Sep;154(9):2992–3000.
316. Brestoff JR, Artis D. Immune regulation of metabolic homeostasis in health and disease. *Cell*. 2015 Mar 26;161(1):146–60.
317. Feldmann HM, Golozoubova V, Cannon B, Nedergaard J. UCP1 ablation induces obesity and abolishes diet-induced thermogenesis in mice exempt from thermal stress by living at thermoneutrality. *Cell Metab*. 2009 Feb;9(2):203–9.
318. Goossens G. The role of adipose tissue dysfunction in the pathogenesis of obesity-related insulin resistance. *Physiol Behav*. 2008 May 23;94(2):206-18
319. Shi H, Kokoeva M, Inouye K. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *J Clin Invest*. 2006 Nov 1; 116(11): 3015–3025
320. Tilg H, Moschen A. Role of adiponectin and PBEF/visfatin as regulators of inflammation: involvement in obesity-associated diseases. *Clin Sci* 2008 Feb;114(4):275-88
321. Bergen H, Cherlet T. Identification of leptin receptors in lung and isolated fetal type II cells. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2002 Jul;27(1):71-7

322. Bruno A, Pace E, Chanez P, Gras D. Leptin and leptin receptor expression in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Aug;124(2):230-7
323. Shore S, Terry R, Flynt L, Xu A, Hug C. Adiponectin attenuates allergen-induced airway inflammation and hyperresponsiveness in mice. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Aug;118(2):389-95
324. Summer R, Little F. Alveolar macrophage activation and an emphysema-like phenotype in adiponectin-deficient mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2008 Jun;294(6):L1035-42
325. Han JM, Levings MK. Immune regulation in obesity-associated adipose inflammation. *J Immunol* 2013 Jul;191(2):527–32.
326. Nguyen KD, Qiu Y, Cui X, Goh YPS, Mwangi J, David T, et al. Alternatively activated macrophages produce catecholamines to sustain adaptive thermogenesis. *Nature* 2011 Dec ;480(7375):104–8.
327. Chang Y-H, Ho K-T, Lu S-H, Huang C-N, Shiau M-Y. Regulation of glucose/lipid metabolism and insulin sensitivity by interleukin-4. *Int J Obes (Lond)* 2012 Jul;36(7):993–8.
328. Winer S, Chan Y, Paltser G, Truong D, Tsui H, Bahrami J, et al. Normalization of obesity-associated insulin resistance through immunotherapy. *Nat Med*. 2009 Aug;15(8):921–9.
329. Molofsky AB, Nussbaum JC, Liang H-E, Van Dyken SJ, Cheng LE, Mohapatra A, et al. Innate lymphoid type 2 cells sustain visceral adipose tissue eosinophils and alternatively activated macrophages. *J Exp Med* 2013 Mar 11;210(3):535–49.
330. Hashiguchi M, Kashiwakura Y, Kojima H, Kobayashi A, Kanno Y, Kobata T. IL-33 activates eosinophils of visceral adipose tissue both directly and via innate lymphoid cells. *Eur J Immunol* 2015 Mar;45(3):876–85.
331. Luck H, Tsai S, Chung J, Clemente-Casares X, Ghazarian M, Revelo XS, Lei H, Luk CT, Shi SY, Surendra A, Copeland JK, Ahn J, Prescott D, Rasmussen BA, Chng MH, Engleman EG, Girardin SE, Lam TK, Croitoru K, Dunn S, Philpott DJ, Guttman DS, Woo M, Winer S WD. Regulation of obesity-related insulin resistance with gut anti-inflammatory agents. *Cell Metab*. 2015;21(4):527–42.

332. Madill J, Gutierrez C, Grossman J, Allard J, Chan C, Hutcheon M, et al. Nutritional assessment of the lung transplant patient: body mass index as a predictor of 90-day mortality following transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2001 Mar;20(3):288–96.
333. Kanasky WF, Anton SD, Rodrigue JR, Perri MG, Szwed T, Baz MA. Impact of body weight on long-term survival after lung transplantation. *Chest* 2002 Feb;121(2):401–6.
334. Lederer DJ, Wilt JS, D'Ovidio F, Bacchetta MD, Shah L, Ravichandran S, et al. Obesity and underweight are associated with an increased risk of death after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(9):887–95.
335. Upala S, Panichsillapakit T, Wijarnpreecha K, Jaruvongvanich V, Sanguankeo A. Underweight and obesity increase the risk of mortality after lung transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Transpl Int*. 2016 Mar;29(3):285-96
336. Miñambres E, Pérez-villares JM, Chico-fernández M, Zabalegui A, Dueñas-jurado JM, Misis M, et al. Lung donor treatment protocol in brain dead-donors : A multicenter study. 2014;1–8.
337. Hopkins PM, Chambers DC, Naidoo R, Wall D a., Smith IJ, Hunt WG. Australia's Experience with Ex-Vivo Lung Perfusion of Highly Marginal Donors. *J Hear Lung Transplant* 2013;32(4):S154.
338. Ingemansson R, Eyjolfsson A, Mared L, Pierre L, Algotsson L, Ekmehag B, et al. Clinical Transplantation of Initially Rejected Donor Lungs After Reconditioning Ex Vivo. *Ann Thorac Surg* 2009;87(1):255–60.
339. Iversen Henriksen IS, Møller-Sørensen H, Holdflod Møller C, Zemtsovski M, Christian Nilsson J, Tobias Seidelin C, et al. First Danish experience with ex vivo lung perfusion of donor lungs before transplantation. *Dan Med J*. 2014;61(March):1–6.
340. Steen S, Ingemansson R, Eriksson L, Pierre L, Algotsson L, Wierup P, et al. First Human Transplantation of a Nonacceptable Donor Lung After Reconditioning Ex Vivo. *Ann Thorac Surg*. 2007;83:2191–4.

341. Steen S, Liao Q, Wierup PN, Bolys R, Pierre L, Sjo T. Transplantation of Lungs From Non – Heart-Beating. *Ann Thorac Surg.* 2003 Jul;76(1):244-52; discussion 252
342. Steen S, Sjöberg T, Pierre L, Liao Q, Eriksson L, Algotsson L. Transplantation of lungs from a non-heart-beating donor. *Lancet.* 2001;357:825–9.
343. Wallinder A, Hansson C, Dellgren G. Hemoconcentration in ex vivo lung perfusion: a case report of a novel technique used in clinical lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;145:e76–7.
344. Wallinder A, Ricksten SE, Silverborn M, Hansson C, Riise GC, Liden H, et al. Early results in transplantation of initially rejected donor lungs after ex vivo lung perfusion: A case-control study. *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 2014;45(January 2011):40–5.
345. White CW, Hasanally D, Mundt P, Li Y, Xiang B, Klein J, et al. A whole blood–based perfusate provides superior preservation of myocardial function during ex vivo heart perfusion. *J Hear Lung Transplant;* 2015;34(1):113–21.
346. Wierup P, Haraldsson Å, Nilsson F, Pierre L, Scherstén H, Silverborn M, et al. Ex vivo evaluation of nonacceptable donor lungs. *Ann Thorac Surg.* 2006;81:460–6.
347. Bittle GJ, Sanchez PG, Kon ZN, Claire Watkins a., Rajagopal K, Pierson RN, et al. The use of lung donors older than 55 years: A review of the United Network of Organ Sharing database. *J Hear Lung Transplant.* 2013;32(8):760–8.
348. Dowling RD, Zenati M, Yousem SA, Pasculle AW, Kormos RL, Armitage JA, Griffith BP, Hardesty RL. Donor-transmitted pneumonia in experimental lung allografts. Successful prevention with donor antibiotic therapy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992 Apr;103(4):767-72
349. Mattner F, Kola a., Fischer S, Becker T, Haverich a., Simon a., et al. Impact of bacterial and fungal donor organ contamination in lung, heart-lung, heart and liver transplantation. *Infection.* 2008;36(3):207–12.

350. Cypel M, Sato M, Yildirim E, Karolak W, Chen F, Yeung J, Boasquevisque C, Leist V, Singer LG, Yasufuku K, Deperrot M, Waddell TK, Keshavjee S, Pierre A. Initial experience with lung donation after cardiocirculatory death in Canada. *J Heart Lung Transplant*. 2009 Aug;28(8):753-8
351. de Antonio DG, Marcos R, Laporta R, Mora G, García-Gallo C, Gámez P, et al. Results of Clinical Lung Transplant From Uncontrolled Non-Heart-Beating Donors. *J Hear Lung Transplant*. 2007;26(Table 2):529–34.
352. Domínguez-Gil B, Delmonico FL, Shaheen FAM, Matesanz R, O'Connor K, Minina M, et al. The critical pathway for deceased donation: reportable uniformity in the approach to deceased donation. *Transpl Int* 2011 Apr 10;24(4):373–8.
353. Gomez-De-Antonio D, Varela A. Non-heart-beating donation in Spain. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;59:1–5.
354. Kang CH, Anraku M, Cypel M, Sato M, Yeung J, Gharib S a., et al. Transcriptional signatures in donor lungs from donation after cardiac death vs after brain death: A functional pathway analysis. *J Hear Lung Transplant* 2011;30(3):289–98.
355. Kootstra G, Daemen JH, Oomen AP. Categories of non-heart-beating donors. *Transplant Proc* 1995 Oct;27(5):2893–4.
356. Krutsinger D, Reed RM, Blevins A, Puri V, De Oliveira NC, Zych B, et al. Lung transplantation from donation after cardiocirculatory death: a systematic review and meta-analysis. *J Heart Lung Transplant*. 2015 May;34(5):675-84
357. Krutsinger D, Reed RM, Blevins A, Puri V, De Oliveira NC, Zych B, et al. Lung transplantation from donation after cardiocirculatory death: a systematic review and meta-analysis. *J Heart Lung Transplant*. 2015 May;34(5):675-84
358. Love RB, Stringham J, Chomiak PN, Pellet JR MR. First successful lung transplantation using a nonheart-beating donor. *J Hear Lung Transpl* 1995;14(supl4):S88.
359. Reich DJ, Mulligan DC, Abt PL, Pruett TL, Abecassis MMI, D'Alessandro A, et al. ASTS recommended practice guidelines for

- controlled donation after cardiac death organ procurement and transplantation. *Am J Transplant* 2009 Sep;9(9):2004–11.
360. Van De Wauwer C, Verschuuren EAM, van der Bij W, Nossent GD, Erasmus ME. The use of non-heart-beating lung donors category III can increase the donor pool. *Eur J Cardio-thoracic Surg*; 2011;39(6):e175–80.
361. Wigfield CH, Love RB. Donation after cardiac death lung transplantation outcomes. *Curr Opin Organ Transplant*. 2011;16:462–8.
362. Stewart S, Fishbein MC, Snell GI, Berry GJ, Boehler A, Burke MM, et al. Revision of the 1996 Working Formulation for the Standardization of Nomenclature in the Diagnosis of Lung Rejection. *J Hear Lung Transplant*. 2007;26:1229–42.
363. Estenne M, Maurer JR, Boehler A, Egan JJ, Frost A, Hertz M, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: An update of the diagnostic criteria. *J Hear Lung Transplant*. 2002;21:297–310.
364. Ont. Actividad de trasplante pulmonar. 2014 p. 1–23. Available from: http://www.ont.es/infesp/Memorias/Memoria_trasplante_pulmonar_2013.pdf (Última visita 04/07/16)
365. Benden C, Aurora P, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Christie JD, Dobbels F, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Fourteenth Pediatric Lung and Heart-Lung Transplantation Report—2011. *J Hear Lung Transplant*; 2011;30(10):1123–32.
366. Yusen RD, Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: Thirtieth adult lung and heart-lung transplant report - 2013; Focus theme: Age. *J Hear Lung Transplant* 2013;32(10):965–78.
367. Hayanga AJ, Aboagye JK, Hayanga HE, Morrell M, Huffman L, Shigemura N, et al. Contemporary analysis of early outcomes after lung transplantation in the elderly using a national registry. *J Hear Lung Transpl*; 2015;34(2):182–8.

368. Egan TM, Murray S, Bustami RT, Shearon TH, McCullough KP, Edwards LB, et al. Development of the new lung allocation system in the United States. *Am J Transplant*. 2006;6(5 II):1212–27.
369. Chaikriangkrai K, Jhun H, Graviss E, Jyothula S. Overweight-mortality paradox and impact of six-minute walk distance in lung transplantation. *Ann Thorac Med* 2015;10(3):169–75.
370. Chaikriangkrai K, Jyothula S, Jhun HY, Estep J, Loebe M, Scheinin S, et al. Impact of pre-operative coronary artery disease on cardiovascular events following lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2016;35(1):115–21.
371. Hayes D Jr, Higgins RS, Black SM, Wehr AM, Lehman AM, Kirkby S, Whitson BA. Effect of pulmonary hypertension on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis after lung transplantation: An analysis of the United Network of Organ Sharing registry. *J Hear Lung Transplant* 2015;34(3):430–7.
372. Singh VK, Patricia George M, Gries CJ. Pulmonary hypertension is associated with increased post-lung transplant mortality risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Heart Lung Transplant*; 2015;34(3):424–9.
373. Sekine Y, Waddell TK, Matte-Martyn A, Pierre AF, De Perrot M, Fischer S, et al. Risk quantification of early outcome after lung transplantation: Donor, recipient, operative, and post-transplant parameters. *J Hear Lung Transplant*. 2004;23(1):96–104.
374. ONT. Actividad de trasplante pulmonar. 2015;(2015):1–24. (Última visita 04/07/16)
375. Baldwin MR, Peterson ER, Easthausen I, Colago E, Sonett JR, Ovidio FD, et al. Donor age and early graft failure after lung transplantation: a cohort study. *Am J Transplant* 2013;13(10):2685–95.
376. 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):747–55.

377. Julliard WA, Meyer KC, De Oliveira NC, Osaki S, Cornwell RC, Sonetti DA, et al. The presence or severity of pulmonary hypertension does not affect outcomes for single-lung transplantation. *Thorax* 2016;71(5):478–80.
378. Snell GI, Rabinov M, Griffiths A, Williams T, Ugoni A, Salamonsson R, et al. Pulmonary allograft ischemic time: an important predictor of survival after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1996 Feb;15(2):160–8.
379. Thabut G, Mal H, Cerrina J, Darteville P, Dromer C, Velly J-F, et al. Graft ischemic time and outcome of lung transplantation: a multicenter analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005 Apr 1;171(7):786–91.
380. Meyers BF, De La Morena M, Sweet SC, Trulock EP, Guthrie TJ, Mendeloff EN, et al. Primary graft dysfunction and other selected complications of lung transplantation: A single-center experience of 983 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;129(6).
381. Felten M-L, Sinaceur M, Treilhaud M, Roze H, Mornex J-F, Pottecher J, et al. Factors associated with early graft dysfunction in cystic fibrosis patients receiving primary bilateral lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;41:686–90.
382. Webert K. Transfusion-Related Acute Lung Injury. *Transfus Med Rev.* 2003;17(4):252–62.
383. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009 Mar 28;373(9669):1083–96.
384. Alberdi-aresti G. Prevalencia de obesidad general y obesidad abdominal en la población) 2014 – 2015 : estudio ENPE adulta espan. *Rev española Cardiol.* 2016;69(6):579–87.
385. Spahr JE, Love RB, Francois M, Radford K, Meyer KC. Lung transplantation for cystic fibrosis: Current concepts and one center's experience. *J Cyst Fibros.* 2007;6:334–50.
386. Stephenson AL, Sykes J, Berthiaume Y, Singer LG, Aaron SD, Whitmore GA, et al. Clinical and demographic factors associated with

- post-lung transplantation survival in individuals with cystic fibrosis. *J Heart Lung Transplant* 2015;34(9):1139–45
387. Barberá J, Peces-Barba, G, A.G.N. Agustí, J.L. Izquierdo, E. Monsó, T. Montemayor JLV. Guía clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol* 2001;37(6):297–316.
388. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Tratamiento farmacológico de la EPOC estable. *Arch Bronconeumol* 2012;48(7):247–57.
389. Hoepfer MM, McLaughlin V V, Dalaan AM Al, Satoh T, Galiè N. Treatment of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med* 2016 Mar 11;4(4):323–36
390. Shah RJ, Diamond JM, Cantu E, Flesch J, Lee JC, Lederer DJ, et al. Objective Estimates Improve Risk Stratification for Primary Graft Dysfunction after Lung Transplantation. *Am J Transplant.* 2015;15(8):2188–96.
391. Lederer DJ, Kawut SM, Wickersham N, Winterbottom C, Bhorade S, Palmer SM, et al. Obesity and primary graft dysfunction after lung transplantation: The lung transplant outcomes group obesity study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(21):1055–61.
392. González-Castro A, Llorca J, Suberviola B, Díaz-Regaón G, Ordóñez J, Miñambres E. Influence of Nutritional Status in Lung Transplant Recipients. *Transplant Proc.* 2006;38(8):2539–40.
393. Wu D, Dawson NAJ, Levings MK. Obesity-Associated Adipose Tissue Inflammation and Transplantation. *Am J Transplant.* 2016;16(3):743–50.
394. Chandrashekar S, Keller CA, Kremers WK, Peters SG, Hathcock MA, Kennedy CC. Weight loss prior to lung transplantation is associated with improved survival. *J Heart Lung Transplant* 2015;34(5):651–7
395. DiCecco SR, Francisco-Ziller N. Obesity and organ transplantation: successes, failures, and opportunities. *Nutr Clin Pract* 2014 Apr;29(2):171–91.

396. Laurence JM, Marquez MA, Bazerbachi F, Seal JB, Selzner M, Norgate A, et al. Optimizing Pancreas Transplantation Outcomes in Obese Recipients. *Transplantation* 2015 Jun;99(6):1282–7.
397. Gries CJ, Bhadriraju S, Edelman JD, Goss CH, Raghu G, Mulligan MS. Obese patients with idiopathic pulmonary fibrosis have a higher 90-day mortality risk with bilateral lung transplantation. *J Hear Lung Transplant* 2015;34:241–6.
398. Ruiz I, Gavaldà J, Monforte V, Len O, Román a., Bravo C, et al. Donor-to-host transmission of bacterial and fungal infections in lung transplantation. *Am J Transplant*. 2006;6(1):178–82.
399. Meier-Kriesche HU, Vaghela M, Thambuganipalle R, Friedman G, Jacobs M, Kaplan B. The effect of body mass index on long-term renal allograft survival. *Transplantation* 1999 Nov;68(9):1294–7.
400. Grady KL, White-Williams C, Naftel D, Costanzo MR, Pitts D, Rayburn B, et al. Are preoperative obesity and cachexia risk factors for post heart transplant morbidity and mortality: a multi-institutional study of preoperative weight-height indices. *Cardiac Transplant Research Database (CTRD) Group. J Heart Lung Transplant* 1999 Aug;18(8):750–63.
401. Kocher AA, Ankersmit J, Khazen C, Ofner P, Zuckermann A, Grimm M, et al. Effect of obesity on outcome after cardiac transplantation. *Transplant Proc* 1999 Dec;31(8):3187–9.
402. Christie JD, Kotloff RM, Ahya VN, Tino G, Pochettino A, Gaughan C, et al. The effect of primary graft dysfunction on survival after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:1312–6.
403. Riera J, Senna A, Cubero M, Roman A, Rello J, Study Group Investigators TV d'Hebron LT. Primary Graft Dysfunction and Mortality Following Lung Transplantation: A Role for Proadrenomedullin Plasma Levels. *Am J Transplant* 2016 Feb;16(2):634–9.
404. Weill D, Dey GC, Hicks RA, Young KR, Zorn GL, Kirklin JK, et al. A positive donor gram stain does not predict outcome following lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2002 May;21(5):555–8.

405. Cerutti E, Stratta C, Schellino MM, Serra R, Fop F, Lupo F, et al. Some remarks on the management of liver donor. *Minerva Anesthesiol* 2003 May;69(5):365–70.
406. DiCecco SR, Francisco-Ziller N. Obesity and organ transplantation: successes, failures, and opportunities. *Nutr Clin Pract*. 2014 Apr;29(2):171–91.
407. Singer JP, Peterson ER, Snyder ME, Katz PP, Golden JA, D'Ovidio F, et al. Body composition and mortality after adult lung transplantation in the United States. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(9):1012–21.
408. Kelm DJ, Bonnes SL, Jensen MD, Eiken PW, Hathcock MA, Kremers WK, et al. Pre-transplant wasting (as measured by muscle index) is a novel prognostic indicator in lung transplantation. *Clin Transplant*. 2016;30(3):247–55.

