

**FACTORES PRONÓSTICOS DE MORBIMORTALIDAD
EN EL TRASPLANTE PULMONAR POR ESCLERODERMIA**

Rosa Pamela Peiro Osuna

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:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

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:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

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>

TESIS DOCTORAL

FACTORES PRONÓSTICOS DE MORBIMORTALIDAD EN EL TRASPLANTE PULMONAR POR ESCLERODERMIA.

Tesis presentada para optar al grado de Doctor

Doctorando:

Rosa Pamela Peiro Osuna

Directores:

Dr. Manuel Armengol Carrasco

Dr. Gustavo Alberto Jauregui Abularach

Tutor:

Dr. Manuel Armengol Carrasco

UAB

Universitat Autònoma de Barcelona

Universidad Autónoma de Barcelona

Programa de Doctorado en Cirugía y Ciencias Morfológicas.

Departamento de Cirugía. Facultad de Medicina

2026

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, por su amor incondicional, por los valores que me han inculcado y por su ejemplo constante de esfuerzo y dedicación, que han sido el pilar fundamental de mi formación personal y profesional.

A mi hermana, por su apoyo permanente, su comprensión y su compañía incondicional a lo largo de este camino.

A mis amigos, por su presencia constante, por el aliento brindado en los momentos más exigentes y por compartir conmigo cada etapa de este proceso.

A mi jefe, por su liderazgo cercano, por su orientación profesional y por la confianza depositada en mí, que han contribuido significativamente a mi desarrollo.

Al Servicio de Cirugía Torácica y Trasplante Pulmonar, por ofrecerme un espacio de aprendizaje, compromiso y vocación, y por permitirme crecer en un entorno de excelencia y dedicación.

Y a mi director de tesis, por su paciencia, su dedicación y su valioso acompañamiento académico durante la elaboración de este trabajo.

ABREVIATURAS

6MWT	Prueba de Caminata de Seis Minutos
ACA	Anticuerpos Anti-centromero
ACA	Anticuerpos anticentrómero
ANA	Anticuerpos Antinucleares
ATA	Anticuerpos anti-topoisomerasa I
DLCO	Capacidad de Difusión Pulmonar para Monóxido
CK	Creatina Quinasa
CKD	Enfermedad Renal Crónica
CLAD	Disfunción Crónica del Injerto Pulmonar
CPK	Creatina Fosfoquinasa
CRP	Proteína C Reactiva
CTGF	Factor de Crecimiento del Tejido Conectivo
DM	Dermatomiositis
ECMO	Oxigenación por membrana extracorpórea
EPI	Enfermedad Pulmonar Intersticial
ES	Esclerosis Sistémica/Esclerodermia
ETC	Enfermedad del Tejido Conectivo
FEV1%	Porcentaje del volumen espiratorio forzado en el primer segundo
FEV1/FVC	Relación entre FEV1 y FVC
FVC%	Porcentaje de la Capacidad Vital Forzada
GI	Gastrointestinal
HAP	Hipertensión Arterial Pulmonar
HP	Hipertensión Pulmonar
HR	Hazard Ratio (Razón de riesgo en análisis de supervivencia)
HRCT	Tomografía Computarizada de Alta Resolución
IL-1	Interleucina 1
IL-6	Interleucina 6
IL-6	Interleucina 6
KL-6	Antígeno pulmonar de tipo mucina relacionado con daño alveolar
MCP-1	Proteína quimioatrayente de monocitos-1
MRI	Imagen por Resonancia Magnética
NSIP	Neumonía Intersticial No Específica
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio (Razón de probabilidades)
PDGF	Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas
PFT	Prueba de Función Pulmonar
PGD	Disfunción primaria del injerto (Primary Graft Dysfunction)
PM	Polimiositis
RNA	Ácido ribonucleico
SLE	Lupus Eritematoso Sistémico
TGF-β	Factor de Crecimiento Transformante Beta

TGF-β	Factor de crecimiento transformante beta
TNF	Factor de necrosis tumoral (Tumor Necrosis Factor)
TNF-α	Factor de Necrosis Tumoral Alfa
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
UIP	Neumonía Intersticial Usual
VEGF	Factor de Crecimiento Endotelial Vascular
WHO	Organización Mundial de la Salud

ÍNDICE

RESUMEN	1
ABSTRACT	3
1. INTRODUCCIÓN	5
1.1. ESCLERODERMIA	5
1.1.1. Definición.....	5
1.1.2. Patogénesis	7
1.1.3. Incidencia y prevalencia en España.....	9
1.1.4. Características clínicas.....	11
1.1.5. Diagnóstico	21
1.1.6. Tratamiento.....	28
1.2. TRASPLANTE PULMONAR EN LA ESCLERODERMIA	32
1.2.1 Definición.....	32
1.2.2. Historia del trasplante pulmonar por esclerodermia.....	33
1.2.3 Contraindicaciones clínicas de trasplante por esclerodermia	34
1.2.4. Selección de donante y receptor	34
1.2.5. Preparación del paciente con esclerodermia pre-trasplante	36
1.2.6 Supervivencia de trasplante de pulmón por esclerodermia.....	40
1.3. FACTORES PRONÓSTICOS EN TRASPLANTE PULMONAR POR ESCLERODERMIA.....	42
2. JUSTIFICACIÓN	48
3. HIPÓTESIS.....	51
4. OBJETIVOS	55
5. PACIENTES Y MÉTODO	59
5.1 PACIENTES	61
5.1.1. Criterios de inclusión.....	61
5.1.2. Criterios de exclusión	61
5.2. MÉTODO	61
5.2.1. Diseño de estudio	61
5.2.1. Cálculo de la muestra	62
5.2.2. Intervención del estudio	62

5.2.3. Variables del estudio	62
5.2.4. Recogida de datos	64
5.2.5. Análisis estadístico	64
6. RESULTADOS	66
6.1. ANÁLISIS EXPLORATORIO DE LA SERIE GLOBAL	68
6.1.1. Análisis exploratorio previo al trasplante pulmonar	71
6.1.2. Análisis exploratorio intraoperatorio y posterior a trasplante pulmonar	80
6.2. ANÁLISIS DE TIEMPO TRANSCURRIDO HASTA LA MORTALIDAD	99
6.2.1. Análisis de supervivencia	101
6.2.2. Análisis de supervivencia según hipertensión pulmonar	104
6.3 ANÁLISIS VARIABLES TIEMPO SEGUN COMPLICACIONES EXTRAPULMONARES.....	108
6.4. ANÁLISIS PRE/POST INTERVENCIÓN	123
6.4.1 Global.....	123
6.4.2. Evolución	125
6.4.3. Según grupo de enfermedad de base.....	127
6.5 ANÁLISIS AFECTACIÓN DÉRMICA	130
7. DISCUSIÓN.....	133
7.1. ANÁLISIS EXPLORATORIO DE LA SERIE GLOBAL	135
7.2. ANÁLISIS EXPLORATORIO PREVIO AL TRASPLANTE PULMONAR	139
7.3 ANÁLISIS EXPLORATORIO INTRAOPERATORIO Y POSTERIOR A TRASPLANTE PULMONAR.....	149
7.4. COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS	158
7.5. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA	171
7.5.1. Análisis de supervivencia según presencia de hipertensión pulmonar	175
7.6. ANÁLISIS DE FUNCIONALIDAD PULMONAR PRE/POST INTERVENCIÓN	176
7.7. ANÁLISIS AFECTACIÓN DÉRMICA	180
7.8. LIMITACIONES Y FORTALEZAS	182
8. CONCLUSIONES	182

9. LÍNEAS DE FUTURO	185
10. BIBLIOGRAFÍA.....	189

RESUMEN

Introducción: El trasplante pulmonar representa una alternativa terapéutica para sujetos con enfermedad pulmonar intersticial avanzada, incluyendo esclerodermia y fibrosis pulmonar idiopática. Persiste incertidumbre sobre el pronóstico postrasplante en esclerodermia por su compromiso sistémico.

Justificación científica: Existe necesidad de evidencia que caracterice desenlaces postrasplante y factores pronósticos en esclerodermia, integrando comorbilidades extrapulmonares y complicaciones perioperatorias, para apoyar decisiones clínicas de selección y seguimiento.

Hipótesis y objetivos: La hipótesis plantea supervivencia postrasplante comparable entre esclerodermia y fibrosis pulmonar idiopática. Objetivo general: evaluar factores pronósticos y supervivencia postrasplante pulmonar en esclerodermia y fibrosis pulmonar idiopática. Objetivos específicos: evaluar impacto de hipertensión pulmonar, describir complicaciones extrapulmonares, estimar cambios funcionales pre/postrasplante y explorar la relación de afectación dérmica con complicaciones de herida.

Diseño del estudio: Estudio observacional analítico, casos y controles pareado 1:1, unicéntrico (Hospital Universitario Vall d'Hebron), enero 2009–diciembre 2023. Se incluyeron 60 sujetos: 30 con esclerodermia y 30 con fibrosis pulmonar idiopática. Se aplicaron Kaplan–Meier, log-rank y regresión de Cox; para funcionalidad se emplearon modelos lineales mixtos.

Resultados: Se incluyeron 60 sujetos, edad media 50 (DE 9,6) años, 70% mujeres. La incisión clamshell fue la técnica predominante (83,3%), con diferencia entre grupos; la toracotomía anterolateral se observó principalmente en esclerodermia. La disfunción primaria del injerto ocurrió en 46,7% del total, con mayor frecuencia en fibrosis (80%) que en esclerodermia (13,3%) ($p<0,001$). La supervivencia media fue 83,36 meses y la mediana 74,67 meses. La supervivencia fue 86,6% a 12 meses y 66,7% a 60 meses. La hipertensión pulmonar no se asoció con diferencias significativas en supervivencia (Kaplan–Meier $p=0,61$; HR 0,9961; $p=0,741$). En funcionalidad, se observaron incrementos en FVC% y VEF1% tras el trasplante; los modelos mixtos confirmaron diferencias significativas entre medición pre y post ($p<0,001$ para ambos).

Conclusiones: La supervivencia postrasplante en esclerodermia fue comparable a la de fibrosis pulmonar idiopática, sin evidencia de impacto pronóstico adverso por hipertensión pulmonar en esta cohorte. Se evidenció alta frecuencia de disfunción primaria del injerto en fibrosis. Los parámetros funcionales mejoraron en el seguimiento temprano, respaldando utilidad del trasplante bajo criterios de selección y seguimiento especializados.

ABSTRACT

Introduction: Lung transplantation represents a therapeutic alternative for patients with advanced interstitial lung disease, including scleroderma and idiopathic pulmonary fibrosis. Uncertainty persists regarding the post-transplant prognosis in scleroderma due to its systemic involvement.

Scientific justification: There is a need for evidence characterizing post-transplant outcomes and prognostic factors in scleroderma, integrating extrapulmonary comorbidities and perioperative complications, to support clinical decisions regarding patient selection and follow-up.

Hypothesis and objectives: The hypothesis posits comparable post-transplant survival between scleroderma and idiopathic pulmonary fibrosis. General objective: To evaluate prognostic factors and post-lung transplant survival in scleroderma and idiopathic pulmonary fibrosis. Specific objectives: To evaluate the impact of pulmonary hypertension, describe extrapulmonary complications, estimate pre- and post-transplant functional changes, and explore the relationship between skin involvement and wound complications.

Study design: Single-center, matched 1:1 case-control, analytical observational study (Vall d'Hebron University Hospital), January 2009–December 2023. Sixty subjects were included: 30 with scleroderma and 30 with idiopathic pulmonary fibrosis. Kaplan-Meier, log-rank, and Cox regression analyses were performed; linear mixed models were used to assess graft function.

Results: Sixty subjects were included, mean age 50 (SD 9.6) years, 70% women. The clamshell incision was the predominant technique (83.3%), with differences between groups; anterolateral thoracotomy was observed mainly in scleroderma. Primary graft dysfunction occurred in 46.7% of the total, more frequently in fibrosis (80%) than in scleroderma (13.3%) ($p<0.001$). The mean survival was 83.36 months and the median was 74.67 months. Survival was 86.6% at 12 months and 66.7% at 60 months. Pulmonary hypertension was not associated with significant differences in survival (Kaplan–Meier $p=0.61$; HR 0.9961; $p=0.741$). In terms of function, increases in FVC% and FEV1% were observed after transplantation; mixed models confirmed significant differences between pre- and post-transplant measurements ($p<0.001$ for both).

Conclusions: Post-transplant survival in scleroderma was comparable to that of idiopathic pulmonary fibrosis, with no evidence of adverse prognostic impact from pulmonary hypertension in this cohort. A high frequency of primary graft dysfunction was observed in fibrosis. Functional parameters improved in early follow-up, supporting the utility of transplantation under specialized selection and follow-up criteria.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. ESCLERODERMIA

1.1.1. Definición

La esclerodermia es una enfermedad poco frecuente del tejido conectivo, clasificada dentro de los trastornos autoinmunes. Su patogénesis no ha sido completamente dilucidada; sin embargo, se reconoce la participación de mecanismos inmunológicos, vasculares y fibróticos en su desarrollo. Se distinguen dos formas principales: la esclerodermia localizada (ESL) y la esclerodermia sistémica (ES). Esta última, a su vez, se subdivide en forma limitada y difusa.

La ES se caracteriza por una alteración inmunológica que conduce a una producción excesiva de colágeno y otros componentes de la matriz extracelular, generando fibrosis progresiva. Como consecuencia, se produce engrosamiento y endurecimiento cutáneo, así como compromiso de órganos internos, entre ellos el corazón, los pulmones, los riñones y el tracto gastrointestinal¹.

El compromiso cutáneo constituye la manifestación clínica más característica de la ES, presente en la mayoría de los pacientes. De hecho, la denominación de la enfermedad deriva del endurecimiento progresivo de la piel, acompañado inicialmente por pérdida de elasticidad y sensación de tensión, que evoluciona hacia induración y fibrosis. La extensión y gravedad de las lesiones cutáneas pueden variar considerablemente entre individuos.

Entre las manifestaciones clínicas más frecuentes se encuentran el fenómeno de Raynaud, caracterizado por cambios de coloración en los dedos ante el frío o el estrés; disfagia y reflujo gastroesofágico por afectación esofágica; limitación de la movilidad articular secundaria a fibrosis; y síntomas respiratorios asociados al compromiso pulmonar².

El diagnóstico de la ES se establece mediante la correlación de hallazgos clínicos con estudios de laboratorio, incluyendo la detección de autoanticuerpos específicos que permiten diferenciarla de otras enfermedades autoinmunes con manifestaciones similares. El tratamiento se orienta principalmente al control sintomático y a la prevención del daño orgánico progresivo. Entre las estrategias terapéuticas se incluyen fármacos vasodilatadores, inmunosupresores y tratamientos dirigidos a complicaciones específicas, como el reflujo gastroesofágico o la hipertensión arterial pulmonar³.

La ES constituye una enfermedad sistémica compleja que requiere un abordaje multidisciplinario, con la participación de reumatólogos, dermatólogos, cardiólogos, neumólogos y otros especialistas. La investigación continua resulta fundamental para profundizar en el conocimiento de su fisiopatología y optimizar las alternativas terapéuticas disponibles³.

Desde el punto de vista fisiopatológico, la ES es considerada una enfermedad vascular del colágeno de carácter sistémico y potencialmente grave, cuya etiología permanece desconocida. Se caracteriza por alteraciones significativas tanto en la microvasculatura como en el tejido conectivo. En términos de frecuencia de afectación, el compromiso pulmonar ocupa un lugar destacado, solo precedido por la piel, la vasculatura periférica y el esófago.

Aunque los síntomas respiratorios raramente constituyen la manifestación inicial, las alteraciones funcionales pulmonares son frecuentes e incluyen patrones ventilatorios restrictivos, obstrucción del flujo aéreo y disminución de la capacidad de difusión del monóxido de carbono, siendo esta última en ocasiones el hallazgo precoz aislado⁴.

En estudios de imagen, las alteraciones parenquimatosas más frecuentes incluyen la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) y el patrón de “pulmón en panal de abeja”. Asimismo, puede observarse agrandamiento del contorno cardíaco y de la arteria pulmonar como consecuencia de la enfermedad vascular pulmonar asociada. La tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) ha demostrado ser una herramienta altamente sensible para la detección precoz de enfermedad intersticial pulmonar en pacientes con ES. Por su parte, el lavado broncoalveolar puede evidenciar aumento del recuento celular total y del porcentaje de granulocitos, así como, en algunos casos, alveolitis predominantemente linfocítica⁵.

Estudios anatomopatológicos han identificado dos lesiones pulmonares predominantes en la ES: la enfermedad pulmonar intersticial y la enfermedad vascular pulmonar. Esta última puede presentarse incluso en ausencia de EPI, especialmente en pacientes con la forma limitada de la enfermedad. La mortalidad global asociada a la ES alcanza aproximadamente el 50% a los siete años, siendo las complicaciones pulmonares la principal causa de fallecimiento.

Hasta el momento, no se dispone de estudios prospectivos y controlados que demuestren de manera concluyente la modificación del curso natural de la enfermedad pulmonar mediante tratamiento específico. No obstante, fármacos como la D-penicilamina y la ciclofosfamida han mostrado resultados alentadores en pacientes con EPI, mientras que la nifedipina podría ser beneficiosa en etapas tempranas de enfermedad vascular pulmonar. En casos avanzados o refractarios, y ante progresión del compromiso respiratorio, el trasplante pulmonar puede considerarse como alternativa terapéutica⁵.

1.1.2. Patogénesis

La ES es una condición médica que presenta un espectro de trastornos humanos distintivos, los cuales pueden ser diferenciados y definidos tanto por características clínicas como serológicas. La ES se distingue por una patología progresiva y sistémica, en la que la fibrosis tisular progresiva resulta de interacciones fundamentales entre el daño microvascular y la inflamación ¹.

Los orígenes de la ES se creen que radican en el sistema microvascular e inmune, evidenciado por la función alterada de las células endoteliales y la reactividad vascular (fenómeno de Raynaud) en conjunción con la inflamación y la autoinmunidad como las manifestaciones más tempranas de la enfermedad. Las respuestas inflamatorias locales y prolongadas activan el reclutamiento de leucocitos, lo que provoca daño tisular. Un complejo juego temporal entre componentes celulares y humorales inicia los procesos de remodelación y reparación para limitar el daño tisular y restaurar la arquitectura tisular normal. Sin embargo, la incapacidad para resolver la inflamación y mitigar el daño microvascular subyace a un fallo en terminar los procesos reparativos, promoviendo la alteración en el reclutamiento de células mesenquimales, su expansión y supervivencia, lo que conduce a la remodelación persistente del tejido conectivo, cicatrización y fibrosis ¹.

Anomalías inmunológicas dentro de los sistemas inmunitarios innato y adaptativo incluyen alteraciones en los repertorios y actividades de las células B y T, el desarrollo de autoanticuerpos específicos de antígenos y la modulación de los perfiles de citoquinas, quimiocinas y factores de crecimiento. Por lo tanto, las anomalías fundamentales en múltiples tipos de células, incluidas las células endoteliales vasculares y de músculo liso,

células inmunes (células B y T, macrófagos, neutrófilos) y células de origen mesenquimal, subyacen a la patogénesis de ES ².

El estudio de sistemas modelo y modelos de enfermedades animales novedosos ha proporcionado pistas importantes sobre estas relaciones, revelando cómo el daño vascular y la acumulación de leucocitos generan las señales moleculares que controlan los perfiles de mediadores solubles. Estos regulan el comportamiento aberrante de las células mesenquimales dentro de los tejidos conectivos y cómo la expresión desregulada de estos componentes y su diferenciación contribuyen a la respuesta fibrogénica persistente ³.

En cuanto a la susceptibilidad y progresión, se cree que ES resulta de interacciones complejas entre el fondo genético del huésped y el ambiente. Factores adicionales propuestos como agentes causales incluyen la exposición a solventes y toxinas orgánicas, la presencia de micro quimerismo, agentes infecciosos como el citomegalovirus humano (hCMV), y la propensión inherente al estrés oxidativo con la generación asociada de radicales libres ⁴.

Aunque ES no se hereda de manera mendeliana, evidencias acumuladas apuntan al importante papel de la genética en la susceptibilidad y progresión de la enfermedad. La aplicación de genómica funcional, cribado a nivel del genoma y enfoques de genes candidatos ha identificado asociaciones genéticas, y en particular, polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) específicos con ES. Esto sugiere fuertes influencias inmunogenéticas en ES con la activación aberrante de los compartimientos de células B y T, proporcionando mecanismos potenciales para la autoinmunidad ⁵.

Trastornos dentro del Espectro de la ES

<i>Desorden</i>	<i>Variante</i>
ES cutánea difusa	
ES cutánea limitada	- Síndrome CREST
ES sin esclerodermia	
ES localizada	- ES lineal - <i>En coup de sabre</i> - Morfea - Generalizada - Placa
Enfermedad mixta del tejido conectivo	- Características de ES, polimiositis y LES
Síndromes de superposición	- ES en combinación con polimiositis, artritis reumatoide o LES

Imitadores de la ES	- Amiloidosis - Enfermedad crónica de injerto contra huésped - Fascitis difusa con eosinofilia - Síndrome de mialgia eosinofílica - Dermopatía fibrosante nefrogénica - Síndromes para neoplásicos - Escleroderma - Escleromixedema (mucinosi papular) - Síndrome del aceite tóxico
- Enfermedad del tejido conectivo no diferenciada	- Múltiples anormalidades no específicas, serológicas o clínicas que no cumplen con los criterios del ACR para enfermedades reumáticas.

ACR = Colegio Americano de Reumatología; CREST = calcinosis, fenómeno de Raynaud, disfunción esofágica, esclerodactilia, telangiectasia; LES = lupus eritematoso sistémico.

Cuadro 1. Modificada a partir de Hinchcliff y Varga (2008)⁶.

1.1.3. Incidencia y prevalencia en España

Los estudios epidemiológicos revelan que la distribución de la ES no es uniforme a nivel mundial, exhibiendo una incidencia que oscila entre 0.6 y 19 nuevos casos por millón de habitantes anualmente y una prevalencia que va de 4 a 242 individuos por millón, fluctuaciones que se pueden atribuir a la diversidad de criterios empleados para el diagnóstico de la enfermedad, la variabilidad en el tiempo de los estudios y la heterogeneidad genética y étnica de las poblaciones analizadas ⁷.

En el contexto europeo, se han llevado a cabo 11 estudios con el propósito de evaluar la incidencia de la ES. Los datos obtenidos muestran una amplia variabilidad en los estimados reportados, que van desde 7.2 por cada 100,000 individuos en Noruega en 2009 hasta 33.9 por cada 100,000 individuos en Italia en 2004. Además, se han observado disparidades entre los géneros, con tasas de prevalencia informadas de 4.2 por cada 100,000 hombres y 15.6 por cada 100,000 mujeres en Noruega en 2009 ⁸.



Figura 1. Prevalencia de la ES en Europa y Norte América (conteo por cada 100,000 habitantes), imagen modificada a partir de Bergamasco et al. (2019)⁸.

Estos hallazgos enfatizan la naturaleza variable del impacto de la ES, sugiriendo que, aunque la enfermedad es rara, su prevalencia e incidencia están influenciadas por factores como la ubicación geográfica, el sexo y los enfoques metodológicos en el diseño del estudio. Esta heterogeneidad debe ser considerada por los proveedores de atención médica e investigadores para comprender y abordar mejor la carga global de la ES ⁹.

En España, la cifra exacta de personas afectadas por enfermedades raras sigue siendo desconocida, aunque se estima que el número se sitúa en torno a los 2 millones. No obstante, la falta de registros adecuados de enfermedades y sistemas de información impide una cuantificación precisa del problema. Esta carencia de datos dificulta la planificación y asignación de recursos para abordar estas condiciones médicas poco comunes de manera efectiva ¹⁰.

Las serias consecuencias sanitarias y sociales de la ES, que incluyen altas tasas de discapacidad y mortalidad, junto con costos económicos sustanciales y una disminución en la calidad de vida, justifican la atención enfocada por parte de las autoridades sanitarias y la sociedad en general. Estos impactos requieren investigación continua y planificación sanitaria para abordar y gestionar efectivamente la enfermedad dentro de las poblaciones afectadas ⁷.

La ES es una enfermedad rara con una progresión crónica, compleja y heterogénea. Su etiología se ha relacionado con la exposición a ciertos agentes químicos, la susceptibilidad genética y alteraciones en el sistema inmunológico. Un ejemplo histórico claro de origen de la enfermedad relacionado con la exposición a agentes químicos se observó con la aparición del síndrome del aceite tóxico (TOS) en España en 1981, el cual se volvió crónico con el tiempo, pasando por una fase de fibrosis dérmica y visceral similar a la ES clásica ¹¹.

En 2004, la prevalencia general de ES en España se estimó en: 0.23 (0.18–0.22) casos por cada 10000 personas para hombres y 0.71 (0.61–0.93) para mujeres ¹¹. Además, este estudio también estimó la edad de inicio de la enfermedad, situando un rango entre 50 y 58 años para hombres y de 52 a 55 años para el inicio en mujeres. Finalmente, se estimó un rango de duración de la enfermedad en ambos géneros siendo de 17 a 20, y 19 a 20 años, para hombres y mujeres, respectivamente.

Aunado a lo anterior, la prevalencia e incidencia de la ES en España, fueron reportados por otro autor, con resultados muy similares. La tasa de incidencia anual ajustada por edad y sexo durante el período de estudio de 19 años fue de 2.3 por cada 100,000 habitantes mayores de 15 años. La incidencia fue significativamente mayor en mujeres (3.5 por cada 100,000) comparado con hombres (1.0 por cada 100,000)¹². Mientras que la prevalencia ajustada por edad en la región de Lugo al 31 de diciembre de 2006, para aquellos pacientes que cumplieron con los criterios propuestos por LeRoy y Medsger y/o los criterios preliminares de 1980 del American College of Rheumatology (ACR), fue de 27.7 por cada 100,000 habitantes mayores de 15 años¹³.

1.1.4. Características clínicas

La ES se presenta con un espectro de signos clínicos que incluyen desde alteraciones vasculares hasta activación del sistema inmunitario, proceso inflamatorio sistémico y una progresión fibrosante afectando a la dermis y a órganos internos de manera variable ¹⁴.

Desde un punto de vista histórico, la ES tiene registros que datan de la época de Hipócrates. El término, acuñado en el siglo XIX, deriva de las raíces griegas para 'duro' y 'piel', haciendo alusión al signo más reconocible de la enfermedad: el engrosamiento y endurecimiento cutáneo. La clínica de la ES abarca un abanico amplio, incidiendo en

diversos sistemas del cuerpo humano. Los signos cutáneos son los más conspicuos, transitando por etapas de edema, inflamación y fibrosis hasta alcanzar, en algunos casos, una fase de suavización del tejido. Las implicaciones sistémicas se extienden al tracto gastrointestinal, sistema respiratorio, aparato cardiovascular y al sistema renal, añadiendo niveles de complejidad al manejo terapéutico y al pronóstico del paciente ¹⁴.

El proceso diagnóstico de la ES es meticuloso y retador, y se apoya en la observación clínica detallada, exámenes de laboratorio específicos y una serie de criterios diagnósticos bien definidos. La presencia de determinados autoanticuerpos, tales como los anticuerpos anti-centrómero y anti-topoisomerasa I, constituyen marcadores importantes para el diagnóstico y tienen implicaciones pronósticas. La evolución de los criterios diagnósticos de la ES a lo largo del tiempo refleja un mejor entendimiento de la patología y sus manifestaciones ¹⁵.

Tejidos y Órganos Internos	Características de la ES
Área cutánea	- Tres fases en el desarrollo de manifestaciones cutáneas: - Fase de "dedos edematizados"; - Fase fibrosa prolongada; - Fase de ablandamiento de la piel; - Pérdida de elasticidad de la piel; - Sensación fuerte de tensión; - Engrosamiento e induración; - Calcificaciones en la piel.
Área microvascular	- Presencia de capilares gigantes (con un diámetro apical $\geq 50 \mu\text{m}$); - Presencia de morfología vascular anormal con un número reducido de capilares.
Área del tracto gastrointestinal	- Microstomía y xerostomía; - Disfagia esofágica; - Anormalidades del esfínter esofágico inferior; - Enfermedad de reflujo gastroesofágico; - Esófago de Barrett; - Ectasia vascular antral gástrica; - Pseudo-obstrucción intestinal crónica;

	- Síndrome de sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado.
Área pulmonar	- Daño endotelial vascular y respuesta inflamatoria desregulada y angiogénesis; - Enfermedad pulmonar intersticial asociada a ES (EPI-ES); - Hipertensión arterial pulmonar (HAP).
Área cardíaca	- Lesiones fibrosas en las arterias coronarias, pericardio y miocardio; - Miocarditis; - Enfermedad de la arteria coronaria; - Fibrosis miocárdica; - Anomalías del sistema de conducción; - Insuficiencia valvular; - Insuficiencia cardíaca; - Enfermedad pericárdica y/o endocárdica.
Área renal	- Daño a los glomérulos renales y filtración glomerular deteriorada; - Crisis renal de ES: - Microangiopatía trombótica activa y crónica; - Hipertensión maligna; - Insuficiencia renal rápidamente progresiva.

EPI-ES—enfermedad pulmonar intersticial asociada a la ES, HAP—hipertensión arterial pulmonar.

Cuadro 2. Características de la ES en varios órganos. Se diferencian varias áreas anatómicas funcionales. Modificada de Kowalska-Kępczyńska (2022)¹⁶.

1.1.4.1. Pulmonar

Las anormalidades respiratorias en la ES involucran primordialmente la EPI asociada a la ES (EPI-ES) y el desarrollo de hipertensión de la arteria pulmonar (HAP), que resulta del remodelado de pequeños vasos pulmonares¹⁷. Los informes de obstrucción de las vías aéreas en la ES son esporádicos; más bien, indican la importancia del tabaquismo en la exacerbación de los cambios pulmonares asociados a la ES¹⁸. Se han descrito algunos casos de bronquiectasias cilíndricas, dilatación progresiva e irreversible del árbol bronquial, en pacientes con ES. Además, se han documentado cambios en los capilares pulmonares que llevan a hemorragia alveolar difusa y el desarrollo de pleuritis con efusión linfocítica.

La EPI-ES, que representa el 35% de las muertes relacionadas con la ES, y la HAP, responsable del 26% de las defunciones, son actualmente las principales causas de mortalidad en la ES¹⁹. La EPI-ES puede presentarse en pacientes con ES con un espectro que va desde una afectación pulmonar limitada y no progresiva hasta insuficiencia

respiratoria grave que puede resultar fatal. Se ha encontrado más comúnmente en pacientes con formas difusas de ES. La presencia de anticuerpos contra la topoisomerasa I, que correlaciona con la actividad de la EPI-ES, es muy característica de estos individuos. Por otro lado, la presencia de anticuerpos anti-centrómero se asocia con una baja incidencia de EPI-ES. Factores genéticos como el polimorfismo funcional de CTGF (Factor de crecimiento del tejido conectivo), una vinculación al gen IL6, el polimorfismo de un solo nucleótido rs763361 en el gen CD226, o polimorfismos genéticos de los genes IL-1 α y IL-1 β también se han observado de gran importancia en el desarrollo de EPI-ES¹⁶.

Se asume que las manifestaciones pulmonares están relacionadas con interacciones anormales entre células endoteliales, la respuesta de células inflamatorias (principalmente monocitos y linfocitos) y la activación de fibroblastos, conduciendo a una producción excesiva de matriz extracelular. Este estado anormal de hiperreactividad celular se complica aún más por un estado de hipoxia del tejido respiratorio y cambios vasculares. El diagnóstico de las lesiones pulmonares en ES por radiografía es de menor importancia debido a que la fibrosis pulmonar solo es visible en etapas avanzadas utilizando este método. La ecografía puede ser útil para identificar áreas de engrosamiento pleural irregular, pero el método primario para diagnosticar manifestaciones pulmonares de la ES es la tomografía computarizada de alta resolución¹⁶.

La HAP asociada a la ES (HAP-ES) se considera una condición en la que la presión arterial pulmonar media, medida en un paciente con ES usando cateterización del corazón derecho (RHC), es mayor de 20 mmHg en posición supina y en reposo. Además, la medición de la presión de enclavamiento de la arteria pulmonar (PCWP) indica valores menores o iguales a 15 mmHg y la resistencia vascular pulmonar (PVR) ≥ 3 unidades de Wood. La HAP se estima que ocurre en pacientes con ES mucho menos frecuentemente que la EPI, con un 7-12% de los casos. La patogénesis de esta lesión pulmonar en la ES tampoco está del todo clara. Sin embargo, se sospecha que la estenosis de la arteria pulmonar es causada por la fibrosis debido al daño endotelial vascular y la respuesta inflamatoria desregulada y la angiogénesis. El método diagnóstico de referencia para confirmar HAP es la cateterización del corazón derecho, mediante la cual se obtiene una medición directa de la presión en la arteria pulmonar¹⁶.

1.1.4.2. Renal

La ES renal, conocida como crisis renal esclerodérmica (SRC), es una complicación grave de la ES que puede llevar a una insuficiencia renal aguda y, generalmente, se asocia con hipertensión significativa. A pesar del uso rutinario de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), la mortalidad y morbilidad asociadas con la SRC siguen siendo altas, lo que subraya la necesidad de explorar estrategias adicionales para su tratamiento ²⁰.

La SRC se presenta típicamente en el contexto de una enfermedad difusa cutánea sistémica (dcSSc), aunque también se puede observar en casos de ES cutánea limitada (lcSSc). La prevalencia de la SRC es notablemente mayor en pacientes con dcSSc en comparación con aquellos con lcSSc, destacando una relación clara entre la extensión de la afectación cutánea y el riesgo de crisis renal ²¹.

Los hallazgos patológicos en las biopsias renales indican que los cambios agudos en los vasos son predictores de un peor pronóstico renal, asociándose con una mayor necesidad de diálisis permanente. Estos cambios reflejan un daño vascular grave en los riñones que puede conducir a una insuficiencia renal irreversible. Por otro lado, la presencia de daño crónico, aunque significativo, no se correlaciona directamente con los resultados renales, lo que sugiere que los mecanismos de daño agudo y crónico en la SRC pueden influir de manera diferente en la progresión y el tratamiento de la enfermedad ²².

Los pacientes con SRC muestran una mejora en la función renal a largo plazo si sobreviven la fase inicial crítica. Aquellos que no requieren diálisis inmediata o que logran recuperarse de la necesidad de diálisis muestran una mejora continua en la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) durante varios años después de la crisis. Esto implica una recuperación progresiva y potencialmente una remodelación vascular en los riñones afectados ²⁰.

Sin embargo, la supervivencia general para los pacientes con SRC sigue siendo baja, con tasas significativamente reducidas en comparación con otros subgrupos de pacientes con ES. Este sombrío pronóstico resalta la importancia crítica de un diagnóstico y tratamiento

tempranos y efectivos, así como la necesidad de investigar terapias adicionales que puedan mejorar los resultados a largo plazo en estos pacientes ²⁰.

1.1.4.3. Digestivo

Las complicaciones gastrointestinales (GI) resultantes suelen ser extensas, afectando a muchas regiones del intestino, desde el esófago hasta el ano. La sustitución de colágeno en los músculos lisos vasculares y entéricos conduce a hipomotilidad, dilatación del lumen, rigidez a la tracción y eventual pérdida de las funciones orgánicas ²³.

Se ha hipotetizado que la patogénesis de la dismotilidad GI en la ES sistémica es una consecuencia del daño vascular inicial, con eventos neurogénicos o inmunológicos iniciadores, concomitantes o subsiguientes ²⁴. Las teorías que apoyan la disfunción autonómica como el evento iniciador argumentan la prominente disfunción del sistema nervioso autónomo (SNA) en la hipomotilidad relacionada con la ESS. Estas teorías se basaron en un estudio secuencial del músculo liso intestinal de la ESS, mostrando degeneración axonal inicial, seguida de degeneración focal subsecuente de las células del músculo liso. Con la progresión de la enfermedad, la hipomotilidad GI generalizada se atribuye a la deposición de colágeno y fibrosis en los músculos lisos vasculares y lumbinales del GI. Estudios que apoyan un evento iniciador autoinmune han demostrado, mediante tinciones histoquímicas del intestino de roedores, que la fracción de inmunoglobulina IgG purificada derivada del plasma de los pacientes con ESS se localiza conjuntamente con anticuerpos neuronales antimientéricos ²⁵. Además, la incubación del intestino de rata con esta fracción de IgG derivada de la ESS demostró la disrupción y prolongación de la actividad mioeléctrica intestinal de rata por parámetros electrofisiológicos.

Generalmente, los síntomas GI no han correlacionado de manera predecible con la severidad histológica o fisiológica de la dismotilidad GI o la morbilidad en la ESS ²⁶. Hasta la fecha, no existen cuestionarios validados específicamente para pacientes con ESS que puedan elucidar vínculos correlativos entre los síntomas relacionados con el GI y la dismotilidad GI mediante pruebas convencionales. Por lo tanto, es importante evaluar la extensión y severidad del involucramiento GI de manera temprana y continua para evitar complicaciones potencialmente mortales. Como parte de esta evaluación, los

métodos diagnósticos estandarizados y validados incluyen: manometría (esófago, intestino delgado y rectal), estudio de pH esofágico de 24 horas (esófago), gammagrafía (esófago a colon), electrogastrograma gástrico (EGG; estómago), ecografía (estómago a colon), pruebas de respiración de hidrógeno (intestino delgado) y estudios con inyección de bario (todo el tracto GI) ²⁷.

Por otro lado, la afectación gastrointestinal en la ES puede originarse por lesiones vasculares que impactan directamente la motilidad del tracto gastrointestinal a través de la isquemia ²⁸. Este proceso conduce al daño de la innervación del muro intestinal y a la progresiva fibrosis del tejido muscular, lo cual puede resultar en atrofia completa. Además, los síntomas gastrointestinales pueden ser consecuencia de daños en la mucosa ocasionados por una infiltración significativa de linfocitos T, reflejo de la inestabilidad inmunológica en la ES ²⁹.

Los síntomas en el tracto gastrointestinal superior incluyen microstomía, xerostomía, alteraciones del gusto debido a la inflamación de la mucosa oral y del periodonto, disfagia, anormalidades del esfínter esofágico inferior, enfermedad de reflujo gastroesofágico, esófago de Barrett y hasta adenocarcinoma esofágico ³⁰. Las alteraciones esofágicas se pueden visualizar mediante tomografía computarizada. La ectasia vascular antral gástrica (GAVE), característica de la ES con afectación del tracto GI, puede causar sangrado gastrointestinal agudo y crónico y se distingue por bandas rojas en la parte prepilórica del estómago.

Dentro del intestino delgado, los pacientes con ES pueden desarrollar pseudo-obstrucción intestinal crónica (CIPO), que se manifiesta con náuseas crónicas, dolor abdominal, flatulencia y estreñimiento frecuente. Más raramente, puede observarse pneumatosis quística intestinal, caracterizada por la presencia de numerosos quistes llenos de gas en la pared intestinal, detectables mediante examen endoscópico. Además, el sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado (SIBO) puede conducir a trastornos digestivos y de absorción en la ES ³¹.

Este complejo panorama clínico subraya la necesidad de un enfoque interdisciplinario para la evaluación y manejo de la ES, destacando la importancia de una detección

temprana y de intervenciones personalizadas para abordar tanto las manifestaciones gastrointestinales como sus complicaciones sistémicas ³².

1.1.4.4. Cutánea

La causa de la ES cutánea sigue siendo desconocida. Sin embargo, se ha observado que ciertos factores ambientales como el cloruro de vinilo, sílice, algunos hidrocarburos, resinas epoxi y aceite de colza, además de ciertos medicamentos como la bleomicina, el triptófano y los supresores del apetito, o agentes infecciosos como virus (CMV), virus Epstein Barr (EBV), parvovirus B19 (B19V)) y bacterias (*Helicobacter pylori*) pueden desencadenar la enfermedad en personas con una predisposición genética específica. Se ha encontrado una relación entre ciertos alelos de genes que codifican para el factor de crecimiento transformante- β (TGF- β), la proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1), el factor de necrosis tumoral (TNF), la proteína inflamatoria de aloinjerto-1 (AIF1) y la enzima convertidora de angiotensina (IECA) con una mayor susceptibilidad a la enfermedad ³³.

La afectación de la piel es la manifestación más temprana, frecuente y característica de la ES. Según los criterios de clasificación de 2013 del Colegio Americano de Reumatología (ACR) y la Alianza Europea de Asociaciones de Reumatología (EULAR), la afectación cutánea recibe la puntuación más alta. De hecho, el criterio de "engrosamiento de la piel de los dedos de ambas manos extendiéndose proximalmente a las articulaciones metacarpofalángicas" por sí solo es considerado suficiente para diagnosticar la ES, con una puntuación de 9/9 ³⁴.

La ES cutánea, comúnmente denominada ES cutánea, es una patología autoinmunitaria que incide en el tejido conectivo, manifestándose a través de la fibrosis y el engrosamiento cutáneo. Se manifiesta bajo múltiples variantes, tales como la ES localizada, la ES cutánea limitada y la ES cutánea difusa, cada una con un patrón de compromiso orgánico distinto, perfiles serológicos específicos, estrategias de manejo y pronósticos diferenciados. Si bien la ES es el arquetipo más frecuente asociado a la ES cutánea, existen diversas afecciones con sintomatología parecida que pueden ser confundidas con la ES. Dichas afecciones se categorizan en trastornos inmunomediados/inflamatorios, trastornos con depósitos anormales como la mucinosis,

de origen genético, inducidos por fármacos o sustancias tóxicas, metabólicos, paniculitis/vasculares y para neoplásicos, basándose en correlaciones clínico-patológicas y mecanismos patogénicos. La identificación precisa de estas variantes es esencial para el diagnóstico certero y la formulación de un régimen terapéutico adecuado, considerando la diversidad de presentaciones y la intrincada naturaleza de la ES y los trastornos esclerodermiformes ³⁵.

La ES se caracteriza por un espectro amplio de manifestaciones clínicas y afecciones afines, abarcando condiciones como el escleromixedema, el escleredema, la fibrosis sistémica nefrogénica, la fascitis eosinofílica, la enfermedad de injerto contra huésped crónica, la porfiria cutánea tarda, el síndrome de la mano diabética rígida, entre otras variantes menos comunes ³⁶.

La ES cutánea se caracteriza por una progresión fibrosa distintiva en la piel, que se limita principalmente a los dedos, manos y rostro. El proceso patológico se desarrolla a través de tres etapas clínicas: (1) edematosa, (2) indurativa y (3) atrófica. Inicialmente, se observa un edema con fóvea de duración variable, seguido por crisis isquémicas que inducen cambios tróficos. En la fase indurativa, la piel de las extremidades distales se vuelve más gruesa y tensa, adquiriendo una apariencia cerosa y brillante. Los dedos se adelgazan, palidecen y se produce alopecia. La esclerodactilia, o engrosamiento de la piel, comienza en los dedos y se extiende hacia las articulaciones metacarpofalángicas. Este engrosamiento puede llevar a contracturas articulares y anquilosis en una posición semiflexionada. Los pliegues cutáneos sobre las articulaciones desaparecen, las articulaciones se fijan en flexión y las manos toman una forma en garra. Las falanges distales pueden sufrir reabsorción ósea progresiva. En las fases iniciales, la ES también afecta la cara, resultando en un endurecimiento de la piel facial, pérdida de pliegues de expresión, adelgazamiento de los labios,afilamiento de la nariz y caída del vello facial ³⁷.

Los diagnósticos diferenciales son fundamentales, especialmente en ausencia de fenómenos de Raynaud, anomalías capilaroscópicas o autoanticuerpos específicos para la ES. Dado que la afectación cutánea es la manifestación más temprana, frecuente y distintiva de la ES y trastornos relacionados, los dermatólogos suelen ser los primeros en

identificar los síntomas cutáneos, lo que les permite proporcionar un diagnóstico preciso y un manejo clínico efectivo para el paciente ³⁵.

1.1.4.5. Cardíaco

La manifestación cardíaca de la ES fue descrita inicialmente destacando lesiones fibrosas en las arterias coronarias, el pericardio y el miocardio³⁸. Actualmente, se estima que aproximadamente el 27% de las muertes en pacientes con ES son atribuibles a enfermedades cardíacas ³⁹. Las complicaciones cardíacas más frecuentes incluyen miocarditis, desarrollo de enfermedad de las arterias coronarias, fibrosis miocárdica, anomalías en el sistema de conducción, regurgitación valvular, insuficiencia cardíaca y enfermedades del pericardio y/o endocardio.

La literatura médica informa sobre un aumento en la incidencia de lesiones cardiovasculares asociadas con la forma difusa de la ES (dcSSc) y la presencia de anticuerpos contra la topoisomerasa I. Estos hallazgos sugieren que el diagnóstico temprano y el tratamiento adecuado de las manifestaciones cardíacas en la ES son cruciales para mejorar los resultados clínicos y reducir la mortalidad. Es fundamental que los profesionales de la salud estén alerta a estos signos y síntomas para implementar estrategias terapéuticas que aborden tanto las manifestaciones directas de la enfermedad como sus complicaciones secundarias ⁴⁰.

Las lesiones cardíacas en la ES se desarrollan de manera insidiosa, comenzando con anomalías funcionales y vasodistólicas que inicialmente no provocan síntomas clínicos y suelen ser reversibles ⁴¹. Con el tiempo, estos cambios se profundizan y la estructura de las arteriolas coronarias y las pequeñas arterias comienza a remodelarse, lo que resulta en una reducción del flujo en la circulación coronaria y afecta al miocardio. Esta alteración en la microcirculación puede desencadenar isquemia local que, a su vez, puede exacerbar la fibrosis miocárdica.

Esta fibrosis miocárdica puede llevar a la relajación miocárdica deteriorada y la hipertrofia de ambos ventrículos cardíacos, lo que conduce a una disfunción cardíaca diastólica y sistólica avanzada y arritmias. Además de los cambios estructurales en los vasos coronarios y la fibrosis progresiva, la respuesta inflamatoria continua también

puede causar edema miocárdico, lo cual frecuentemente culmina en el desarrollo de arritmias a largo plazo. Lamentablemente, algunos medicamentos utilizados para tratar la ES también pueden exacerbar los trastornos del ritmo cardíaco, como el metotrexato, que se utiliza comúnmente en el tratamiento de la forma limitada de ES ¹⁶.

Entre las manifestaciones cardíacas menos comunes se incluyen: enfermedades del pericardio, que generalmente son benignas para los pacientes, disfunción ventricular izquierda o derecha y desarrollo de insuficiencia cardíaca que, aunque poco frecuente, a menudo conduce a la muerte del paciente. Los síntomas de estos cambios incluyen aumento de la disnea y edema ¹⁶.

Para la evaluación de la morfología y función cardíaca, las modalidades de imagen como la tomografía computarizada (CT), que puede visualizar fibrosis pericárdica y efusión, y la resonancia magnética (MRI), cuyas técnicas como el ‘wall tagging’ y la MRI de contraste de fase (PC-MRI), son muy útiles para evaluar la fibrosis y la insuficiencia cardíaca diastólica. Estas herramientas avanzadas de diagnóstico son esenciales para una evaluación precisa de la extensión del daño cardíaco y para orientar las decisiones terapéuticas ⁴².

1.1.5. Diagnóstico

En general, la ES afecta áreas específicas de la piel y puede presentarse de varias formas, siendo las más importantes ⁴³:

- Morfea en placa (MEL) - aparecen lesiones en forma de placas en una zona limitada del cuerpo (generalmente el tronco).
- Generalizada (GEL) - las lesiones involucran múltiples partes del cuerpo (al menos dos sitios anatómicos) y son mucho más grandes y difusas (cuatro o más focos de más de 3 cm de diámetro).
- Lineal (LEL) - la lesión se asemeja a una banda de piel engrosada y suele afectar las extremidades superiores y/o inferiores.
- *En coup de sabre* (LEcs) - las lesiones aparecen en el cuero cabelludo y se asemejan a la forma de cicatrices de sable.

La ES es la forma sistémica de la esclerodermia que se describe con síntomas de afectación pulmonar, renal y/o cardíaca y una tasa de mortalidad significativa. También puede presentarse de diversas formas, incluyendo:

- Esclerodermia sistémica limitada (ISSc) - se caracteriza por aparición temprana del fenómeno de Raynaud, afectación cutánea limitada a manos, antebrazos, pies y cara, lesiones fibróticas en el tracto gastrointestinal y pulmones, y presencia de anticuerpos anticentrómero (anti-CENP-B, -A, -C o -D).
- Esclerodermia sistémica difusa (dESc) - en la cual el fenómeno de Raynaud coexiste con lesiones cutáneas que se extienden proximalmente a los codos y pueden incluir el tronco, cambios en el tracto gastrointestinal, pulmones, corazón y riñones, y presencia de anticuerpos contra la topoisomerasa I (anti-Scl70) y la RNA polimerasa III (anti-RNAP III) ⁴⁴.

Se han propuesto muchas clasificaciones para el diagnóstico de la ES desde 1978, la mayoría con deficiencias clínicas (Cuadro 3) ¹⁶. Los criterios más recientes, válidos hasta la fecha, fueron establecidos por el Colegio Estadounidense de Reumatología (ACR) y la Alianza Europea de Asociaciones de Reumatología (EULAR) en 2013 ³⁴.

Diferentes criterios diagnósticos para esclerodermia a lo largo del tiempo					
		LeRoy 1988		LeRoy/Medsgger 2001	
				ACR/EULAR 2013	
Características de los criterios		Diferenciación entre ES e ISSc.	Consideración de hallazgos capilaroscopia y forma temprana de ES.	Introducción del sistema de puntuación.	
Criterios Clínicos		dSSc: - Intervalo corto (<1 año) entre el comienzo del fenómeno de Raynaud y el desarrollo de lesiones cutáneas; - Afectación de la piel periférica y lesiones en el tronco;	ES temprano: - Fenómeno de Raynaud documentado como: (a) palidez; (b) cianosis; (c) enrojecimiento; - Medición directa de la respuesta cutánea a temperaturas bajas:	1. Endurecimiento de la piel de ambas manos proximal a las articulaciones metacarpofalángicas (9 puntos); 2. Esclerodermia de los dedos: hinchazón de todos los dedos (2 puntos), esclerodactilia (4 puntos);	

		- Involucramiento de tendones; - Cambios en los pulmones, riñones, tracto gastrointestinal y músculo cardíaco; - Anomalías capilares del eje de la uña.	(a) anormales en capilaroscopia de campo amplio NFC; (b) Resultado anormal en la prueba de Nielsen o equivalente;	Hallazgos en los dedos: úlceras en las yemas (2 puntos), cicatrices en las yemas de los dedos (cicatrices tipo dedal) (3 puntos); 4. Telangiectasias (2 puntos); 5. Anomalías capilares del eje de la uña típicas para la esclerodermia (2 puntos); 6. HAP y/o EPI (2 puntos); 7. Fenómeno de Raynaud (3 puntos).
		ISSc: - Intervalo largo (>1 año) entre el comienzo del fenómeno de Raynaud y el desarrollo de lesiones cutáneas; - Lesiones cutáneas limitadas; - Desarrollo tardío de HAP, calcinosis y telangiectasia; - Capilares dilatados visibles en los pliegues ungueales.	- Anomalías capilares del eje de la uña típicas para la esclerodermia. dSSc: - Criterios similares a la forma temprana y a lesiones de piel proximales.	
Criterios de Laboratorio		dSSc: - Presencia de autoanticuerpos contra la topoisomerasa I (anti-Scl 70). ISSc: - Presencia de autoanticuerpos anti-centrómero (anti-CENP-B, -A, -C, o -D).	ES temprano: - Presencia de autoanticuerpos contra: (a) centrómeros; (b) topoisomerasa I; (c) fibrilarina; (d) fibrilina; (e) PM-Scl; (f) polimerasa de ARN I o III en una proporción de 1:100 o superior.	Autoanticuerpos específicos para la esclerodermia sistémica (máximo de puntos): - Anti-centrómero (anti-CENP-B, -A, -C, o -D); - Contra la topoisomerasa I (anti-Scl 70); - Contra la polimerasa de ARN III (anti-RNAP III).
Interpretación		dSSc o ISSc pueden ser diagnosticados por la presencia de lesiones típicas.	ES, ISSc y el inicio temprano pueden ser diagnosticados por la	La esclerodermia sistémica puede ser diagnosticada cuando la puntuación total es >9.

presencia de lesiones
típicas.

ACR/EULAR—Colegio Americano de Reumatología/ Alianza Europea de Asociaciones de Reumatología, —esclerodermia sistémica limitada, dSSc—esclerodermia sistémica difusa, ES—esclerodermia sistémica, NFC—capilaroscopia ungueal, CENP—centrómero, anti-PM-Scl—anticuerpos asociados con polimiositis (PM), RNAP—ARN polimerasa.

Cuadro 3. Diferentes criterios diagnósticos para escleroderma a lo largo del tiempo. Comparación de criterios para el diagnóstico de escleroderma sistémica. Modificada de Kowalska-Kępczyńska (2022)¹⁶.

El cuadro clínico de la ES se caracteriza predominantemente por la aparición de lesiones cutáneas, un signo presente en la mayoría de los afectados. La gravedad y la localización de estas lesiones son variables y pueden diferir significativamente entre los pacientes. Dichas diferencias son base para la clasificación de la ES en dos variantes: la forma limitada (lSSc) y la forma difusa (dSSc). Esta segmentación no solo refleja la diversidad en la expresión de la enfermedad sino también influencia el enfoque terapéutico y el pronóstico ¹⁶.

Es importante destacar que, más allá de la piel, la ES puede tener implicaciones sistémicas que afectan a otros órganos, tales como el tracto gastrointestinal, los pulmones y el sistema vascular, entre otros. Por tanto, la evaluación y el manejo de la ES exigen un enfoque holístico, que atienda a la complejidad multifacética de la enfermedad. La intervención temprana y un monitoreo cuidadoso son cruciales para mitigar la progresión de la enfermedad y sus posibles complicaciones en los pacientes ⁴⁵.

En su análisis sobre la ES, Abigun y colaboradores ofrecen una descripción detallada de las alteraciones cutáneas que se observan a lo largo de esta enfermedad. Identifican tres fases distintas en el desarrollo de manifestaciones cutáneas ⁴³. La primera, denominada fase de "dedos hinchados", se caracteriza por el agravamiento de la inflamación en las capas de la piel, que provoca edema en los dedos y las manos, acompañado de picazón y dolor. Esta fase a menudo resulta en complicaciones como la neuropatía por compresión y la pérdida de anexos cutáneos. Un indicativo clásico de esta etapa es la aparición del fenómeno de Raynaud (isquemia periódica de los dedos inducida por el frío o estrés emocional).

Durante la segunda fase, conocida como la "fase fibrosa prolongada", se observa un endurecimiento progresivo de la piel de los dedos, conocido como esclerodactilia, que comienza desde las articulaciones metacarpofalángicas. Este engrosamiento puede ir acompañado de ulceraciones, cicatrización e infecciones bacterianas de las yemas de los dedos, que deterioran significativamente la calidad de vida del paciente y, en ocasiones, pueden llevar a la amputación. Además, en esta etapa también empiezan a surgir cambios en la piel del rostro, como numerosas telangiectasias (arañas vasculares), deformidades nasales y microstomía (reducción anormal del tamaño de la boca), junto con surcos radiales alrededor de la boca, que pueden distorsionar el rostro del paciente creando una imagen característica de "máscara" ⁴⁶.

La "fase de ablandamiento de la piel" es la última y menos común de las etapas de desarrollo de las lesiones cutáneas en la ES. Con el tiempo, las capas superficiales de la piel pueden ablandarse y retornar a un estado más cercano al original. Sin embargo, esta alteración no impacta en la capa subcutánea, la cual ya estará permanentemente caracterizada por la presencia de lesiones fibrosas ¹⁶.

Las lesiones cutáneas en la ES están directamente relacionadas con anomalías estructurales en el área microvascular, lo que refleja la íntima conexión entre la piel y los vasos sanguíneos en esta enfermedad. La capilaroscopia de pliegue ungueal es una técnica no invasiva esencial que revela cambios en la morfología y cantidad de capilares y la presencia de hemorragias subcutáneas. Se ha identificado un patrón característico en la ES, descrito como la presencia de capilares gigantes o una morfología vascular anormal con una disminución en el número de capilares, lo que constituye un hallazgo distintivo en la enfermedad ⁴⁷.

Con los avances tecnológicos, han surgido nuevas herramientas como la elastografía por ondas de corte mediante ultrasonido (US-SWE), que permite evaluar los cambios fibrosos en la piel a través de mediciones precisas de su rigidez, contribuyendo al diagnóstico diferencial de enfermedades cutáneas. Además, el ultrasonido con Doppler color se utiliza para evaluar el flujo sanguíneo en los tejidos subcutáneos, lo que puede indicar una proliferación anormal, como la observada en la sinovitis ⁴⁸.

El compromiso del tracto gastrointestinal en la ES es común y puede extenderse por todo su recorrido, con una significativa prevalencia de disfagia esofágica entre los pacientes. Los cambios en la motilidad y la permeabilidad del intestino delgado y del grueso, así como los problemas de defecación relacionados con lesiones rectales, son hallazgos frecuentes ⁴⁹.

En el panorama moderno del diagnóstico, la inteligencia artificial, específicamente las redes neuronales convolucionales profundas (CNN), presenta un futuro prometedor en el análisis de imágenes de la piel afectada. Estas herramientas avanzadas tienen el potencial de mejorar la precisión del diagnóstico y proporcionar una cuantificación detallada de las lesiones cutáneas ⁵⁰.

La comprensión profunda de estas manifestaciones clínicas, así como de las herramientas diagnósticas avanzadas, es esencial para un enfoque clínico eficaz en el manejo de pacientes con ES, con el objetivo de mejorar su calidad de vida y resultados clínicos. La investigación continúa evolucionando en el campo de la ES, con el objetivo de ofrecer a los pacientes las mejores opciones de diagnóstico y tratamiento basadas en la evidencia más reciente ⁵¹.

En el estudio de Hant y colaboradores, en 2009, se investigó la asociación entre las concentraciones séricas de las proteínas surfactante D (SP-D) y Krebs von den Lungen-6 (KL-6) y la presencia de 'alveolitis' y medidas de la función pulmonar en pacientes con ES inscritos en el "Scleroderma Lung Study" (SLS). El análisis demostró que los niveles de SP-D y KL-6 eran significativamente más altos en pacientes con ES que en controles sanos y en aquellos con 'alveolitis' en comparación con aquellos sin ella. Además, se encontró una correlación positiva entre los niveles de estas proteínas y la puntuación máxima de fibrosis en tomografías computarizadas de alta resolución (HRCT) del tórax. Los niveles séricos de SP-D y KL-6 parecen ser indicativos de 'alveolitis' en pacientes con ES según lo definido por el SLS y son considerablemente más altos que en pacientes con ES sin 'alveolitis'. Los autores concluyen que SP-D y KL-6 pueden servir como medios serológicos no invasivos para evaluar la EPI en pacientes con ES ³.

En este estudio proporciona evidencia de que tanto SP-D como KL-6 son biomarcadores potencialmente útiles para evaluar la 'alveolitis' y la EPI en la esclerodermia, lo que podría llevar a una evaluación más eficiente y no invasiva de esta complicación común y grave en la ES ³. Aunque se necesitan más investigaciones, estos resultados subrayan la importancia de identificar marcadores biológicos que puedan ayudar a predecir el curso y la respuesta al tratamiento de la enfermedad pulmonar en la esclerodermia.

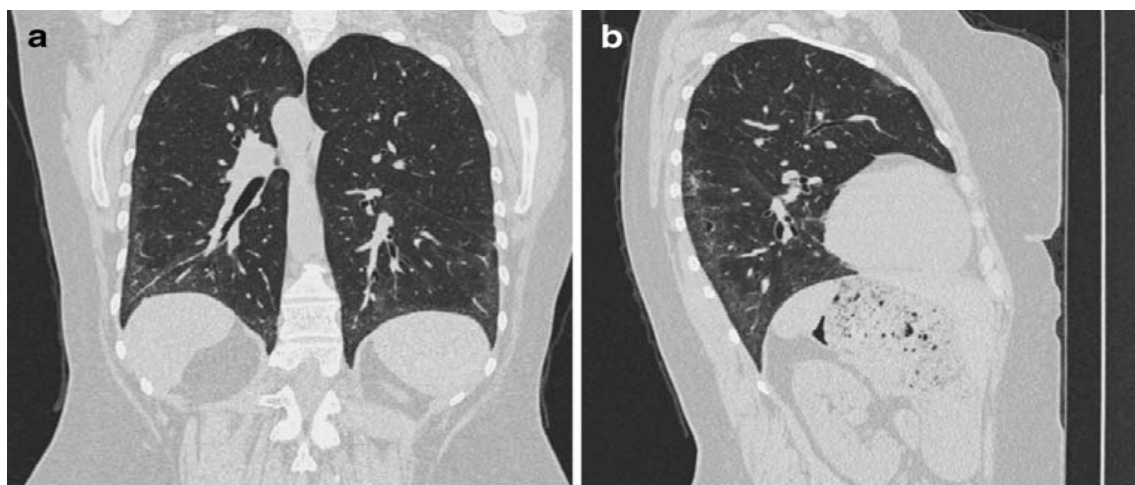


Figura 2. Las imágenes de tomografía computarizada (TC) del tórax en las proyecciones coronal y sagital, con énfasis en la visualización pulmonar, ilustran el patrón característico de la participación pulmonar temprana en la EPI asociada con la esclerodermia. Imagen tomada de Strollo y Goldin (2010)⁵².

El cuadro 4 enumera una serie de manifestaciones específicas de órganos de la esclerodermia, así como las pruebas sugeridas para diagnosticar y evaluar estas manifestaciones. Las pruebas específicas varían según la manifestación del órgano involucrado⁵³. Es importante destacar que la gravedad de las manifestaciones específicas de órganos puede variar de un paciente a otro. No todos los pacientes con esclerodermia experimentarán todas estas manifestaciones específicas de órganos.

Manifestaciones específicas de órganos de la esclerodermia y pruebas sugeridas de órganos		
Sistema de órganos	Participación específica de ES	Pruebas clínicas y evaluaciones diagnósticas
Gastrointestinal (GI)	• Disfagia orofaríngea Dismotilidad esofágica • Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) • Retraso en el vaciamiento gástrico • Crecimiento excesivo bacteriano del intestino delgado (SIBO) • Desnutrición	• Tránsito esofágico y gástrico duodenal con bario • Manometría esofágica • Prueba de impedancia intraluminal multicanal combinada y pH • Esófago-duodenoscopia (EGD) con biopsias esofágicas • Estudio de vaciamiento gástrico

	• Pseudo-obstrucción intestinal • Retraso en el tránsito del colon	
Cardíaco	• Aterosclerosis • Disfunción sistólica o diastólica del ventrículo izquierdo (VI) • Derrame pericárdico • Pericarditis constrictiva • Fibrosis miocárdica • Arritmias • Defectos de conducción	• Ecocardiograma transtorácico (ETT) • Cateterismo cardíaco derecho con medición de la presión diastólica final del ventrículo izquierdo (LVEDP) • Cateterismo cardíaco izquierdo • Cateterismo cardíaco izquierdo TTE • Resonancia magnética cardíaca
Pulmonar	• HAP • EPI. • Hemorragia alveolar difusa.	• Cateterismo cardíaco derecho con medición de la presión diastólica final del ventrículo izquierdo (LVEDP) • Ecocardiografía • Espirometría • 6MWT (Walking test 6 minutes) • HRCT • Lavado bronquialveolar • Biopsia Pulmonar
Renal	• Crisis renal esclerodérmica (CRE)	• Historial clínico • Evaluación de la función renal en laboratorio • Prueba de Evaluación de Anticuerpos de la RNA Polimerasa III
Vascular periférico	• Fenómenos de Raynaud	• Historial clínico • Examen físico
Piel	• Úlceras digitales • Calcinosis	• Historia • Examen físico
Neuromuscular	• Miositis • Debilidad muscular del diafragma	• Evaluación de laboratorio de CPK (creatina fosfoquinasa) y aldolasa • Examen físico • Espirometría de pie/supino • Electromiografía de diafragma (EMG)

Cuadro 4. La siguiente tabla muestra una tabla de manifestaciones específicas de órganos de la esclerodermia y pruebas sugeridas. Modificada de Jablonski et al. (2018)⁵³.

1.1.6. Tratamiento

En cuanto al tratamiento, este se orienta hacia la atenuación de los síntomas, la prevención de complicaciones y la optimización de la calidad de vida. El manejo incluye estrategias farmacológicas que buscan mitigar la inflamación y la fibrosis, así como manejo de los

síntomas vasculares y atención personalizada que atienda las necesidades específicas de cada paciente. La ausencia de una cura y la complejidad de la enfermedad subrayan la necesidad de continuar con la investigación para profundizar en la comprensión de la patogénesis de la esclerodermia y la búsqueda de tratamientos más efectivos y dirigidos³⁶.

Los tratamientos disponibles abarcan desde la gestión del fenómeno de Raynaud y las úlceras digitales mediante bloqueadores de canales de calcio y bloqueadores de los receptores de angiotensina II, hasta el manejo de complicaciones gastrointestinales con medicamentos que controlan los síntomas del reflujo gastroesofágico y la malabsorción intestinal⁶. Las intervenciones para la hipertensión pulmonar arterial (HAP) incluyen inhibidores de los receptores de endotelina-1 y los inhibidores de la fosfodiesterasa-5. Es crucial para los pacientes con esclerodermia renal crisis comenzar el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina tan pronto como sea posible. El tratamiento para la esclerodermia o ES es abordado desde múltiples ángulos debido a la complejidad de esta enfermedad, que afecta tanto la piel como los órganos internos. Aquí se resume las principales estrategias de tratamiento⁵⁴:

En primer lugar, se busca controlar los síntomas cutáneos, donde se pueden emplear cremas emolientes para combatir la sequedad de la piel. Para tratar la piel endurecida, se recurre a métodos físicos como la terapia de luz ultravioleta y a medicamentos tópicos como los corticosteroides o los inhibidores de la calcineurina⁵⁴. El manejo del fenómeno de Raynaud y las úlceras digitales se realiza con medicamentos que ayudan a dilatar los vasos sanguíneos, como los bloqueadores de los canales de calcio o las infusiones intravenosas de prostaglandinas para mejorar la circulación en las extremidades en casos graves. Para tratar la HAP, se utilizan fármacos específicos que reducen la presión arterial en los pulmones, como los antagonistas de los receptores de endotelina, los inhibidores de la fosfodiesterasa-5 y los agonistas del receptor de prostaciclina⁵⁴.

La afectación gastrointestinal se aborda tratando los síntomas de reflujo y la dismotilidad con medicamentos que controlan la acidez estomacal y promueven la motilidad gástrica, respectivamente. El tratamiento de la enfermedad intersticial pulmonar puede incluir el uso de inmunosupresores como la ciclofosfamida o el micofenolato para reducir la inflamación y la fibrosis pulmonar. Para controlar la enfermedad renal esclerodérmica, se

considera crucial el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), especialmente para manejar la crisis renal esclerodérmica, una complicación grave que puede ser fatal. Además, se recurre a terapias inmunosupresoras, como el metotrexato o la azatioprina, para controlar la actividad del sistema inmunitario en pacientes con manifestaciones severas de la enfermedad ⁵⁴.

Por otro lado, la investigación ha demostrado que la terapia con ciclofosfamida puede mejorar modestamente la función pulmonar y la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con EPI activa relacionada con la esclerodermia. A pesar de que no hay agentes modificadores de la enfermedad que hayan demostrado ser efectivos en prevenir o revertir la fibrosis, estudios retrospectivos y series de casos indican que medicamentos como la d-penicilamina, el micofenolato y la ciclofosfamida pueden ser útiles en algunos pacientes. Además, el tratamiento de las complicaciones específicas de órganos ha mejorado significativamente ⁶.

La esclerodermia es una enfermedad autoinmune compleja caracterizada por la fibrosis progresiva de la piel y varios órganos internos. El tratamiento de la esclerodermia, especialmente la esclerodermia cutánea difusa (dcSSc), plantea importantes desafíos debido a la naturaleza grave y sistémica de la enfermedad, que a menudo incluye la participación del corazón, los pulmones y los riñones. Los tratamientos tradicionales se han centrado en gran medida en el manejo de los síntomas y en la ralentización de la progresión de la enfermedad mediante terapias inmunosupresoras, como el metotrexato y la ciclofosfamida ⁵⁵.

Los avances recientes en terapias basadas en células ofrecen nuevas esperanzas para los pacientes con esclerodermia. Uno de los enfoques más prometedores es el trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas (TACMH), que ha demostrado potencial para modificar el curso de la enfermedad. Estudios han indicado que el TACMH puede mejorar tanto la supervivencia libre de eventos como la supervivencia global en comparación con las terapias tradicionales. Este tratamiento implica la reconstitución del sistema inmunológico del paciente reintroduciendo sus propias células madre procesadas después de un régimen de quimioterapia de alta dosis, que tiene como objetivo "reiniciar" el sistema inmunológico y reducir la actividad autoinmune característica de la esclerodermia ⁵⁶.

En ensayos clínicos, como el Ensayo de Supresión Inmune de la ES con Células Madre Autólogas y el Trasplante de Células Madre Autólogas Esclerodermia Internacional, han demostrado mejoras significativas en la condición de la piel y una reducción en la progresión de la participación de órganos internos. Además, el ensayo SCOT (ES: ciclofosfamida o trasplante) reportó resultados alentadores, con una tasa de mortalidad relacionada con el tratamiento más baja y mejoras sustanciales en los resultados de los pacientes ⁵⁷.

Las terapias emergentes también incluyen el uso de células madre mesenquimales, que han sido exploradas por sus propiedades antiinflamatorias, antifibróticas y proangiogénicas. Estudios clínicos tempranos han demostrado que las células madre mesenquimales pueden mejorar síntomas como la fibrosis de la piel y la función pulmonar. Además, se están investigando enfoques novedosos como la terapia con células T con receptor de antígeno quimérico por su potencial para dirigirse y modular específicamente las respuestas autoinmunes en la esclerodermia ⁵⁸.

A pesar de los avances, la aplicación de estas terapias en entornos clínicos requiere una cuidadosa consideración de los factores individuales del paciente, como el alcance de la participación de órganos y la salud general del paciente. La selección de candidatos para terapias como el TACMH es crítica y debe realizarse en centros especializados con experiencia en reumatología y trasplante de células madre ⁵⁹.

Como última alternativa, el trasplante pulmonar constituye la opción terapéutica disponible para el abordaje de estos pacientes en estadios avanzados, cuando las estrategias convencionales han demostrado ser ineficaces. Este procedimiento quirúrgico permite reemplazar uno o ambos pulmones irreversiblemente dañados por órganos sanos provenientes de un donante fallecido, ofreciendo la posibilidad de prolongar la supervivencia y mejorar la calidad de vida en sujetos seleccionados. Su indicación se fundamenta en una evaluación integral y multidisciplinaria que considera aspectos clínicos, funcionales y psicosociales, así como la presencia de comorbilidades y los riesgos asociados a la inmunosupresión prolongada. Dependiendo del perfil del sujeto y del tipo de enfermedad de base, puede optarse por un trasplante unipulmonar o bipulmonar. A pesar de los riesgos inherentes, como el rechazo agudo, las infecciones

oportunistas o la disfunción crónica del injerto, el trasplante pulmonar representa la única opción potencialmente curativa para muchas enfermedades pulmonares intersticiales avanzadas, incluyendo aquellas asociadas a la esclerodermia¹.

1.2. TRASPLANTE PULMONAR EN LA ESCLERODERMIA

1.2.1 Definición

El trasplante pulmonar representa una opción terapéutica vital para pacientes con ES que desarrollan EPI-ES refractaria a otros tratamientos. Esta revisión analiza los enfoques más recientes y las perspectivas futuras en el manejo de la EPI asociada a la ES, centrándose especialmente en los desafíos y las posibilidades del trasplante pulmonar ⁶⁰.

La esclerodermia sistémica es una enfermedad autoinmune compleja que afecta múltiples órganos, incluyendo los pulmones, lo que puede resultar en una EPI progresiva y potencialmente mortal. A pesar de los avances en las terapias farmacológicas, que incluyen inmunosupresores como la ciclofosfamida y el micofenolato, y tratamientos biológicos y antifibróticos más recientes como el nintedanib y la pirfenidona, algunos pacientes experimentan una progresión de la enfermedad que los hace candidatos para un trasplante pulmonar ⁶⁰.

El trasplante pulmonar en pacientes con EPI-ES, aunque efectivo, conlleva desafíos únicos debido a las manifestaciones extrapulmonares de la esclerodermia, como problemas vasculares y gastrointestinales, que pueden complicar tanto la cirugía como el manejo postoperatorio. Sin embargo, estudios recientes sugieren que los pacientes de EPI-ES cuidadosamente seleccionados pueden tener tasas de supervivencia post-trasplante comparables a las de pacientes con otras enfermedades pulmonares intersticiales ⁶⁰.

La evaluación para un trasplante pulmonar debe considerar el estado general del paciente, la extensión de la enfermedad extrapulmonar y su respuesta a los tratamientos existentes. La decisión de proceder al trasplante debe hacerse de manera multidisciplinaria, involucrando reumatólogos, neumólogos, y cirujanos torácicos especialistas en trasplante, asegurando así que se consideren todas las facetas de la enfermedad y el tratamiento ⁶⁰.

El trasplante pulmonar sigue siendo una opción crítica para pacientes con EPI-ES avanzada, y aunque presenta retos significativos, los avances recientes en el manejo pre y postoperatorio están mejorando los resultados para estos pacientes. Se necesita más investigación para optimizar los resultados y expandir las indicaciones para el trasplante en este grupo único de pacientes ⁶¹.

1.2.2. Historia del trasplante pulmonar por esclerodermia

Históricamente, la esclerodermia se consideraba una contraindicación relativa para el trasplante de pulmón debido a la naturaleza multisistémica de la enfermedad y preocupaciones sobre un aumento en las complicaciones. Después de que el tratamiento del paciente esté bajo control y haya pasado por una evaluación completa para un trasplante, decidir cuándo y qué tipo de trasplante hacer se vuelve muy importante. En general, casi cualquier paciente puede someterse a un trasplante de pulmón desde el punto de vista de la cirugía. Sin embargo, hay que tener especial cuidado con pacientes que ya hayan tenido cirugías torácicas anteriores, con criterios de necesidad de máquina de circulación extracorpórea intraoperatorio, y con pacientes mayores. Los trasplantes de pulmón con cirugías previas o retrasplante son técnicamente más difíciles y pueden aumentar el riesgo de sangrado, daño nervioso (paresia diafragmática), problemas renales y complicaciones respiratorias ⁶².

En el contexto de enfermedades del tejido conectivo, como la ES, el proceso de evaluación para un trasplante de pulmón se inicia usualmente cuando la enfermedad avanza a pesar de haber aplicado todas las opciones de tratamiento disponibles. Dada la complejidad y extensión sistémica de la ES, es preferible realizar remisiones tempranas para una valoración y manejo interdisciplinarios. Recientemente se han revisado las directrices para el trasplante pulmonar⁶³, pero aún es ambiguo cómo adaptar las normas aplicadas a condiciones como la fibrosis pulmonar idiopática o la HAP idiopática para pacientes con ES, considerando que el curso de la enfermedad es distinto ⁵³.

De acuerdo con datos de registros internacionales, el trasplante de pulmón por ES es infrecuente, con 228 y 176 pacientes trasplantados por EPI-ES y HAP-ES respectivamente, lo que representa menos del 1% del total de trasplantes ⁶⁴. Existe una escasez de información sobre los pacientes con ES que son rechazados para trasplante y

las razones de estas decisiones. No obstante, estudios realizados en centros específicos sugieren que los trasplantes de pulmón en pacientes con ES pueden llevarse a cabo con seguridad, y los resultados son comparables a los de otros pacientes con enfermedades pulmonares avanzadas ⁶⁰.

1.2.3 Contraindicaciones clínicas de trasplante por esclerodermia

El cuadro 5 se enfoca en manifestaciones por órganos y recalca una columna de "Posibles contraindicaciones para trasplante pulmonar", que enumera las condiciones que podrían hacer que un paciente no sea candidato para un trasplante de pulmón.

Contraindicaciones potenciales para el trasplante pulmonar	
Sistema de órganos	Contraindicación en el caso de trasplante
Gastrointestinal (GI)	• Broncoaspiración persistente a pesar de la terapia • Gastroparesia grave (vaciado gástrico >35%) • Reflujo sintomático a pesar de múltiples terapias y no quirúrgico. • Esófago de Barret de alto grado • Disfunción esofágica (acalasia) • GAVE
Cardíaco	• Disfunción irreversible del corazón derecho • Enfermedad de las arterias coronarias que requiere derivación • Función VI deprimida • Miocarditis activa
Renal	• Tasa de filtración glomerular estimada ≤ 40 • Enfermedad cutánea de progresión rápida renal.
Vascular periférico	• Manejo expectante (evitar el uso de vasopresores, catéteres de arteria radial, temperaturas frías)
Piel	• No es una contraindicación absoluta. • Manejo expectante (monitoreo cercano para el desarrollo de úlceras en la piel, tratamiento agresivo para posibles infecciones)
Neuromuscular	• Miositis a pesar de la inmunosupresión • Compromiso activo del diafragma

Cuadro 5. Contraindicaciones para el trasplante pulmonar. Modificada a partir Jablonski et al. (2018)⁵³.

1.2.4. Selección de donante y receptor

Las recomendaciones para la evaluación de pacientes con enfermedad pulmonar que están considerando un trasplante de pulmón se resumen en el cuadro 6. En el caso específico de la esclerodermia, es crucial considerar cuidadosamente tanto la selección del donante como del receptor para garantizar el éxito del trasplante y minimizar los riesgos

asociados. En primer lugar, al seleccionar un donante para un paciente con esclerodermia, es fundamental evaluar la presencia de hipersensibilidad inmunológica y la función pulmonar del donante. Se debe tener en cuenta la edad, el estado de salud general y la historia de enfermedades pulmonares del donante para garantizar una buena calidad y funcionalidad del órgano trasplantado. Además, se debe considerar la presencia de posibles comorbilidades en el donante que puedan afectar la recuperación del receptor ⁵³.

Por otro lado, al evaluar al receptor con esclerodermia, es esencial realizar una evaluación exhaustiva de la gravedad de la enfermedad pulmonar y de la afectación de otros órganos, como el corazón y los riñones. Se deben tener en cuenta factores como la edad, el estado de salud general, la función pulmonar y la presencia de complicaciones relacionadas con la esclerodermia, como la HAP y la enfermedad del esófago, para determinar la idoneidad del paciente para el trasplante. Además, se debe evaluar la capacidad del paciente para cumplir con el régimen de medicación inmunosupresora y el seguimiento médico postoperatorio requerido después del trasplante ⁶².

El proceso de evaluación para el trasplante pulmonar en pacientes con esclerodermia debe ser integral y multidisciplinario, involucrando a un equipo médico especializado en trasplante pulmonar, reumatología y otras especialidades relevantes. La selección cuidadosa del donante y del receptor es crucial para garantizar los mejores resultados posibles y mejorar la calidad de vida de los pacientes con esclerodermia ¹⁴.

Recomendaciones para el momento de la evaluación para un trasplante de pulmón	
• Candidatos a enfermedades pulmonares intersticiales ○ Evidencia histopatológica o radiográfica de UIP o NSIP, independientemente de la función pulmonar ○ Función pulmonar anormal definida por FVC < 80% predicho o DLCO < 40% predicho ○ Disnea o limitación funcional debido a enfermedad pulmonar ○ Cualquier necesidad de oxígeno, incluido el esfuerzo limitado ○ Incapacidad para mejorar la disnea, la necesidad de oxígeno suplementario o la función pulmonar después de un ensayo clínicamente indicado de terapia médica para la EPI inflamatoria	
	• Recomendaciones para el momento de la inscripción para un trasplante de pulmón ○ Disminución de la FVC $\geq 10\%$ durante un período de 6 meses ○ Disminución de la DLCO $\geq 15\%$ durante un período de 6 meses

○ Desaturación a < 88% o distancia < 250 m durante la prueba de caminata de 6 minutos o disminución de > 50 m en la distancia de la prueba de caminata de 6 minutos durante un período de 6 meses ○ Evidencia de HAP en el cateterismo cardíaco derecho o ecocardiograma ○ Hospitalización por empeoramiento del estado pulmonar, neumotórax o exacerbación aguda de la EPI.
DLCO, capacidad de difusión de monóxido de carbono; FVC, capacidad vital forzada; EPI, enfermedad pulmonar intersticial; NSIP, neumonía intersticial no específica; UIP, neumonía intersticial usual

Cuadro 6. Recomendaciones para el momento de la evaluación y la inscripción para un trasplante de pulmón. Modificado de Jablonski et al. (2018)⁵⁵.

1.2.5. Preparación del paciente con esclerodermia pre-trasplante

Las pautas actuales de la Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón sobre la selección de candidatos para trasplante pulmonar en enfermedades del tejido conectivo sugieren que, si no hay contraindicaciones extrapulmonares para el trasplante, es razonable usar pautas similares a las propuestas para la EPI idiopática ⁶⁰.

Los criterios de referencia y selección para el trasplante en pacientes con esclerodermia incluyen una serie de evaluaciones específicas para determinar la viabilidad del trasplante. Estas evaluaciones son cruciales debido a los desafíos únicos que presentan los pacientes con esclerodermia, como problemas significativos de motilidad esofágica y malabsorción, que pueden influir en su capacidad para manejar los medicamentos inmunosupresores post-trasplante y aumentar el riesgo de infecciones ¹⁴.

Para manejar estos pacientes, se requiere un enfoque coordinado que incluya especialistas como neumólogos, reumatólogos, gastroenterólogos y trasplante, entre otros. Es vital detectar y manejar tempranamente problemas gastrointestinales, así como estabilizar cualquier enfermedad pulmonar intercurrente antes del trasplante. Además, se destaca la importancia de la rehabilitación pre y postoperatoria, así como el apoyo nutricional, para mejorar los resultados del trasplante ⁶⁵.

La preparación preoperatoria para un trasplante pulmonar en pacientes con esclerodermia demanda una evaluación minuciosa y un manejo especializado debido a la naturaleza sistémica de esta enfermedad. Antes de proceder con el trasplante, es esencial llevar a cabo una evaluación exhaustiva para detectar posibles contraindicaciones

extrapulmonares que puedan complicar el procedimiento o el período postoperatorio ⁵⁷. Este proceso implica:

- Evaluación de la Función Pulmonar: Se emplean pruebas para determinar el grado de afectación pulmonar y la capacidad funcional residual del paciente.
- Tomografía Computarizada de Alta Resolución: Esencial para visualizar la morfología pulmonar y detectar patrones de enfermedad intersticial.
- Evaluación de Comorbilidades: Se deben considerar otras condiciones médicas que puedan afectar la viabilidad del trasplante.

La valoración pre-trasplante evaluará los riesgos asociados con el trasplante, incluyendo ⁵⁷:

- Progresión de la Enfermedad: Es crucial evaluar la progresión de la EPI para determinar el momento óptimo para el trasplante.
- Selección del Candidato: Basada en la gravedad de la EPI y el perfil de riesgo del paciente.

El tratamiento de la esclerodermia puede incluir el uso de inmunosupresores como la ciclofosfamida y el micofenolato, que pueden ser necesarios para controlar la actividad de la enfermedad antes del trasplante. Además, se consideran terapias biológicas y anti fibróticas para estabilizar o mejorar la función pulmonar ⁶¹.

Existen consideraciones especiales para el trasplante pulmonar en pacientes con esclerodermia:

- Tratamiento Anti fibrótico: Medicamentos como el nintedanib pueden ayudar a reducir la tasa de declive de la función pulmonar en pacientes con EPI asociada a esclerodermia, lo que podría mejorar las condiciones del paciente antes del trasplante.
- Manejo de la HAP: Debe ser evaluada y tratada adecuadamente, ya que la HAP asociada a la esclerodermia puede afectar los resultados del trasplante⁶¹.

1.2.5.1. Rehabilitación cardiorrespiratoria

Una vez identificado como candidato para trasplante, el paciente debe ser cuidadosamente monitoreado y preparado para el procedimiento, incluyendo la optimización de su estado nutricional y físico. La rehabilitación pulmonar puede ser necesaria para mejorar la capacidad funcional y la calidad de vida pretrasplante. Este enfoque integral asegura que los pacientes con esclerodermia sean evaluados y manejados de manera óptima antes de un trasplante pulmonar, maximizando las posibilidades de un resultado exitoso⁶⁶.

El trabajo de Tonguino y Wilches, se enfoca en una revisión sistemática examina la importancia de la rehabilitación pulmonar (RP) para mejorar las condiciones físicas y aliviar los síntomas en pacientes con enfermedades pulmonares crónicas que están considerados para un trasplante pulmonar. Aunque no se encontraron ensayos clínicos controlados en la revisión sistemática realizada en este estudio, se incluyeron cuatro estudios de cohorte que abordaron diversos aspectos como la supervivencia pre-trasplante, la calidad de vida relacionada con la supervivencia post-trasplante y la tolerancia al ejercicio ⁶⁷.

Aunque la heterogeneidad clínica y metodológica de los estudios revisados impidió realizar un metaanálisis, se resalta la importancia de la inclusión de la RP como un componente crítico en el tratamiento pre-trasplante. Esta inclusión se justifica por su capacidad para mejorar la tolerancia al ejercicio y, posiblemente, prolongar la supervivencia de los pacientes. A pesar de los resultados prometedores, se hace hincapié en la necesidad de más investigaciones rigurosas que puedan proporcionar datos más sólidos y comparables ⁶⁷.

Aunque el artículo no se centra directamente en la medición del nivel de estrés, se sugiere implícitamente que la mejora en la tolerancia al ejercicio y la calidad de vida podría influir positivamente en la reducción del estrés de los pacientes. Dado que el estrés puede tener un impacto significativo en la salud y el bienestar de los pacientes con enfermedades pulmonares crónicas, estas medidas son de vital importancia. Se resalta la importancia de integrar programas de rehabilitación pulmonar estructurados y adaptados individualmente para los candidatos a trasplante pulmonar, con el objetivo de optimizar su preparación física y psicológica para el procedimiento. Además, sugiere que los

proveedores de salud consideren la rehabilitación pulmonar no solo como una intervención terapéutica, sino también como una preparación esencial que puede mejorar los resultados post-trasplante y la calidad de vida de los pacientes ⁶⁷.

1.2.5.2 Preparación nutricional

La preparación nutricional de los pacientes con esclerodermia que se enfrentan a un trasplante de pulmón es un proceso crucial que abarca varios aspectos fundamentales para asegurar su óptima condición física y nutricional antes y después del procedimiento. En primer lugar, se lleva a cabo una evaluación nutricional exhaustiva para detectar posibles signos de desnutrición o deterioro nutricional. Dada la afectación gastrointestinal asociada con la esclerodermia, es vital identificar cualquier dificultad en la ingesta de nutrientes, ya que esto puede comprometer la preparación del paciente para el trasplante. En casos de desnutrición significativa, se considera la colocación de una sonda de alimentación percutánea (PEG) para mejorar el estado nutricional previo al procedimiento ⁶⁵.

Además, se diseña una dieta individualizada que tenga en cuenta las necesidades específicas del paciente, así como posibles restricciones o dificultades de absorción debido a la enfermedad. Durante la estancia hospitalaria, se realiza un seguimiento nutricional estrecho para ajustar la alimentación según la evolución del paciente. Una vez dado de alta, se instruye al paciente en medidas de autocuidado nutricional y en la importancia de mantener la adherencia al tratamiento dietético para preservar un adecuado estado nutricional a largo plazo. Esto incluye educación sobre selección de alimentos, técnicas de preparación y consumo adecuado de nutrientes para mantener una buena salud general ⁶⁵.

En resumen, la preparación nutricional de los pacientes con esclerodermia que se someterán a un trasplante de pulmón es un proceso integral que aborda tanto la evaluación inicial como la atención continua durante y después del procedimiento, con el objetivo de optimizar los resultados y mejorar la calidad de vida del paciente a largo plazo ⁶⁵.

1.2.6 Supervivencia de trasplante de pulmón por esclerodermia

El trasplante de pulmón bilateral en pacientes con esclerodermia relacionada con enfermedad pulmonar representa un importante desafío y un área de interés en el campo de la medicina. Históricamente, los pacientes con esclerodermia han sido considerados candidatos de alto riesgo para el trasplante debido a complicaciones extrapulmonares potenciales, lo que ha llevado a muchos centros de trasplante a excluirlos de manera precautoria ⁶⁸.

Un estudio retrospectivo de cohorte realizado en el Houston Methodist Hospital examinó la supervivencia a largo plazo de pacientes con esclerodermia sometidos a trasplante de pulmón bilateral entre 2006 y 2014, comparándolos con pacientes que recibieron trasplantes por enfermedades restrictivas del grupo D no relacionadas con esclerodermia. Los resultados de este estudio sugieren que la supervivencia a 1 y 5 años en pacientes con esclerodermia es similar a la de pacientes con otras enfermedades pulmonares restrictivas. La tasa de supervivencia a 1 año fue del 73.1% para los pacientes con esclerodermia y del 80.0% para los pacientes sin esclerodermia, mientras que la supervivencia a 5 años fue del 65.4% y 66.5%, respectivamente ⁶⁸.

Estos hallazgos indican que el trasplante de pulmón es una opción razonable para un grupo seleccionado cuidadosamente de pacientes con esclerodermia, contrarrestando la noción previa de que estos pacientes tenían peores resultados post-trasplante. Sin embargo, la selección de candidatos debe ser meticulosa, considerando factores como la funcionalidad del esófago y otros posibles problemas de salud. El manejo postoperatorio debe ser asimismo riguroso, especialmente para manejar complicaciones relacionadas con la dismotilidad esofágica y la enfermedad de reflujo gastroesofágico, las cuales son comunes en estos pacientes y pueden afectar adversamente el injerto pulmonar ⁶⁹.

En el trabajo de Khan y colaboradores del 2013, se proporciona una revisión exhaustiva sobre la supervivencia tras el trasplante de pulmón en pacientes con ES, enfocándose tanto en la HAP-ES como en la EPI relacionada con la ES ⁷⁰. Los autores hacen referencia a que la supervivencia post-trasplante en pacientes con ES varía ampliamente, con tasas de supervivencia que van del 69% al 91% a los 30 días, del 69% al 85% a los 6 meses,

del 59% al 93% al año, del 49% al 80% a los dos años, y del 46% al 79% a los tres años después del trasplante ⁷¹.

Finalmente, las principales causas de muerte incluyen el fallo del injerto, infecciones, eventos cardíacos, accidente cerebrovascular hemorrágico, insuficiencia respiratoria, malignidad, HAP, complicaciones del síndrome de bronquiolitis obliterante, complicaciones anestésicas y crisis renal esclerodérmica ⁷².

1.3. FACTORES PRONÓSTICOS EN TRASPLANTE PULMONAR POR ESCLERODERMIA

En el área del trasplante pulmonar, los pacientes con esclerodermia enfrentan una batalla cuyos frentes son tan variados como desafiantes. La identificación de los factores pronósticos para estos individuos es crucial, puesto que sus tasas de supervivencia y recuperación pueden equipararse a las de otras formas de EPI, siempre que la selección de pacientes y su manejo posterior sean ejecutados con meticulosidad y precisión ⁶⁸.

Dentro del espectro de factores pronósticos en el trasplante pulmonar para pacientes con esclerodermia, la gravedad y presentación de la enfermedad reclaman atención prioritaria. La manifestación sistémica de la esclerodermia, con especial influencia en los pulmones y el corazón, se asocia con un curso clínico más comprometido y, por tanto, con resultados post-trasplante menos favorables. El nivel de fibrosis pulmonar y la concomitante HAP son indicativos de la severidad y complejidad que estos pacientes presentan al enfrentarse a un trasplante ⁶⁸.

El trasplante pulmonar en pacientes con esclerodermia constituye una compleja intersección de múltiples factores pronósticos que determinan no solo la viabilidad del procedimiento, sino también las expectativas de supervivencia a largo plazo. Dada la naturaleza multifacética de la esclerodermia, que implica desde severas afectaciones pulmonares hasta complicaciones sistémicas, los clínicos deben evaluar cuidadosamente una gama amplia de variables antes de proceder con la intervención quirúrgica ⁷³. Entre estas se incluye:

- Gravedad de la Enfermedad Pulmonar: La severidad y extensión de la enfermedad pulmonar asociada a la esclerodermia son determinantes críticos del pronóstico post-trasplante. La disfunción esofágica y la gastroparesia, comunes en estos pacientes, se asocian con peores resultados postoperatorios, complicando significativamente la gestión del reflujo y el riesgo de aspiración ⁷⁴. El tipo y la extensión de la afectación pulmonar no son menos críticos. La presencia y severidad de la capacidad vital forzada delinean una enfermedad pulmonar restrictiva, mientras que la HAP introduce un factor complicador en la vasculatura

pulmonar, ambos de gran importancia para anticipar los resultados del trasplante y la recuperación subsiguiente ⁷⁵.

- El tipo de ES: Los pacientes con ES cutánea difusa a menudo experimentan una afectación más grave de órganos internos, una variable que indudablemente afecta tanto la recuperación postoperatoria como la supervivencia general. No menos importante son las manifestaciones extrapulmonares de la ES. La disfunción renal y las complicaciones gastrointestinales pueden representar una barrera considerable para la efectividad del trasplante, con la dismotilidad gastrointestinal avanzada y el estado nutricional comprometido presentando desafíos notables ⁶⁰.
- Estado General de Salud: La condición global de salud del paciente, que incluye la evaluación de comorbilidades y la capacidad general para tolerar tanto el procedimiento quirúrgico como el régimen inmunosupresor posterior, es fundamental. Estos aspectos son cruciales para anticipar tanto la respuesta al trasplante como la recuperación a largo plazo ⁷⁴. Por otra parte, el estado nutricional y físico desempeña un rol ineludible en la cartografía pronóstica. Un índice de masa corporal (IMC) elevado, especialmente superior a 35 kg/m², emerge como un marcador de supervivencia post-trasplante menguada, reflejando los desafíos adicionales que suponen las comorbilidades concurrentes y la gestión de la farmacoterapia ⁷⁵.
- Función Pulmonar Previa al Trasplante: Indicadores funcionales como la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO) y la capacidad vital forzada (FVC) ofrecen insights valiosos sobre el estado pulmonar del paciente antes del trasplante, influyendo directamente en las decisiones clínicas y el pronóstico ⁷⁶. Entre los factores pronósticos determinantes en el trasplante pulmonar para pacientes con ES, se encuentra la presencia de HAP. Este estado patológico se revela como un influjo negativo sobre las tasas de supervivencia post-trasplante, debido a las marcadas alteraciones vasculares y las complejidades cardíacas asociadas, lo que subraya la necesidad de un enfoque terapéutico diferenciado ⁶⁰.

- **Respuesta a la Terapia Médica Previa:** La efectividad de los tratamientos previos para la esclerodermia y sus manifestaciones pulmonares proporciona pistas sobre cómo podría responder el paciente al trasplante. Una buena respuesta a la terapia médica pre-trasplante puede augurar un mejor pronóstico ⁷⁶. Los enfoques de tratamiento y manejo preoperatorio son determinantes en la orquestación de un postoperatorio exitoso. Un manejo efectivo de la esclerodermia y sus manifestaciones, particularmente la HAP, es fundamental para moldear un pronóstico favorable. El empleo acertado de inmunosupresores y otros fármacos para estabilizar al paciente previo a la cirugía es esencial ⁶⁸.
- **Elección y Momento del Trasplante:** La decisión entre un trasplante pulmonar único o doble, la posibilidad de ECMO (Oxigenación por Membrana Extracorpórea) puente a trasplante y la determinación del momento óptimo para realizar el trasplante son críticos. Estas decisiones deben considerar la progresión de la enfermedad y el estado general del paciente para optimizar las tasas de éxito. Aunado a esto, los riesgos asociados a complicaciones post-trasplante y por lo tanto con el fallo del injerto, infecciones, eventos cardíacos y otros desafíos quirúrgicos son prevalentes y afectan directamente la supervivencia. La capacidad para manejar estas complicaciones eficazmente es esencial para la recuperación del paciente y la mejora de la supervivencia a largo plazo ⁷⁰.
- **Edad del Paciente:** Aunque el trasplante pulmonar no tiene una limitación de edad estricta, la edad avanzada del paciente se asocia frecuentemente con un aumento en el riesgo de complicaciones peri y postoperatorias, lo que puede alterar el pronóstico general ⁷³. Los pacientes de edad avanzada o aquellos con comorbilidades significativas, como la hipertensión y la diabetes, pueden experimentar complicaciones post-trasplante incrementadas, factores que son esenciales en la ponderación del riesgo durante la selección de candidatos ⁶⁰.
- **Comorbilidades:** La presencia de otras condiciones médicas puede complicar el manejo del paciente y afectar adversamente los resultados del trasplante. Estas comorbilidades necesitan ser gestionadas con un enfoque integrado para optimizar los resultados ⁷³.

- **Dismotilidad Esofágica:** Una amplia mayoría de pacientes con esclerodermia experimenta disfunción esofágica debido a la fibrosis del tracto gastrointestinal superior, una condición que incrementa el riesgo de complicaciones significativas como la aspiración postoperatoria y sus consecuencias, incluyendo neumonitis, neumonía y el síndrome de bronquiolitis obliterante, una forma de rechazo crónico del injerto ⁷⁷.
- **Crisis Renal:** La crisis renal esclerodérmica, un evento súbito de fallo renal, aunque menos común, es de alta gravedad y repercute en la gestión perioperatoria. La administración de terapias inmunosupresoras debe ser considerada con cautela para evitar exacerbar la afectación renal ⁷⁷.
- **Marcadores genéticos:** Entre los factores pronósticos críticos en el trasplante de pulmón para pacientes con HAP-ES, destacan los marcadores genéticos como HLA-DRw52 y HLA-DRw6. Estos marcadores se han asociado con una supervivencia considerablemente disminuida, posiblemente debido a su influencia en la respuesta inmunológica del organismo y su impacto en la evolución posquirúrgica ⁷⁸.
- **Los parámetros hemodinámicos:** juegan un papel preponderante. Una presión sistólica arterial pulmonar inicial superior a 60 mmHg presagia un pronóstico desalentador, reflejando una enfermedad en estadios avanzados y un potencialmente acelerado deterioro clínico. La presión auricular derecha media, evaluada a través de cateterismo cardíaco, también se presenta como un indicador pronóstico significativo, evidenciando disfunción del ventrículo derecho y sirviendo como un criterio decisivo en la determinación de la idoneidad para el trasplante ⁷⁹.
- **Sexo del paciente:** Curiosamente, estudios han mostrado diferencias en los resultados post-trasplante entre hombres y mujeres, con los hombres experimentando una mayor mortalidad. Este hallazgo subraya la necesidad de estrategias de manejo posiblemente diferenciadas según el género ⁸⁰. El sexo del

paciente es otro vector significativo. Las mujeres con ES enfrentan tasas de supervivencia post-trasplante menos alentadoras que sus contrapartes masculinas, lo que posiblemente se deba a diferencias en la expresión de la enfermedad o a enfermedades vasculares prevalentes en el sexo femenino. Este fenómeno subraya la necesidad de un examen más profundo de las particularidades de género en la respuesta al tratamiento ⁶⁰.

- Tiempo en lista de espera: El periodo que el paciente pasa esperando un trasplante es también un factor crítico. Un tiempo prolongado en lista de espera puede empeorar la condición pulmonar del paciente y complicar el trasplante ⁸⁰. Una evaluación prequirúrgica detallada y un manejo postquirúrgico que considere las implicaciones multisistémicas de la enfermedad son imperativos. El seguimiento meticuloso de la posible rechazo del órgano, el manejo minucioso de la terapia inmunosupresora y las estrategias para manejar complicaciones asociadas con la esclerodermia más allá de los pulmones, son esenciales para maximizar las posibilidades de supervivencia y mejorar la calidad de vida de estos pacientes en el ámbito del trasplante pulmonar ⁶⁸.

Es importante considerar la duración de la enfermedad, ya que un intervalo corto entre el comienzo de la ES y el diagnóstico de HAP sugiere una progresión acelerada, lo cual es un predictor adverso para la supervivencia post-trasplante. Estos hallazgos enfatizan la importancia del cribado temprano y la referencia oportuna para trasplante, con el objetivo de intervenir antes de la manifestación de daño orgánico irreversible ⁷⁹. Las consideraciones para el manejo clínico no se detienen allí. La inclusión de evaluaciones genéticas y estudios hemodinámicos detallados son esenciales para refinar las decisiones respecto al momento óptimo del trasplante y para diseñar estrategias de cuidado postoperatorio que sean más efectivas y personalizadas ⁷⁹.

Mirando hacia el futuro, se reconoce la necesidad de superar los desafíos planteados por la variabilidad en la calidad metodológica de los estudios actuales. La investigación prospectiva debe esforzarse en adoptar normativas metodológicas rigurosas para consolidar una base de datos confiable que respalde las decisiones clínicas. Adicionalmente, con los avances terapéuticos en el tratamiento de la ES y la HAP, se debe reevaluar cómo estas nuevas intervenciones pueden influir en los factores

pronósticos establecidos, para así entender de mejor manera cómo estas terapias modifican tanto la progresión de la enfermedad como los parámetros hemodinámicos involucrados ⁸¹.

Las manifestaciones extrapulmonares de la esclerodermia amplían el campo de influencia de esta enfermedad, extendiéndose a órganos que, aunque distantes del pulmón, juegan un papel en el éxito del trasplante. La crisis renal esclerodérmica, las afectaciones gastrointestinales severas y los problemas musculoesqueléticos son algunas de las complicaciones que pueden impactar negativamente en el panorama postoperatorio. En particular, la dismotilidad esofágica y sus consiguientes riesgos de aspiración post-trasplante, encarnan un desafío adicional ⁶⁸.

El trasplante pulmonar se erige como un horizonte terapéutico esencial en la gestión de la ES, especialmente cuando los pacientes se enfrentan a complicaciones pulmonares severas, tales como la HAP. Este enfoque de tratamiento exige una evaluación exhaustiva de los factores pronósticos que pueden influir en la supervivencia posoperatoria, optimizando así los resultados clínicos, la temporización de la intervención quirúrgica y la asignación efectiva de recursos sanitarios ⁸¹.

2. JUSTIFICACIÓN

La esclerodermia es una enfermedad autoinmune que presenta alteraciones a diferentes niveles y dentro de sus manifestaciones clínicas más graves se encuentra la afectación pulmonar, particularmente la EPI y la HAP, las cuales constituyen las principales causas de morbilidad y mortalidad en estos pacientes⁸². En estadios avanzados de enfermedad pulmonar, el trasplante pulmonar representa una opción terapéutica para mejorar la supervivencia y calidad de vida. Sin embargo, esta alternativa continúa siendo controvertida en el contexto de la esclerodermia, debido a los riesgos asociados con la enfermedad sistémica, especialmente la afectación gastrointestinal y la inmunosupresión prolongada⁸³.

Pese a los avances en el manejo quirúrgico y postoperatorio, la morbilidad y mortalidad en pacientes con esclerodermia trasplantados continúa siendo una preocupación significativa. Si bien los criterios de selección de candidatos han mejorado, la variabilidad en los resultados clínicos sugiere que existen factores pronósticos aún no suficientemente comprendidos. Por ejemplo, la presencia de reflujo gastroesofágico severo, la motilidad esofágica alterada, la fragilidad nutricional y la afectación multiorgánica podrían influir en el desenlace postrasplante. Identificar y analizar estos factores no solo permitiría mejorar la selección de pacientes, sino también optimizar las estrategias de manejo pre y postoperatorio, contribuyendo así a mejores resultados clínicos⁸⁴.

La literatura disponible sobre trasplante pulmonar en pacientes con esclerodermia es escasa y heterogénea. A pesar de las recomendaciones actuales de la ISHLT en el consenso del 2021, aún es pequeño el porcentaje de pacientes que se trasplantan por esclerodermia. La mayoría de la bibliografía se centra en estudios de cohortes retrospectivos con pocos casos. Aun cuando las conclusiones de estos estudios son: una supervivencia similar y ausencia de disfunción crónica del injerto comparado con pacientes con fibrosis pulmonar, sigue generando dudas en diversos grupos de trasplante^{60,85}.

Dado el incremento en la incidencia y el reconocimiento de la afectación pulmonar como causa de mortalidad en la esclerodermia, se hace imprescindible contar con estudios rigurosos que orienten la práctica clínica^{82,86}. Además, dada la rareza de la enfermedad y las altas tasas de morbilidad y mortalidad asociadas, la esclerodermia continúa siendo una prioridad en el ámbito de la investigación de enfermedades raras. Los esfuerzos para mejorar la comprensión y el manejo de la enfermedad deben mantenerse, con un fuerte enfoque en mejorar la calidad de vida de quienes están afectados¹³. En este contexto, la

presente tesis busca contribuir mediante la identificación de variables clínicas y funcionales asociadas con morbilidad en este entorno. Este conocimiento permitiría establecer modelos pronósticos útiles, definir subgrupos de riesgo y, eventualmente, mejorar las tasas de éxito del trasplante pulmonar en pacientes con esclerodermia.

En suma, realizar una tesis sobre los factores pronósticos de morbilidad en el trasplante pulmonar por esclerodermia no solo es pertinente, sino también urgente desde el punto de vista clínico, científico y ético. Esta investigación se alinea con los objetivos de la medicina personalizada, promueve una atención más segura y efectiva para un grupo de pacientes complejos y contribuye al avance del conocimiento en un área aún poco explorada⁸⁷.

3.HIPOTESIS

Hipótesis:

Confirmar que la supervivencia de pacientes trasplantados por esclerodermia es comparable con la fibrosis pulmonar.

4. OBJETIVOS

Los objetivos del presente estudio fueron los siguientes:

Objetivo principal:

1. Evaluar los factores pronósticos y la supervivencia en pacientes con esclerodermia sometidos a trasplante de pulmón.

Objetivos secundarios:

1. Evaluar el impacto que tiene la hipertensión pulmonar sobre la mortalidad en estos pacientes.
2. Identificar las complicaciones extrapulmonares que incrementan la estancia hospitalaria en pacientes con esclerodermia.
3. Evaluar la mejoría funcional que tienen los pacientes tras el trasplante de pulmón (gammagrafía y FVC, VEF1, VEF1/FVC pre y postrasplante).
4. Determinar la importancia de la afectación dérmica de la esclerodermia en las dehiscencias de heridas que presentan.

5. PACIENTES Y MÉTODO

5.1 PACIENTES

Entre enero de 2009 y diciembre de 2023 se realizaron 1.175 trasplantes en el Hospital Universitario Vall d'Hebron. De ellos, 48 correspondieron a pacientes con diagnóstico de esclerodermia; sin embargo, únicamente 30 cumplían con los criterios de inclusión y exclusión establecidos. Por este motivo, solo estos pacientes fueron analizados junto con su respectivo grupo control.

5.1.1. Criterios de inclusión

Se incluyen en el estudio todos los pacientes mayores de edad presentados en el comité multidisciplinar de trasplante pulmonar del Hospital Vall d'hebrón, en quienes se decide por criterio clínico, realizar trasplante de pulmón por esclerodermia. Se realiza un grupo control pareado (1:1) donde cada control tiene un diagnóstico de fibrosis pulmonar y las mismas características demográficas, LAS y variables prequirúrgicas pre-trasplante.

5.1.2. Criterios de exclusión

Se excluirán del análisis global los siguientes pacientes: esclerodermias no puras, retrasplantes, trasplante infantil, y trasplante por COVID-19. Se excluyeron aquellos pacientes con diagnóstico de esclerodermia asociado a otra enfermedad autoinmune o concomitante con otra patología sistémica, con el fin de evitar sesgos y asegurar que los resultados reflejen únicamente las características de la esclerodermia en forma aislada. El motivo de la exclusión de retrasplante y trasplante infantil se debe a que este tipo de trasplantes difieren significativamente respecto al resto en cuanto a la supervivencia posterior. Y con respecto al trasplante por COVID-19, al ser tan reciente la indicación quirúrgica faltan estudios a largo plazo que describan su supervivencia.

5.2. MÉTODO

5.2.1. Diseño de estudio

Se realizó un estudio observacional retrospectivo y prospectivo, basado en la revisión de historias clínicas de pacientes sometidos a trasplante pulmonar en Hospital Universitario Vall d'Hebron durante el periodo de enero 2009 a diciembre 2023. Con el objetivo de controlar posibles variables de confusión, se empleó un diseño de casos y controles pareado 1:1. Para cada paciente trasplantado se seleccionó un sujeto control trasplantado por fibrosis pulmonar, emparejado por características demográficas y clínicas

prequirúrgicas relevantes, tales como edad, sexo, LAS y comorbilidades. El emparejamiento se realizó de forma individual, asegurando la mayor similitud posible entre los grupos comparados.

5.2.1. Cálculo de la muestra

El tamaño de la muestra estuvo determinado por la totalidad de los pacientes disponibles en el periodo de estudio, conformando un total de 60 casos (30 con diagnóstico de esclerodermia y 30 con fibrosis pulmonar idiopática). Con este número de sujetos y los 22 eventos de mortalidad registrados, la potencia estadística es adecuada únicamente para detectar diferencias de gran magnitud. En concreto, el análisis de supervivencia tiene capacidad para identificar un hazard ratio aproximado de 0,55 o inferior, mientras que en la comparación de proporciones de supervivencia entre grupos solo son detectables diferencias superiores a 30 puntos porcentuales. En el caso de variables continuas, con $n = 30$ por grupo, se pueden identificar diferencias mínimas de 7 a 10 unidades si la desviación estándar oscila entre 10 y 15. Finalmente, para los modelos multivariantes, el número de predictores incluidos se limitó a un máximo de dos, de acuerdo con la regla de 10 eventos por variable, lo que asegura la estabilidad de las estimaciones.

5.2.2. Intervención del estudio

Este estudio es un estudio observacional que inicia en enero del 2009 y se extiende de forma prospectiva hasta diciembre del 2023. Dado que se realiza dentro de la práctica clínica habitual, no existe una intervención sobre los sujetos de estudio, sólo se realizó una recogida de datos obtenidos en historia clínicas.

5.2.3. Variables del estudio

- Edad
- Sexo
- Grupo sanguíneo
- Tipo de trasplante (unilateral o bilateral)
- Hipertensión pulmonar (Si o no)
- PAP (presión de la arteria pulmonar)- mmHg
- Historia de tabaco (Si o no)
- Paquetes año.

- CMV (Citomegalovirus) preoperatorio
- Corticoides previos (Si o no)
- Dosis en MG de corticoides previos
- LAS
- IMC
- Walking test (metros)
- Pruebas funcionales (gammagrafía pre y post, VEF pre y post y VEF1/FVC pre y post)
- ECMO Pretrasplante (si o no)
- ECMO postrasplante (Si o no)
- Abordaje quirúrgico: Toracotomía o clamshell
- Tiempo de isquemia 1er pulmón (min)
- Tiempo de isquemia 2do pulmón (min)
- CEC intraoperatorio (circulación extracorpórea) y cuantos min.
- Salida en ECMO (si o no)
- Requirio IQ de revisión de hemostasia (Si o no)
- Politransfusión (>3CCHH)
- Días hospitalarios
- Días UCI
- Días intubación orotraqueal
- Disfunción primaria del injerto (primeras 24 horas) (Si o no)
- Rechazo agudo (Si o no)
- Tipo de rechazo agudo (humoral, celular, mixto)
- Tipo de rechazo celular (clasificación A1-A5)
- Rechazo crónico (Si o no)
- Infección de herida (Si o no)
- Microorganismos más frecuentes
- Día de retirada de grapas
- Dehiscencia de heridas (Si o no)
- Intervención por dehiscencia de herida (Si o no)
- Requirió VAC en herida (Si o no)
- Paresia frénica (Si o no)
- Gastroparesia (Si o no)
- Puntuación ACR/EULAR- grupo esclerodermia.

- Afectación dérmica (Si o no)
- Afectación renal (Si o no)
- Afectación cardíaca (Si o no)
- Afectación vascular (Si o no)
- Tipo de sutura bronquial (continua, puntos sueltos)
- Dehiscencia de sutura bronquial. (Si o no)
- Exitus o fecha de ultimo seguimiento

5.2.4. Recogida de datos

Todos los datos fueron recogidos en una hoja de cálculo (Excel® 2016, Microsoft Corporation, Redmond, WA), Todos los análisis han sido realizados con el programa estadístico “R” (R version 4.4.2 (2024-10-31 ucrt), Copyright (C) 2015 (The R Foundation for Statistical Computing).

5.2.5. Análisis estadístico

El procesamiento y análisis de los datos se realizó en varias etapas. En primer lugar, se aplicó un análisis descriptivo con el propósito de explorar las características generales de la muestra y detectar posibles inconsistencias en los registros. Las variables categóricas se resumieron mediante frecuencias absolutas y relativas (porcentajes), acompañadas del intervalo de confianza exacto al 95%. Para las variables continuas, se calcularon la media y desviación estándar —presentadas en formato mean (SD)—, el intervalo de confianza al 95% para la media, así como la mediana y el rango intercuartílico —expresado como median [IQR]—.

Posteriormente, se realizaron comparaciones bivariadas para evaluar la relación entre la variable de desenlace (mortalidad) y otras variables de interés. En el caso de variables cuantitativas, se aplicó la prueba no paramétrica de U de Mann-Whitney; para las variables categóricas, se utilizó la prueba chi-cuadrado, o la prueba exacta de Fisher cuando se observaron frecuencias esperadas menores a 5. Los contrastes estadísticos se consideraron significativos cuando el valor de p fue inferior a 0,05. Para aquellas asociaciones estadísticamente significativas, se elaboraron representaciones gráficas: diagramas de barras para variables categóricas y diagramas de caja (boxplots) para variables numéricas, con el fin de facilitar la visualización de las diferencias entre grupos.

En cuanto al análisis de supervivencia, se empleó el método de Kaplan-Meier para estimar la función de supervivencia global, incluyendo los intervalos de confianza al 95% y una tabla resumen con los valores estimados a 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96, 108, 120, 132 y 144 meses. Adicionalmente, se realizaron análisis de supervivencia estratificados por variables cualitativas relevantes, como HAP y diagnóstico de base (ES vs fibrosis pulmonar), estimando curvas Kaplan-Meier para cada categoría. Las curvas fueron comparadas mediante la prueba log-rank, y se elaboraron tablas que incluyen el número de casos, eventos observados y mediana de supervivencia en los puntos de seguimiento mencionados.

Finalmente, se ajustaron modelos de regresión de Cox univariantes para las variables HAP, enfermedad de base y presión de la arteria pulmonar (variable cuantitativa continua). Los resultados de estos modelos incluyeron la razón de riesgo (Hazard Ratio), su intervalo de confianza al 95%, el valor de p correspondiente y el índice de concordancia (C-index), indicador de la capacidad predictiva del modelo. Estos análisis permitieron explorar la asociación entre las variables clínicas y el tiempo hasta el evento, proporcionando una aproximación pronóstica complementaria a las comparaciones bivariadas.

6. RESULTADOS

6.1. ANÁLISIS EXPLORATORIO DE LA SERIE GLOBAL

Se incluyeron un total de 60 pacientes en el análisis. En una primera fase, se realizó un análisis descriptivo de la cohorte, lo cual permitió resumir las principales características clínicas y demográficas de los pacientes, así como identificar posibles inconsistencias en los datos.

Edad de los grupos

La edad media fue de 50 años (DE $\pm 9,6$) tanto en el grupo con esclerodermia como en el de fibrosis pulmonar, con una mediana de 51,5 años [RIC: 46–56] en ambos casos. En la muestra total (n = 60), la media también fue de 50 años (DE $\pm 9,5$) y la mediana de 51,5 años [RIC: 46–56]. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (p = 1,000) (Tabla 1).

	Esclerodermia	Fibrosis Pulmonar	Total (n = 60)	Valor p*
	50% (n = 30)	50% (n = 30)		
Edad				1,000
Media (DE)	50 (9.6)	50 (9.6)	50 (9.5)	
IC95%	[46.5; 53.6]	[46.5; 53.6]	[47.6; 52.5]	
Mediana [RIC]	51.5 [46, 56]	51.5 [46, 56]	51.5 [46, 56]	

DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartílico;

IC95%: intervalo de confianza al 95%;

*U de Mann–Whitney; significancia estadística < 0,05.

Tabla 1. Edad de los sujetos incluidos en la muestra.

Sexo

En la muestra total de 60 pacientes, el 70 % correspondió al sexo femenino (n = 42). Esta proporción se mantuvo igual al comparar los grupos por patología: tanto en los pacientes con esclerodermia como en aquellos con fibrosis pulmonar, el 70 % fueron mujeres (n = 21 en cada grupo). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en cuanto al sexo (p = 1,000) (Figura 1).

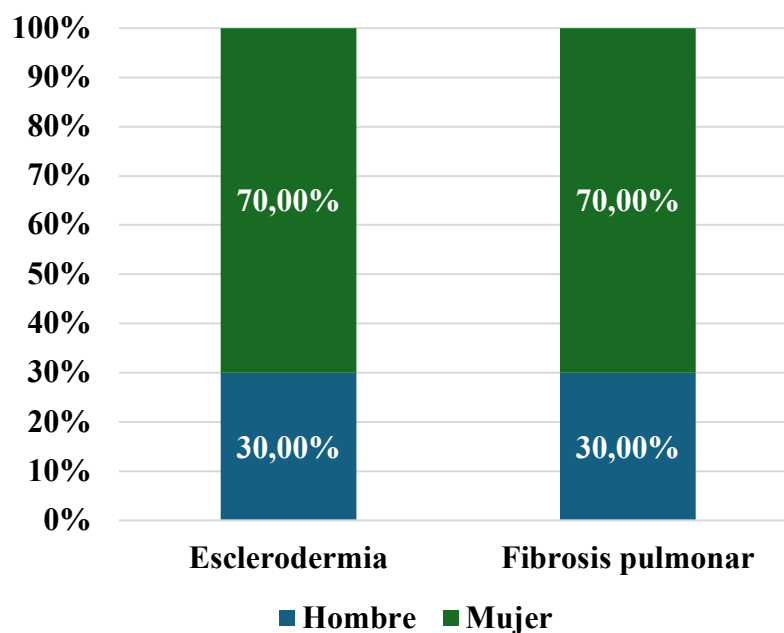


Figura 1. Distribución de la muestra según el sexo.

Grupos sanguíneos

En la comparación del grupo sanguíneo entre pacientes con esclerodermia y fibrosis pulmonar, el grupo A fue el más prevalente en el grupo con esclerodermia (60 %), mientras que, en el grupo con fibrosis pulmonar se distribuyó equitativamente con el grupo O (ambos 46,7 %). El grupo B estuvo presente en un 6,7 % de los pacientes en ambas condiciones. La frecuencia del grupo AB fue muy baja, observándose solo en un paciente con esclerodermia (3,3 %). En términos generales, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos diagnósticos ($p = 0,4413$) (Tabla 2).

	Esclerodermia	Fibrosis Pulmonar	Total (n = 60)	Valor p*
	(n = 30) n (%) [IC95%]	Si (n = 30) n (%) [IC95%]	n (%) [IC95%]	
Grupo sanguíneo				0.4413
O	9 (30%) [14.7; 49.4]	14 (46.7%) [28.3; 65.7]	23 (38.3%) [26.1; 51.8]	
A	18 (60%) [40.6; 77.3]	14 (46.7%) [28.3; 65.7]	32 (53.3%) [40; 66.3]	
B	2 (6.7%) [0.8; 22.1]	2 (6.7%) [0.8; 22.1]	4 (6.7%) [1.8; 16.2]	
AB	1 (3.3%) [0.1; 17.2]	0 (0%) [0; 11.6]	1 (1.7%) [0; 8.9]	

IC95%: intervalo de confianza al 95%, *Prueba exacta de Fisher; significancia estadística $< 0,05$,
Tabla 2. Grupo sanguíneo en pacientes sometidos a trasplante pulmonar.

Tabaquismo

En relación con el hábito tabáquico en pacientes sometidos a trasplante pulmonar, el 51,7 % de los pacientes con esclerodermia ($n = 15$) y el 46,7 % de aquellos con fibrosis pulmonar ($n = 14$) refirieron no haber fumado. En contraste, el 48,3 % de los pacientes con esclerodermia ($n = 14$) y el 53,3 % de los que presentaban fibrosis pulmonar ($n = 16$) reportaron consumo de tabaco. En el total de la muestra, el 50,8 % de los pacientes ($n = 30$) tenía antecedente de tabaquismo. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos comparados ($p = 0,898$) (Tabla 3).

	Esclerodermia	Fibrosis Pulmonar	Total ($n = 59$)	Valor p^*
	($n = 29$) n (%) [IC95%]	Si ($n = 30$) n (%) [IC95%]	n (%) [IC95%]	
Tabaco				0.898
No	15 (51.7%) [32.5; 70.6]	14 (46.7%) [28.3; 65.7]	29 (49.2%) [35.9; 62.5]	
Si	14 (48.3%) [29.4; 67.5]	16 (53.3%) [34.3; 71.7]	30 (50.8%) [37.5; 64.1]	

IC95%: intervalo de confianza al 95%.

*Chi-cuadrado de Pearson; significancia estadística $< 0,05$.

Tabla 3. Hábito tabáquico en pacientes sometidos a trasplante pulmonar.

Índice de Masa Corporal

La Tabla 4 muestra los valores del índice de masa corporal (IMC) en pacientes sometidos a trasplante pulmonar, distribuidos según diagnóstico de base: esclerodermia o fibrosis pulmonar. En el grupo con esclerodermia ($n = 30$), la media del IMC fue de 24,3 kg/m² (DE $\pm 4,3$). La mediana fue de 24,1 kg/m², con un RIC de 20,9 a 27,7. En el grupo con fibrosis pulmonar ($n = 30$), la media fue de 26,2 kg/m² (DE $\pm 5,1$), y mediana de 27,1 kg/m² [RIC: 22,8–30]. Al considerar el total de pacientes ($n = 60$), se obtuvo una media de 25,2 kg/m² (DE $\pm 4,8$), y una mediana de 25,8 kg/m² [RIC: 21,4–29]. Aunque se observó una tendencia a mayor IMC en pacientes con fibrosis pulmonar, la diferencia entre grupos no fue estadísticamente significativa ($p = 0,096$).

	Esclerodermia	Fibrosis Pulmonar	Total (n = 60)	Valor p*
	50% (n = 30)	50% (n = 30)		
IMC				0.096
Media (DE)	24.3 (4.3)	26.2 (5.1)	25.2 (4.8)	
IC95%	[22.7; 25.9]	[24.3; 28.1]	[24;26.5]	
Mediana [RIC]	24.1 [20.9, 27.7]	27.1 [22.8, 30]	25.8 [21.4,29]	

DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartílico.

IC95%: intervalo de confianza al 95%.

*U de Mann–Whitney; significancia estadística < 0,05.

Tabla 4. Índice de masa corporal en pacientes sometidos a trasplante pulmonar.

6.1.1. Análisis exploratorio previo al trasplante pulmonar

Tipo de trasplante pulmonar

En cuanto al tipo de trasplante pulmonar, el procedimiento bilateral fue el más frecuente en ambos grupos. En los pacientes con fibrosis pulmonar, todos recibieron trasplante bilateral (100 %), mientras que en el grupo con esclerodermia el 83,3 % también fue sometido a esta modalidad. El trasplante unilateral se realizó únicamente en 5 pacientes del grupo con esclerodermia (16,7 %), sin casos registrados en el grupo con fibrosis pulmonar. A nivel global, el 91,7 % de los pacientes recibió trasplante bilateral y el 8,3 % unilateral. La diferencia observada no alcanzó significancia estadística ($p = 0,052$), aunque se identificó una tendencia hacia el uso exclusivo de trasplante bilateral en fibrosis pulmonar (Tabla 5).

	Esclerodermia	Fibrosis Pulmonar	Total (n = 60)	Valor p*
	(n = 30)	Si (n = 30)		
	n (%) [IC95%]	n (%) [IC95%]	n (%) [IC95%]	
Tipo de trasplante				0.052
Unilateral	5 (16.7%) [5.6; 34.7]	0 (0%) [0; 11.6]	5 (8.3%) [2.8; 18.4]	
Bilateral	25 (83.3%) [65.3; 94.4]	30 (100%) [88.4; 100]	55 (91.7%) [81.6; 97.2]	

IC95%: intervalo de confianza al 95%.

*Prueba exacta de Fisher; significancia estadística < 0,05.

Tabla 5. Tipo de trasplante pulmonar en la muestra.

Hipertensión pulmonar

La Tabla 6 presenta la frecuencia de HAP en pacientes antes del trasplante. En el grupo con esclerodermia, el 60 % (18 pacientes) tenía diagnóstico de HAP, mientras que, en el grupo con fibrosis pulmonar, la proporción fue del 50 % (15 pacientes). En total, 33 de los 60 pacientes (55 %) presentaban esta condición. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p = 0,604$), lo que sugiere una distribución similar de HAP previa al trasplante entre los diagnósticos.

	Esclerodermia	Fibrosis Pulmonar	Total (n = 30) n (%)	Valor p*
	(n = 30) n (%) [IC95%]	Si (n = 30) n (%) [IC95%]		
Hipertensión pulmonar				0.604
No	12 (40%) [22.7; 59.4]	15 (50%) [31.3; 68.7]	27 (45%) [32.1; 58.4]	
Sí	18 (60%) [40.6; 77.3]	15 (50%) [31.3; 68.7]	33 (55%) [41.6; 67.9]	

IC95%: intervalo de confianza al 95%,

*Chi-cuadrado de Pearson; significancia estadística $< 0,05$,

Tabla 6. Hipertensión pulmonar antes del trasplante.

Presión de la arteria pulmonar

La Tabla 7 muestra los valores de presión de la arteria pulmonar (PAP) antes del trasplante en pacientes con esclerodermia y fibrosis pulmonar. Los pacientes con esclerodermia presentaron una media de PAP de 37,3 mmHg (DE $\pm 17,8$) y una mediana de 35 mmHg [RIC: 22,5–45]. En contraste, el grupo con fibrosis pulmonar mostró una media de 27,8 mmHg (DE $\pm 9,9$) y una mediana de 26,5 mmHg [RIC: 20–33,8]. En el análisis total (n = 60), la media fue de 32,5 mmHg (DE $\pm 15,1$) y la mediana de 28,5 mmHg [RIC: 21,8–43]. La diferencia entre ambos grupos fue estadísticamente significativa ($p = 0,033$), indicando mayor presión pulmonar en los pacientes con esclerodermia (Figura 3).

	Esclerodermia	Fibrosis Pulmonar		
	50% (n = 30)	50% (n = 30)	Total (n = 60)	Valor p*
PAP				0.033
Media (DE)	37.3 (17.8)	27.8 (9.9)	32.5 (15.1)	
IC95%	[30.7; 43.9]	[24.1; 31.5]	[28.6;36.4]	
Mediana [RIC]	35 [22.5, 45]	26.5 [20, 33.8]	28.5 [21.8,43]	

DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartílico; PAP: Presión de la arteria pulmonar.

IC95%: intervalo de confianza al 95%.

*U de Mann–Whitney; significancia estadística < 0,05.

Tabla 7. Presión de la arteria pulmonar antes del trasplante.

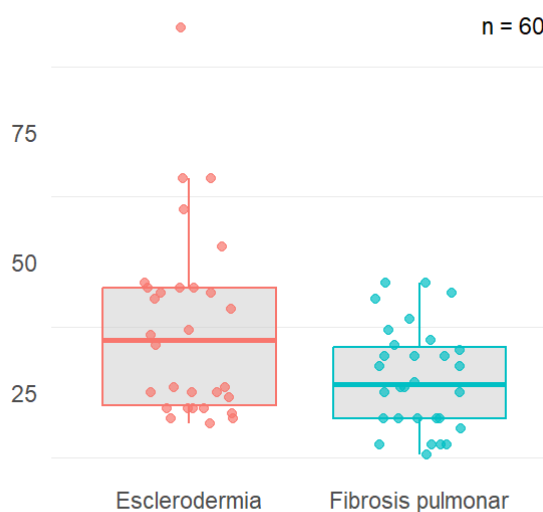


Figura 3. Presión de la arteria pulmonar antes del trasplante.

Ventilación mecánica preoperatoria

En la Tabla 8 se presentan los datos sobre el uso de ventilación mecánica preoperatoria en pacientes sometidos a trasplante pulmonar. En ambos grupos —esclerodermia y fibrosis pulmonar—, el 75 % de los pacientes requirió ventilación mecánica antes del procedimiento. Específicamente, en el grupo con esclerodermia 22 pacientes (73,3 %) fueron ventilados, y en el grupo con fibrosis pulmonar fueron 23 (76,7 %). Solo un cuarto de la muestra total no necesitó este soporte. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p = 1,000$), lo que indica una distribución similar del uso de ventilación mecánica preoperatoria entre ambos diagnósticos.

	Esclerodermia	Fibrosis Pulmonar	Total (n = 30) n (%)	Valor p*
	(n = 30) n (%) [IC95%]	Si (n = 30) n (%) [IC95%]		
Ventilación mecánica preoperatoria				1,000
No	8 (26.7%) [12.3; 45.9]	7 (23.3%) [9.9; 42.3]	15 (25%) [14.7; 37.9]	
Sí	22 (73.3%) [54.1; 87.7]	23 (76.7%) [57.7; 90.1]	45 (75%) [62.1; 85.3]	

IC95%: intervalo de confianza al 95%.

*Chi-cuadrado de Pearson; significancia estadística < 0,05.

Tabla 8. Uso de ventilación mecánica preoperatoria en la muestra.

Corticoides pretrasplante

Según la Tabla 9, el uso de corticoides antes del trasplante pulmonar fue similar entre pacientes con esclerodermia y aquellos con fibrosis pulmonar. En ambos grupos, aproximadamente la mitad de los pacientes recibió tratamiento con corticoides (50 % en esclerodermia y 56,7 % en fibrosis pulmonar), mientras que, la otra mitad no lo recibió. En el total de la muestra (n = 60), el 53,3 % de los pacientes usó corticoides previamente, con un intervalo de confianza del 95 % entre 40 % y 66,3 %. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (p = 0,796), lo que sugiere una distribución homogénea del tratamiento pretrasplante con esteroides en esta cohorte.

	Esclerodermia	Fibrosis Pulmonar	Total (n = 30) n (%)	Valor p*
	(n = 30) n (%) [IC95%]	Si (n = 30) n (%) [IC95%]		
Uso de corticoides pretrasplante				0.796
No	15 (50%) [31.3; 68.7]	13 (43.3%) [25.5; 62.6]	28 (46.7%) [33.7; 60]	
Sí	15 (50%) [31.3; 68.7]	17 (56.7%) [37.4; 74.5]	32 (53.3%) [40; 66.3]	

IC95%: intervalo de confianza al 95%, *Chi-cuadrado de Pearson; significancia estadística < 0,05.

Tabla 9. Tratamiento con corticoides previo al trasplante en pacientes sometidos a trasplante pulmonar.

Dosis de corticoides pretrasplante

En la tabla 10 se presentan los datos sobre la dosis de corticoides recibida antes del trasplante en pacientes con esclerodermia y fibrosis pulmonar. En promedio, los pacientes con fibrosis pulmonar recibieron dosis más elevadas (media: 18,1 mg) que aquellos con esclerodermia (media: 10,5 mg). La mediana también fue mayor en el grupo con fibrosis pulmonar [10 mg; RIC: 10–20] frente al grupo con esclerodermia [7,5 mg; RIC: 5–15]. En el análisis total (n = 32), la media fue de 14,6 mg y la mediana de 10 mg [RIC: 5–20]. Aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0,054$), se observa una tendencia a mayor uso de corticoides en pacientes con fibrosis pulmonar (Tabla 10).

	Esclerodermia	Fibrosis Pulmonar	Total (n = 32)	Valor p*
	47% (n = 15)	53% (n = 17)		
Dosis de corticoides (mg)				0.054
Media (DE)	10.5 (8.9)	18.1 (14.8)	14.6 (12.8)	
IC95%	[5.6; 15.4]	[10.5; 25.8]	[10; 19.2]	
Mediana [RIC]	7.5 [5, 15]	10 [10, 20]	10 [5, 20]	

DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartílico;

IC95%: intervalo de confianza al 95%,

*U de Mann–Whitney; significancia estadística < 0,05,

Tabla 10. Dosis de corticoides pretrasplante en pacientes sometidos a trasplante pulmonar.

Lung Allocation Score

En la Tabla 11 se presentan los valores del Lung Allocation Score (LAS) en pacientes sometidos a trasplante pulmonar, diferenciando entre aquellos con esclerodermia y fibrosis pulmonar. La media del LAS fue de 40 (DE ± 6.5) en el grupo con esclerodermia y de 38.4 (DE ± 6.9) en el grupo con fibrosis pulmonar, mientras que la media total fue de 39.2 (DE ± 6.7). Las medianas fueron 40 [RIC: 35.6–42.9] y 36.1 [RIC: 33.3–41.7] respectivamente, con una mediana global de 38 [RIC: 33.4–42.4]. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p = 0.225$), lo que indica una distribución similar del LAS en ambos perfiles diagnósticos (Tabla 11).

	Esclerodermia	Fibrosis Pulmonar		
	50% (n = 30)	50% (n = 30)	Total (n = 60)	Valor p*
Lung Allocation Score				0.225
Media (DE)	40 (6.5)	38.4 (6.9)	39.2 (6.7)	
IC95%	[37.6; 42.4]	[35.9; 41]	[37.5; 41]	
Mediana [RIC]	40 [35.6, 42.9]	36.1 [33.3, 41.7]	38 [33.4, 42.4]	

DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartílico;

IC95%: intervalo de confianza al 95%;

*U de Mann–Whitney; significancia estadística < 0,05,

Tabla 11. Lung Allocation Score (LAS) en pacientes sometidos a trasplante pulmonar.

Prueba de caminata de seis minutos (Walking test)

En la prueba de caminata de seis minutos, los pacientes con esclerodermia (n = 27) recorrieron en promedio 318,5 metros (DE $\pm$ 114,1), con una mediana de 320 [255–375] metros. Los pacientes con fibrosis pulmonar (n = 28) mostraron una media ligeramente menor de 306,1 metros (DE $\pm$ 116,9) y una mediana de 315 [240–361,2] metros. En el análisis global (n = 55), la media fue de 312,2 metros (DE $\pm$ 114,6), con una mediana de 320 [240–362,5] metros. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (p = 0,692) (Tabla 12).

	Esclerodermia	Fibrosis Pulmonar		
	(n = 27)	(n = 28)	Total (n = 55)	Valor p*
Prueba de caminata de seis minutos (m)				0.692
Media (DE)	318.5 (114.1)	306.1 (116.9)	312.2 (114.6)	
IC95%	[273.4; 363.6]	[260.8; 351.5]	[281.2; 343.2]	
Mediana [RIC]	320 [255, 375]	315 [240, 361.2]	320 [240, 362.5]	

DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartílico; IC95%: intervalo de confianza al 95%;

*U de Mann–Whitney; significancia estadística < 0,05.

Tabla 12. Prueba de caminata de seis minutos (Walking test) en pacientes sometidos a trasplante pulmonar.

Gammagrafía previa al trasplante pulmonar

En la gammagrafía previa al trasplante pulmonar, los pacientes con esclerodermia (n = 28) presentaron una captación media en el pulmón derecho de 51,5 % (DE $\pm$ 9,9), mientras que en el grupo con fibrosis pulmonar (n = 29) fue de 53,5 % (DE $\pm$ 12,4). La mediana fue de 52,8 % y 55,6 %, respectivamente. En el pulmón izquierdo, los valores medios

fueron de 48,9 % (DE $\pm$ 10,4) para esclerodermia y 45,5 % (DE $\pm$ 12) para fibrosis pulmonar; las medianas fueron de 47,3 % y 43 %. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la distribución de la captación entre ambos grupos para ninguno de los pulmones ($p = 0,158$ para el derecho y $p = 0,061$ para el izquierdo) (Tabla 13).

	Esclerodermia	Fibrosis Pulmonar	Total (n = 57)	Valor p*
	(n = 28)	(n = 29)		
Gammagrafía previa				
Pulmón derecho				0.158
Media (DE)	51.5 (9.9)	53.5 (12.4)	52.5 (11.2)	
IC95%	[47.6; 55.3]	[48.8; 58.2]	[49.5;55.5]	
Mediana [RIC]	52.8 [45.3, 56.1]	55.6 [49, 59.1]	54 [46,58.9]	
Pulmón izquierdo				0.061
Media (DE)	48.9 (10.4)	45.5 (12)	47.1 (11.3)	
IC95%	[44.8; 52.9]	[40.9; 50.1]	[44.2;50.1]	
Mediana [RIC]	47.3 [43.9, 55.4]	43 [39, 50]	45.9 [41,53.5]	

DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartílico; IC95%: intervalo de confianza al 95%, *U de Mann–Whitney; significancia estadística $< 0,05$.

Tabla 13. Gammagrafía previa al trasplante pulmonar en pacientes sometidos a trasplante pulmonar.

Parámetros funcionales respiratorios pretrasplante

En la evaluación de los parámetros funcionales respiratorios previos al trasplante, se observó que los pacientes con esclerodermia presentaron una media de FVC% de 47,7 y una mediana de 46,1, mientras que, en el grupo con fibrosis pulmonar la media fue de 42,3 y la mediana de 39,2. Para el VEF1%, la media fue de 52,1 en el grupo con esclerodermia (mediana: 49), frente a 45,1 en el grupo con fibrosis pulmonar (mediana: 40,3). En cuanto a la relación VEF1/FVC, ambos grupos presentaron valores similares: 87,6 en esclerodermia y 80,4 en fibrosis, con medianas de 89 y 87, respectivamente. Ninguna de las diferencias entre grupos alcanzó significancia estadística ($p > 0,05$). Esto sugiere que, previo al trasplante, los pacientes con esclerodermia tendían a tener una función respiratoria algo mejor preservada, aunque sin diferencias concluyentes (Tabla 14).

	Esclerodermia	Fibrosis Pulmonar	Total (n = 58)	Valor p*
	(n = 29)	(n = 29)		
FVC% pretrasplante				0.194
Media (DE)	47.7 (17.6)	42.3 (15.5)	45 (16.7)	
IC95%	[41; 54.4]	[36.4; 48.2]	[40.6;49.4]	
Mediana [RIC]	46.1 [36.6, 55]	39.2 [32.7, 48.5]	42.4 [34.6,54.2]	
VEF1% pretrasplante				0.202
Media (DE)	52.1 (21.1)	45.1 (17)	48.6 (19.3)	
IC95%	[44; 60.1]	[38.6; 51.6]	[43.5;53.7]	
Mediana [RIC]	49 [39, 62.1]	40.3 [35.2, 57]	43 [36.6,58.5]	
VEF1/FVC (%)				0.692
Media (DE)	87.6 (18.9)	80.4 (30.6)	84 (25.4)	
IC95%	[80.4; 94.8]	[68.8; 92.1]	[77.3;90.7]	
Mediana [RIC]	89 [79, 95.9]	87 [53, 103]	88 [78.2,100.3]	

DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartílico. IC95%: intervalo de confianza al 95%.

FVC%: Capacidad vital forzada previa. VEF1%: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo. *U de Mann–Whitney; significancia estadística < 0,05.

Tabla 14. Parámetros funcionales respiratorios pretrasplante en pacientes sometidos a trasplante pulmonar.

Uso de ECMO previo al trasplante

Según los datos presentados en la Tabla XV, el uso de ECMO previo al trasplante pulmonar fue poco frecuente en ambos grupos. En el grupo con esclerodermia, solo 1 paciente (3,3 %) recibió ECMO antes del procedimiento, mientras que en el grupo con fibrosis pulmonar fueron 2 pacientes (6,7 %). En total, 3 pacientes del total de la muestra (5 %) fueron tratados con ECMO antes del trasplante. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p = 1,000$) (Tabla 15).

	Esclerodermia	Fibrosis Pulmonar	Total (n = 60)	Valor p*
	(n = 30)	Si (n = 30)		
	n (%) [IC95%]	n (%) [IC95%]	n (%)	
Uso de ECMO pretrasplante				1,000
No	29 (96.7%) [82.8; 99.9]	28 (93.3%) [77.9; 99.2]	57 (95%) [86.1; 99]	
Sí	1 (3.3%) [0.1; 17.2]	2 (6.7%) [0.8; 22.1]	3 (5%) [1; 13.9]	

IC95%: intervalo de confianza al 95%. *Prueba exacta de Fisher; significancia estadística < 0,05,

Tabla 15. Uso de ECMO previo al trasplante en pacientes sometidos a trasplante pulmonar.

Tiempo de uso de ECMO previo al trasplante

En la Tabla XVI se presenta el tiempo de uso de ECMO previo al trasplante. En el grupo con esclerodermia, la media fue de 0.1 días (DE ± 0.4) y la mediana fue de 0 días [RIC: 0–0]. En contraste, en el grupo con fibrosis pulmonar, la media fue considerablemente mayor con 132 días (DE ± 182.4) y una mediana de 132 días [RIC: 67.5–196.5]. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0.001$), lo que indica una mayor duración de soporte con ECMO pretrasplante en los pacientes con fibrosis pulmonar (Tabla 16) (Figura 5).

	Esclerodermia	Fibrosis Pulmonar	Total	Valor
	(n = 30)	(n = 2)	(n = 32)	p*
Tiempo de uso de ECMO pretrasplante (días)				<0.001
Media (DE)	0.1 (0.4)	132 (182.4)	8.3 (46.1)	
IC95%	[-0.1; 0.2]	[-1507.1; 1771.1]	[-8.3; 24.9]	
Mediana [RIC]	0 [0, 0]	132 [67.5, 196.5]	0 [0, 0]	

DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartílico; IC95%: intervalo de confianza al 95%,

*U de Mann–Whitney; significancia estadística $< 0,05$.

Tabla 16. Tiempo de uso de ECMO previo al trasplante en pacientes sometidos a trasplante pulmonar.

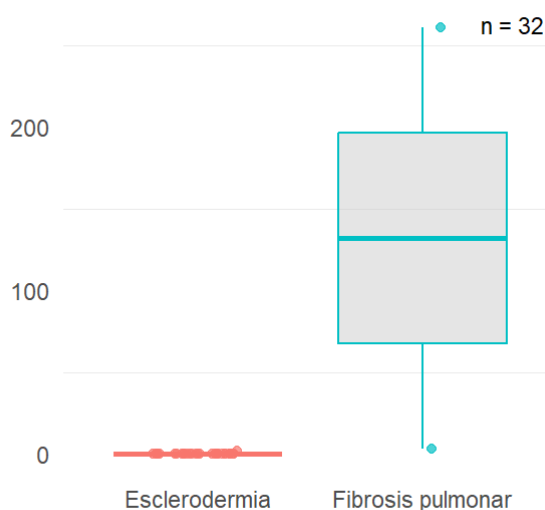


Figura 5. Tiempo de uso de ECMO previo al trasplante en pacientes sometidos a trasplante pulmonar.

6.1.2. Análisis exploratorio intraoperatorio y posterior a trasplante pulmonar

Tipo de incisión quirúrgica

En cuanto al tipo de incisión quirúrgica empleada, la técnica clamshell fue la más utilizada en ambos grupos, con una frecuencia del 66,7 % en pacientes con esclerodermia y del 100 % en aquellos con fibrosis pulmonar. En contraste, las toracotomías anterolaterales se emplearon exclusivamente en el grupo con esclerodermia (33,3 %). Al analizar el total de la muestra, el 83,3 % de los pacientes fueron intervenidos mediante incisión clamshell, mientras que, el 16,7 % recibieron toracotomías. La diferencia entre grupos fue estadísticamente significativa ($p = 0,002$), lo que indica una mayor uniformidad en la técnica quirúrgica en pacientes con fibrosis pulmonar (Tabla 17) (Figura 6).

Tipo de incision quirúrgica	Esclerodermia	Fibrosis Pulmonar	Total (n = 60)	Valor p*
	(n = 30)	Si (n = 30)		
	n (%) [IC95%]	n (%) [IC95%]		
Clamshell	20 (66.7%) [47.2; 82.7]	30 (100%) [88.4; 100]	50 (83.3%) [71.5; 91.7]	0.002
Toracotomías anterolaterales	10 (33.3%) [17.3; 52.8]	0 (0%) [0; 11.6]	10 (16.7%) [8.3; 28.5]	

IC95%: intervalo de confianza al 95%. *Prueba exacta de Fisher; significancia estadística $< 0,05$,

Tabla 17. Tipo de incisión quirúrgica en pacientes sometidos a trasplante pulmonar.

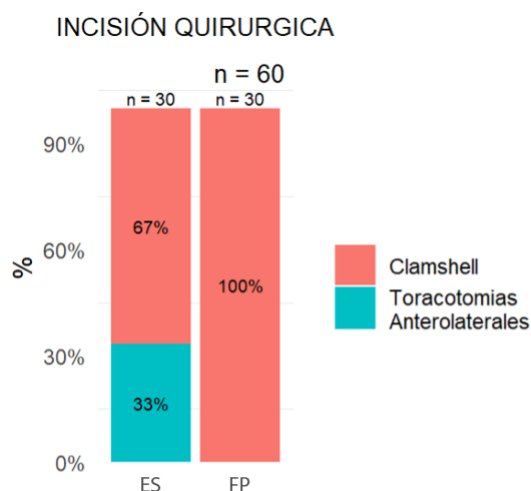


Figura 6. Tipo de incisión quirúrgica en pacientes sometidos a trasplante pulmonar.

Tiempo de isquemia pulmonar

El tiempo de isquemia pulmonar, tanto del pulmón derecho como del izquierdo, fue comparable entre los pacientes con esclerodermia y aquellos con fibrosis pulmonar. Para el pulmón derecho, la media fue de 313,7 minutos en el grupo con esclerodermia y 339,1 minutos en el grupo con fibrosis, con una mediana común de 310 minutos. En cuanto al pulmón izquierdo, las medias fueron de 331,3 y 303 minutos respectivamente, con medianas de 310 y 282,5 minutos. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los casos ($p = 0,280$ y $p = 0,406$, respectivamente) (Tabla 18).

	Esclerodermia	Fibrosis Pulmonar	Total (n = 57)	Valor p*
	(n = 27)	(n = 30)		
Tiempo de isquemia (min)				
Pulmón derecho				0.280
Media (DE)	313.7 (82.9)	339.1 (102.5)	327.1 (93.8)	
IC95%	[280.9; 346.6]	[300.8; 377.4]	[302.2;352]	
Mediana [RIC]	310 [242.5, 367.5]	317.5 [267, 398.8]	310 [255,380]	
Pulmón izquierdo				0.406
Media (DE)	331.3 (110.4)	303 (110.2)	316.4 (110.2)	
IC95%	[287.6; 375]	[261.9; 344.2]	[287.2;345.7]	
Mediana [RIC]	310 [242.5, 372.5]	282.5 [207.5, 387.5]	295 [240,380]	

DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartílico;

IC95%: intervalo de confianza al 95%;

*U de Mann–Whitney; significancia estadística < 0,05,

Tabla 18. Tiempo de isquemia pulmonar en pacientes sometidos a trasplante pulmonar.

Uso de circulación extracorpórea intraoperatoria

En la tabla XIX se analiza el uso de circulación extracorpórea (CEC) durante el trasplante pulmonar. En el grupo con esclerodermia, el 60% de los pacientes no requirió CEC, frente al 76,7% en el grupo con fibrosis pulmonar. En cuanto al uso de CEC, fue más frecuente en el grupo con esclerodermia (40%) que en el grupo con fibrosis pulmonar (23,3%). En general, el 31,7% de los pacientes de toda la cohorte requirió CEC durante el procedimiento. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p = 0,2674$) (Tabla 19).

Uso de CEC durante el trasplante	Esclerodermia	Fibrosis Pulmonar	Total (n = 60) n (%) [IC95%]	Valor p*
	(n = 30)	Si (n = 30)		
	n (%) [IC95%]	n (%) [IC95%]		
No	18 (60%) [40.6; 77.3]	23 (76.7%) [57.7; 90.1]	41 (68.3%) [55; 79.7]	0.267
Sí	12 (40%) [22.7; 59.4]	7 (23.3%) [9.9; 42.3]	19 (31.7%) [20.3; 45]	

IC95%: intervalo de confianza al 95%.

*Chi-cuadrado de Pearson; significancia estadística < 0,05.

Tabla 19. Uso de circulación extracorpórea intraoperatoria en pacientes sometidos a trasplante pulmonar.

Tiempo de circulación extracorpórea intraoperatoria

En relación con el tiempo de CEC intraoperatoria en pacientes sometidos a trasplante pulmonar, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. La media del tiempo de CEC fue de 187.4 minutos en el grupo con esclerodermia y de 180.1 minutos en el grupo con fibrosis pulmonar. La mediana fue ligeramente superior en el grupo con esclerodermia (198 minutos) frente a fibrosis pulmonar (152 minutos). El valor de p fue 0.375, indicando ausencia de significancia estadística entre ambos grupos (Tabla 20).

Tiempo de CEC intraoperatorio (min)	Esclerodermia	Fibrosis Pulmonar	Total (n = 19) n (%) [IC95%]	Valor p*
	(n = 12)	(n = 7)		
	n (%) [IC95%]	n (%) [IC95%]		
Media (DE)	187.4 (72)	180.1 (129.8)	184.7 (93.8)	0.375
IC95%	[141.6; 233.2]	[60.1; 300.2]	[139.5; 229.9]	
Mediana [RIC]	198 [167, 243]	152 [99.5, 198]	190 [130.5; 226.5]	

DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartílico; IC95%: intervalo de confianza al 95%.

*U de Mann-Whitney; significancia estadística < 0,05.

Tabla 20. Tiempo de circulación extracorpórea intraoperatoria en minutos en pacientes sometidos a trasplante pulmonar.

Uso de ECMO a la salida del trasplante

En cuanto al uso de ECMO post-trasplante, se observó que el 10% de los pacientes con esclerodermia y el 13,3% de aquellos con fibrosis pulmonar requirieron soporte con ECMO a la salida del trasplante. En términos generales, el 11,7% del total de los pacientes sometidos a trasplante pulmonar recibió ECMO postoperatorio. No se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p = 1,000$) (Tabla 21).

	Esclerodermia	Fibrosis Pulmonar	Total (n = 60)	Valor p*
	(n = 30)	Si (n = 30)		
	n (%) [IC95%]	n (%) [IC95%]	n (%) [IC95%]	
Uso de ECMO post-trasplante				1,000
No	27 (90%) [73.5; 97.9]	26 (86.7%) [69.3; 96.2]	53 (88.3%) [77.4; 95.2]	
Sí	3 (10%) [2.1; 26.5]	4 (13.3%) [3.8; 30.7]	7 (11.7%) [4.8; 22.6]	

IC95%: intervalo de confianza al 95%,

*Prueba exacta de Fisher; significancia estadística $< 0,05$,

Tabla 21. Uso de ECMO a la salida del trasplante en pacientes sometidos a trasplante pulmonar.

Revisión hemostática

En la tabla 22 se observa que el 96.7% de los pacientes con esclerodermia no requirió revisión hemostática tras el trasplante pulmonar, mientras que, solo el 3.3% sí la necesitó. En el grupo con fibrosis pulmonar, el 83.3% no requirió dicha revisión, y el 16.7% sí. En términos generales, el 90% del total de pacientes no fue sometido a revisión hemostática, frente al 10% que sí lo fue. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p = 0.195$) (Tabla 22).

	Esclerodermia (n = 30)	Fibrosis Pulmonar Si (n = 30)	Total (n = 60)	Valor p*
	n (%) [IC95%]	n (%) [IC95%]	n (%) [IC95%]	
Revisión hemostática				0.195
No	29 (96.7%) [82.8; 99.9]	25 (83.3%) [65.3; 94.4]	54 (90%) [79.5; 96.2]	
Sí	1 (3.3%) [0.1; 17.2]	5 (16.7%) [5.6; 34.7]	6 (10%) [3.8; 20.5]	

IC95%: intervalo de confianza al 95%.

*Prueba exacta de Fisher; significancia estadística < 0,05.

Tabla 22. Revisión hemostática en pacientes sometidos a trasplante pulmonar.

Politransfusión

En la muestra analizada, el 70% de los pacientes no requirieron politransfusión durante el trasplante pulmonar, mientras que, el 30% sí recibió múltiples transfusiones. En el grupo con esclerodermia, el 33.3% fue politransfundido, y en el grupo con fibrosis pulmonar, el 26.7%. No se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p = 0.778$) (Tabla 23).

	Esclerodermia (n = 30)	Fibrosis Pulmonar Si (n = 30)	Total (n = 60)	Valor p*
	n (%) [IC95%]	n (%) [IC95%]	n (%) [IC95%]	
Politransfusión				0.778
No	20 (66.7%) [47.2; 82.7]	22 (73.3%) [54.1; 87.7]	42 (70%) [56.8; 81.2]	
Sí	10 (33.3%) [17.3; 52.8]	8 (26.7%) [12.3; 45.9]	18 (30%) [18.8; 43.2]	

IC95%: intervalo de confianza al 95%.

*Prueba exacta de Fisher; significancia estadística < 0,05.

Tabla 23. Politransfusión en pacientes sometidos a trasplante pulmonar.

Días de intubación y estancia en UCI

En la muestra analizada, el tiempo promedio de intubación fue de 28.1 días en pacientes con esclerodermia y 37.4 días en aquellos con fibrosis pulmonar, sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p = 0.367$). La mediana fue de 27.5 días y 30.5 días respectivamente.

En cuanto a la estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI), los pacientes con esclerodermia presentaron una media de 35.2 días, mientras que los de fibrosis pulmonar tuvieron una media de 41.1 días, también sin diferencia significativa ($p = 0.525$). La mediana de estancia en UCI fue similar en ambos grupos, alrededor de 32 a 33 días (Tabla 24).

	Esclerodermia	Fibrosis Pulmonar	Total (n = 57)	Valor p*
	(n = 27)	(n = 30)		
Días de intubación				0.367
Media (DE)	28.1 (26)	37.4 (36.4)	32.7 (31.7)	
IC95%	[18.4; 37.8]	[23.8; 51]	[24.5;40.9]	
Mediana [RIC]	27.5 [5.2, 40.2]	30.5 [7.2, 45.5]	29 [5.8,42.5]	
Días de estancia en UCI				0.525
Media (DE)	35.2 (29.1)	41.1 (36.1)	38.2 (32.6)	
IC95%	[24.4; 46.1]	[27.7; 54.6]	[29.8;46.6]	
Mediana [RIC]	33 [9.2, 52]	32.5 [14, 49.5]	32.5 [11,50.8]	

DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartílico;

IC95%: intervalo de confianza al 95%.

*U de Mann–Whitney; significancia estadística $< 0,05$.

Tabla 24. Días de intubación y de estancia en UCI en pacientes sometidos a trasplante pulmonar.

Disfunción primaria del injerto

En la tabla 25 se observa que el 46,7% de los pacientes sometidos a trasplante pulmonar presentaron disfunción primaria del injerto. Esta condición fue significativamente más frecuente en los pacientes con fibrosis pulmonar (80%) en comparación con aquellos con esclerodermia (13,3%), con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$) (Tabla 25) (Figura 7).

	Esclerodermia	Fibrosis Pulmonar	Total (n = 60)	Valor p*
	(n = 30)	Si (n = 30)		
	n (%) [IC95%]	n (%) [IC95%]	n (%) [IC95%]	
Disfunción primaria del injerto				<0.001
No	26 (86.7%) [69.3; 96.2]	6 (20%) [7.7; 38.6]	32 (53.3%) [40; 66.3]	
Sí	4 (13.3%) [3.8; 30.7]	24 (80%) [61.4; 92.3]	28 (46.7%) [33.7; 60]	

IC95%: intervalo de confianza al 95%.

*Prueba exacta de Fisher; significancia estadística < 0,05.

Tabla 25. Disfunción primaria del injerto en pacientes sometidos a trasplante pulmonar.

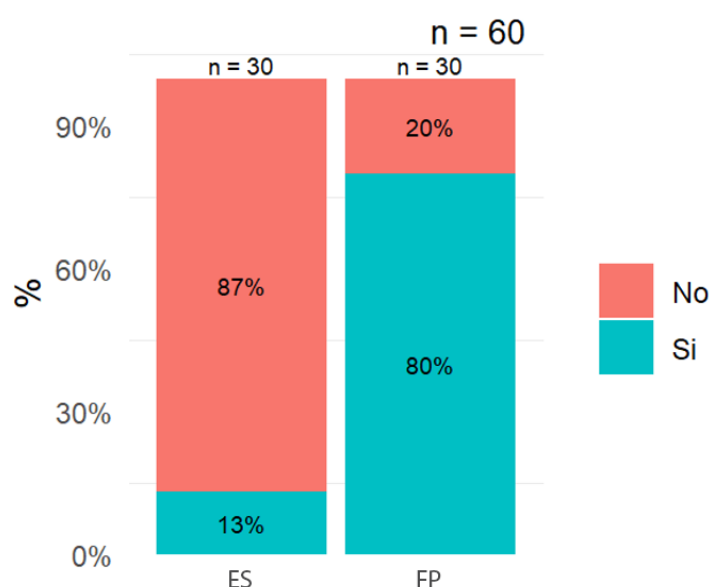


Figura 7. Disfunción primaria del injerto en pacientes sometidos a trasplante pulmonar.

Rechazo de trasplante pulmonar

En la tabla 26 se presentan los datos relacionados con el rechazo en pacientes sometidos a trasplante pulmonar. El rechazo agudo se observó en el 63.3% de los pacientes con esclerodermia y en el 51.7% del total de la muestra, sin diferencias estadísticamente significativas entre grupos ($p = 0.523$). El tipo de rechazo más frecuente fue el celular, presente en el 76.7% de los pacientes con esclerodermia y el 53.3% con fibrosis pulmonar, con una tendencia a diferencia significativa ($p = 0.049$) (Figura 8).

En cuanto al tipo de rechazo celular, los subtipos A1, A2 y A3 estuvieron distribuidos en ambos grupos, siendo el A2 el más común (16.7% del total), sin diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.173$). Finalmente, el rechazo crónico fue menos frecuente, reportado en el 20% de los pacientes con esclerodermia y en el 13.8% con fibrosis pulmonar, sin diferencias significativas entre ambos grupos ($p = 0.731$) (Tabla 26).

	Esclerodermia	Fibrosis Pulmonar		
	n (%) [IC95%]	n (%) [IC95%]	n (%) [IC95%]	Valor p*
Rechazo agudo	(n = 30)	Si (n = 29)	Total (n = 59)	0.523**
No	11 (36.7%) [19.9; 56.1]	14 (48.3%) [29.4; 67.5]	25 (42.4%) [29.6; 55.9]	
Si	19 (63.3%) [43.9; 80.1]	15 (51.7%) [32.5; 70.6]	34 (57.6%) [44.1; 70.4]	
Tipo de rechazo	(n = 30)	Si (n = 30)	Total (n = 60)	0.049
Celular	23 (76.7%) [57.7; 90.1]	16 (53.3%) [34.3; 71.7]	39 (65%) [51.6; 76.9]	
Humoral	1 (3.3%) [0.1; 17.2]	0 (0%) [0; 11.6]	1 (1.7%) [0; 8.9]	
Ninguno	6 (20%) [7.7; 38.6]	14 (46.7%) [28.3; 65.7]	20 (33.3%) [21.7; 46.7]	
Tipo de rechazo celular	(n = 30)	Si (n = 30)	Total (n = 60)	0.173
A1	3 (10%) [2.1; 26.5]	6 (20%) [7.7; 38.6]	9 (15%) [7.1; 26.6]	
A2	8 (26.7%) [12.3; 45.9]	2 (6.7%) [0.8; 22.1]	10 (16.7%) [8.3; 28.5]	
A3	6 (20%) [7.7; 38.6]	8 (26.7%) [12.3; 45.9]	14 (23.3%) [13.4; 36]	
Ninguno	13 (43.3%) [25.5; 62.6]	14 (46.7%) [28.3; 65.7]	27 (45%) [32.1; 58.4]	
Rechazo crónico	(n = 30)	Si (n = 29)	Total (n = 59)	0.731
No	24 (80%) [61.4; 92.3]	25 (86.2%) [68.3; 96.1]	49 (83.1%) [71; 91.6]	
Si	6 (20%) [7.7; 38.6]	4 (13.8%) [3.9; 31.7]	10 (16.9%) [8.4; 29]	

IC95%: intervalo de confianza al 95%.

*Prueba exacta de Fisher; **Chi-cuadrado de Pearson; significancia estadística < 0,05.

Tabla 26. Rechazo y tipo de rechazo en pacientes sometidos a trasplante pulmonar.

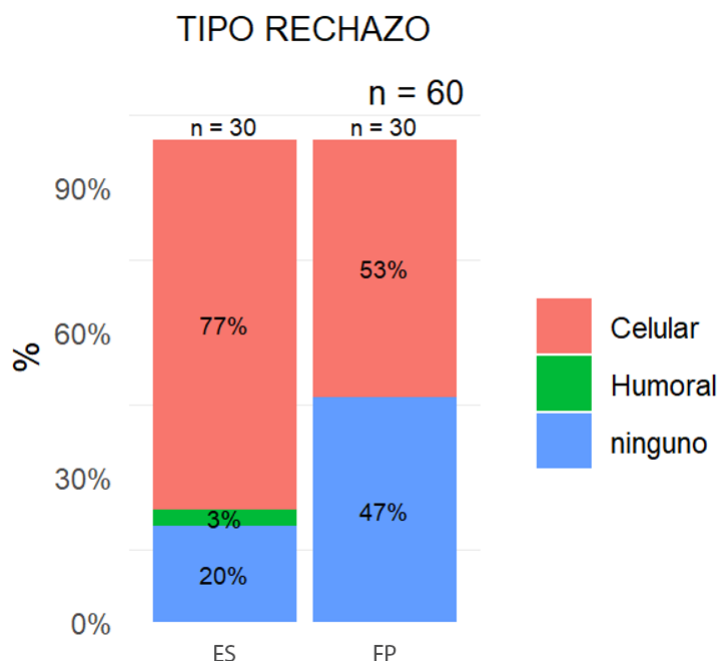


Figura 8. Tipo de rechazo en pacientes sometidos a trasplante pulmonar.

Retiro de grapas

En la tabla 27 se presentan los datos sobre el retiro de grapas en pacientes sometidos a trasplante pulmonar. Se observa que los pacientes con esclerodermia presentaron un mayor tiempo promedio para el retiro de grapas (media: 44.2 días; mediana: 38 días) en comparación con aquellos con fibrosis pulmonar (media: 29.4 días; mediana: 27 días). En el total de la muestra, el tiempo promedio fue de 36.7 días y la mediana fue de 30 días. La diferencia fue estadísticamente significativa ($p = 0.017$) (Tabla 27) (Figura 9).

	Esclerodermia	Fibrosis Pulmonar		
	(n = 29)	(n = 30)	Total (n = 59)	Valor p*
Retiro de grapas				0.017
Media (DE)	44.2 (23.2)	29.4 (10.8)	36.7 (19.4)	
IC95%	[35.4; 53.1]	[25.3; 33.4]	[31.6; 41.7]	
Mediana [RIC]	38 [25, 65]	27 [22.2, 32]	30 [23, 45]	

DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartílico;

IC95%: intervalo de confianza al 95%;

*U de Mann–Whitney; significancia estadística $< 0,05$,

Tabla 27. Retiro de grapas en pacientes sometidos a trasplante pulmonar.

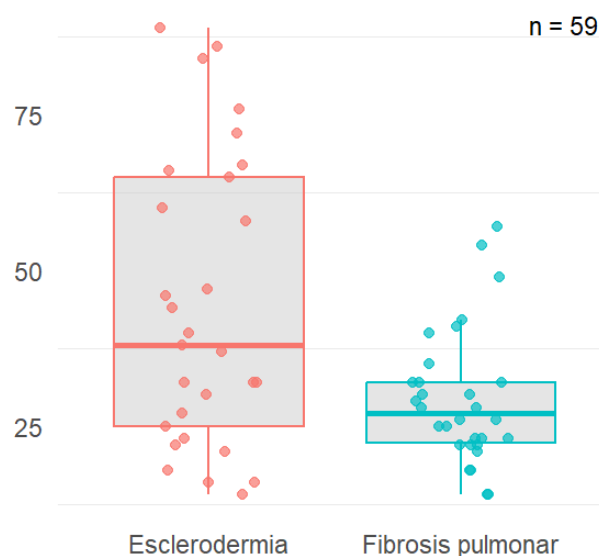


Figura 9. Retiro de grapas en pacientes sometidos a trasplante pulmonar.

Infección de herida

En la muestra evaluada, el 11.7% de los pacientes presentó infección de herida tras el trasplante pulmonar. Esta complicación fue más frecuente en el grupo con esclerodermia (20%) en comparación con el grupo con fibrosis pulmonar (3.3%). Sin embargo, la diferencia observada no alcanzó significancia estadística (valor $p = 0.103$) (Tabla 28).

	Esclerodermia	Fibrosis Pulmonar		
	(n = 30)	Si (n = 30)	Total (n = 60)	
	n (%) [IC95%]	n (%) [IC95%]	n (%) [IC95%]	Valor p*
Infección de herida				0.103
No	24 (80%) [61.4; 92.3]	29 (96.7%) [82.8; 99.9]	53 (88.3%) [77.4; 95.2]	
Sí	6 (20%) [7.7; 38.6]	1 (3.3%) [0.1; 17.2]	7 (11.7%) [4.8; 22.6]	

IC95%: intervalo de confianza al 95%,

*Prueba exacta de Fisher; significancia estadística < 0.05 ,

Tabla 28. Infección de herida en pacientes sometidos a trasplante pulmonar.

Dehiscencia de herida

En la Tabla 29 se reporta la frecuencia de dehiscencia de herida y la necesidad de intervención quirúrgica en pacientes trasplantados. Se observó que la mayoría de los pacientes no presentó dehiscencia (85%), siendo esta proporción similar en los grupos de

esclerodermia (83,3%) y fibrosis pulmonar (86,7%). Solo 9 pacientes (15%) presentaron esta complicación, sin diferencias significativas entre los grupos ($p = 1,000$).

En cuanto a la necesidad de intervención quirúrgica por dehiscencia, fue requerida en 4 pacientes (6,7%) del total, predominando también en el grupo con esclerodermia (10%) frente a fibrosis pulmonar (3,3%), sin que estas diferencias fueran estadísticamente significativas ($p = 0,612$). (Tabla 29).

	Esclerodermia	Fibrosis Pulmonar		
	(n = 30)	Si (n = 30)	Total (n = 60)	
	n (%) [IC95%]	n (%) [IC95%]	n (%) [IC95%]	Valor p*
Dehiscencia de herida				1,000
No	25 (83.3%) [65.3; 94.4]	26 (86.7%) [69.3; 96.2]	51 (85%) [73.4; 92.9]	
Si	5 (16.7%) [5.6; 34.7]	4 (13.3%) [3.8; 30.7]	9 (15%) [7.1; 26.6]	
Intervención quirúrgica por dehiscencia de herida				0.612
No	27 (90%) [73.5; 97.9]	29 (96.7%) [82.8; 99.9]	56 (93.3%) [83.8; 98.2]	
Si	3 (10%) [2.1; 26.5]	1 (3.3%) [0.1; 17.2]	4 (6.7%) [1.8; 16.2]	

IC95%: intervalo de confianza al 95%.

*Prueba exacta de Fisher; significancia estadística $< 0,05$.

Tabla 29. Dehiscencia de herida en pacientes sometidos a trasplante pulmonar.

Terapia de presión negativa

Según la tabla presentada, el uso de terapia de presión negativa (VAC) en el manejo de heridas quirúrgicas fue poco frecuente en ambos grupos. En el grupo con esclerodermia, el 10% de los pacientes recibió esta intervención, mientras que en el grupo con fibrosis pulmonar la proporción fue del 6,7%. En total, solo 5 de los 60 pacientes (8,3%) fueron tratados con VAC. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p = 1,000$) (Tabla 30).

	Esclerodermia	Fibrosis Pulmonar	Total (n = 60)	
	(n = 30)	Si (n = 30)	n (%) [IC95%]	Valor p*
	n (%) [IC95%]	n (%) [IC95%]	n (%) [IC95%]	
VAC Herida				1,000
No	27 (90%) [73.5; 97.9]	28 (93.3%) [77.9; 99.2]	55 (91.7%) [81.6; 97.2]	
Sí	3 (10%) [2.1; 26.5]	2 (6.7%) [0.8; 22.1]	5 (8.3%) [2.8; 18.4]	

IC95%: intervalo de confianza al 95%.

VAC: terapia de presión negativa en el manejo de heridas.

*Prueba exacta de Fisher; significancia estadística < 0,05.

Tabla 30. Uso de terapia de presión negativa en el manejo de heridas quirúrgicas en pacientes sometidos a trasplante pulmonar.

Paresia frénica y gastroparesia

En la tabla se reporta la presencia de paresia frénica y gastroparesia en pacientes sometidos a trasplante pulmonar, diferenciados por diagnóstico de base. La paresia frénica fue más frecuente en el grupo con fibrosis pulmonar (50%) que en el grupo con esclerodermia (16,7%), con una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,014$) (Figura 10). En contraste, la gastroparesia se presentó en el 56,7% de los pacientes con fibrosis pulmonar y en el 40% de los pacientes con esclerodermia; sin embargo, esta diferencia no alcanzó significación estadística ($p = 0,301$). Estos resultados sugieren una posible asociación entre la fibrosis pulmonar y la mayor incidencia de paresia frénica postoperatoria (Tabla 31).

	Esclerodermia	Fibrosis Pulmonar	Total (n = 60)	
	(n = 30)	Si (n = 30)	n (%) [IC95%]	Valor p*
	n (%) [IC95%]	n (%) [IC95%]	n (%) [IC95%]	
Paresia frénica				0.014
No	25 (83.3%) [65.3; 94.4]	15 (50%) [31.3; 68.7]	40 (66.7%) [53.3; 78.3]	
Si	5 (16.7%) [5.6; 34.7]	15 (50%) [31.3; 68.7]	20 (33.3%) [21.7; 46.7]	
Gastroparesia				0.301
No	18 (60%) [40.6; 77.3]	13 (43.3%) [25.5; 62.6]	31 (51.7%) [38.4; 64.8]	
Si	12 (40%) [22.7; 59.4]	17 (56.7%) [37.4; 74.5]	29 (48.3%) [35.2; 61.6]	

IC95%: intervalo de confianza al 95%.

*Chi-cuadrado de Pearson: significancia estadística < 0,05.

Tabla 31. Paresia frénica y gastroparesia en pacientes sometidos a trasplante pulmonar.

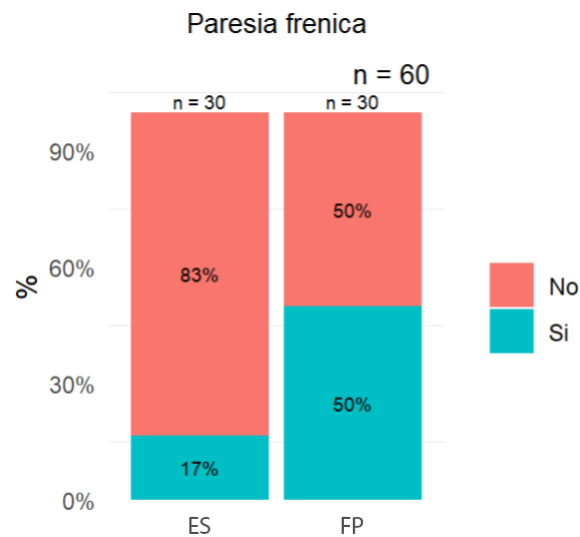


Figura 10. Paresia frénica en pacientes sometidos a trasplante pulmonar.

Tipo de afectaciones

En la Tabla 32 se analizan las afectaciones extrapulmonares en pacientes sometidos a trasplante pulmonar. La afectación dérmica fue más frecuente en pacientes con esclerodermia (76.7 %) en comparación con los que presentaban fibrosis pulmonar (0 %), diferencia que fue estadísticamente significativa ($p < 0.001$) (Figura 11). En cuanto a la afectación renal, se reportó en el 43.3 % de los pacientes con esclerodermia y en el 30 % de los pacientes con fibrosis pulmonar, sin diferencia significativa ($p = 0.422$). La afectación cardíaca se observó en el 36.7 % y 30 % de los pacientes con esclerodermia y fibrosis, respectivamente ($p = 0.784$). Por último, la afectación vascular estuvo presente en el 46.7 % de los pacientes con esclerodermia y en el 36.7 % de los que presentaban fibrosis pulmonar ($p = 0.640$). Solo la afectación dérmica mostró una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos (Tabla 32).

	Esclerodermia	Fibrosis Pulmonar		
	(n = 30)	Si (n = 30)	Total (n = 60)	
	n (%) [IC95%]	n (%) [IC95%]	n (%) [IC95%]	Valor p*
Afectación dérmica				<0.001
No	7 (23.3%) [9.9; 42.3]	30 (100%) [88.4; 100]	37 (61.7%) [48.2; 73.9]	
Si	23 (76.7%) [57.7; 90.1]	0 (0%) [0; 11.6]	23 (38.3%) [26.1; 51.8]	
Afectación renal				0.422
No	17 (56.7%) [37.4; 74.5]	21 (70%) [50.6; 85.3]	38 (63.3%) [49.9; 75.4]	
Si	13 (43.3%) [25.5; 62.6]	9 (30%) [14.7; 49.4]	22 (36.7%) [24.6; 50.1]	
Afectación cardíaca				0.784
No	19 (63.3%) [43.9; 80.1]	21 (70%) [50.6; 85.3]	40 (66.7%) [53.3; 78.3]	
Si	11 (36.7%) [19.9; 56.1]	9 (30%) [14.7; 49.4]	20 (33.3%) [21.7; 46.7]	
Afectación vascular				0.640
No	16 (53.3%) [34.3; 71.7]	19 (63.3%) [43.9; 80.1]	35 (58.3%) [44.9; 70.9]	
Si	14 (46.7%) [28.3; 65.7]	11 (36.7%) [19.9; 56.1]	25 (41.7%) [29.1; 55.1]	

IC95%: intervalo de confianza al 95%.

*Chi-cuadrado de Pearson: significancia estadística < 0,05.

Tabla 32. Tipo de afectaciones en pacientes sometidos a trasplante pulmonar.

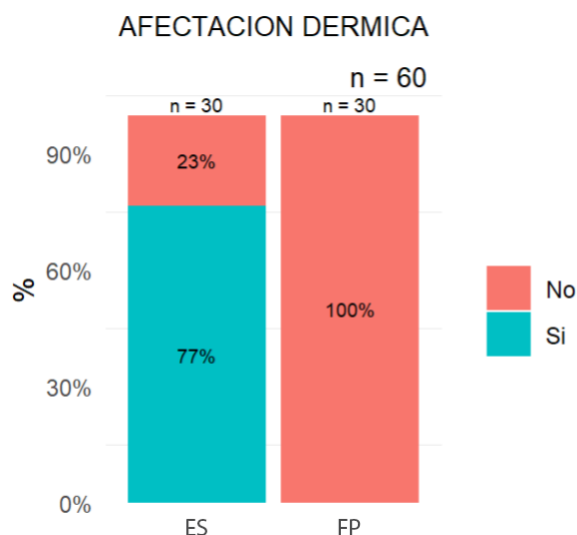


Figura 11. Afectación dérmica en pacientes sometidos a trasplante pulmonar.

Sutura bronquial y su dehiscencia

En la tabla se presentan los resultados sobre el tipo de sutura bronquial y la presencia de dehiscencia en pacientes sometidos a trasplante pulmonar. El 60% de los pacientes en ambos grupos (esclerodermia y fibrosis pulmonar) recibieron una sutura con puntos sueltos, mientras que el 40% restante tuvo una sutura continua. En cuanto a la dehiscencia de la sutura bronquial, se observó en solo un paciente (3.3%) del grupo con esclerodermia y en tres pacientes (10%) del grupo con fibrosis pulmonar, representando el 6.7% del total. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los análisis ($p = 1.000$ para tipo de sutura; $p = 0.612$ para dehiscencia) (Tabla 33).

	Esclerodermia (n = 30)	Fibrosis Pulmonar Si (n = 30)	Total (n = 60)	Valor p*
	n (%) [IC95%]	n (%) [IC95%]	n (%) [IC95%]	
Sutura bronquial				1,000**
Puntos sueltos	18 (60%) [40.6; 77.3]	18 (60%) [40.6; 77.3]	36 (60%) [46.5; 72.4]	
Continua	12 (40%) [22.7; 59.4]	12 (40%) [22.7; 59.4]	24 (40%) [27.6; 53.5]	
Dehiscencia de sutura bronquial				0.612
No	29 (96.7%) [82.8; 99.9]	27 (90%) [73.5; 97.9]	56 (93.3%) [83.8; 98.2]	

Si	1 (3.3%) [0.1; 17.2]	3 (10%) [2.1; 26.5]	4 (6.7%) [1.8; 16.2]
----	-------------------------	------------------------	-------------------------

IC95%: intervalo de confianza al 95%,

*Prueba exacta de Fisher; **Chi-cuadrado de Pearson; significancia estadística < 0,05.

Tabla 33. Sutura bronquial y su dehiscencia en pacientes sometidos a trasplante pulmonar.

Días de estancia intrahospitalaria

En relación con la estancia intrahospitalaria, los pacientes con fibrosis pulmonar presentaron una media de días hospitalizados de 63,6 (DE = 56,5) y una mediana de 46 días. Por su parte, los pacientes con esclerodermia mostraron una media de 52,2 días (DE = 37,4) y una mediana de 41,5 días. En el análisis global, la media fue de 57,9 días y la mediana de 45,5 días. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p = 0,464$) (Tabla 34).

	Esclerodermia (n = 30)	Fibrosis Pulmonar (n = 30)	Total (n = 60)	Valor p*
Estancia intrahospitalaria				0.464
Media (DE)	52.2 (37.4)	63.6 (56.5)	57.9 (47.9)	
IC95%	[38.2; 66.1]	[42.5; 84.7]	[45.5; 70.2]	
Mediana [RIC]	41.5 [21.5, 70.8]	46 [29.5, 83.5]	45.5 [26.2, 77.5]	

DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartílico;

IC95%: intervalo de confianza al 95%.

*U de Mann–Whitney; significancia estadística < 0,05.

Tabla 34. Días de estancia intrahospitalaria en pacientes sometidos a trasplante pulmonar.

Gammagrafía posterior al trasplante pulmonar

En la gammagrafía post-trasplante, los valores de captación en ambos pulmones fueron similares entre los pacientes con esclerodermia y aquellos con fibrosis pulmonar. Para el pulmón derecho, la media fue de 48,1 en el grupo con esclerodermia y 49,3 en el grupo con fibrosis pulmonar, mientras que para el pulmón izquierdo fue de 51,2 y 50,5 respectivamente. Las medianas también fueron muy próximas entre los grupos en ambos pulmones. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los casos ($p = 0,898$ para el pulmón derecho y $p = 0,963$ para el izquierdo), lo que indica una distribución homogénea en la captación post-intervención entre los grupos comparados (Tabla 35).

	Esclerodermia	Fibrosis Pulmonar	Total (n = 52)	Valor p*
	(n = 25)	(n = 27)		
Gammagrafía post-trasplante				
Pulmón derecho				0.898
Media (DE)	48.1 (10)	49.3 (7.5)	48.8 (8.7)	
IC95%	[44; 52.3]	[46.4; 52.3]	[46.3;51.2]	
Mediana [RIC]	48.5 [41.7, 54.8]	50.2 [44.4, 54.8]	50.2 [43.4,54.8]	
Pulmón izquierdo				0.963
Media (DE)	51.2 (9.1)	50.5 (8.1)	50.8 (8.5)	
IC95%	[47.5; 55]	[47.3; 53.7]	[48.5;53.2]	
Mediana [RIC]	51.5 [44.8, 54.5]	49.8 [45.7, 55.6]	49.8 [45.2,55.1]	

DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartílico.

IC95%: intervalo de confianza al 95%.

*U de Mann–Whitney: significancia estadística < 0,05.

Tabla 35. Gammagrafía post-intervención en pacientes sometidos a trasplante pulmonar.

Parámetros funcionales respiratorios posterior al trasplante pulmonar

La Tabla 36 muestra los parámetros funcionales respiratorios post-intervención en pacientes sometidos a trasplante pulmonar. La media del FVC% fue similar entre los grupos, con 67,7% en el grupo con esclerodermia y 64,7% en el grupo con fibrosis pulmonar, sin diferencias significativas ($p = 0,527$). De manera similar, el VEF1% mostró medias comparables entre ambos grupos (66,8% vs. 64,5%, respectivamente), sin significancia estadística ($p = 0,557$). En cambio, la relación VEF1/FVC fue mayor en el grupo con esclerodermia (media = 95,8%) en comparación con el grupo con fibrosis pulmonar (81,7%), mostrando una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,005$) (Figura 12). Esto indica una mejor relación ventilatoria en el grupo con esclerodermia tras el trasplante (Tabla 36).

	Esclerodermia	Fibrosis Pulmonar	Total (n = 53)	Valor p*
	(n = 25)	(n = 28)		
FVC% post-trasplante				0.527
Media (DE)	67.7 (17.8)	64.7 (18.5)	66.1 (18.1)	
IC95%	[60.3; 75]	[57.5; 71.8]	[61.1;71.1]	
Mediana [RIC]	72.9 [58.3, 79]	67.5 [49.9, 80.8]	69 [53,80.7]	
VEF1% post-trasplante				0.557
Media (DE)	66.8 (18.8)	64.5 (22.5)	65.6 (20.6)	
IC95%	[59; 74.5]	[55.8; 73.2]	[59.9;71.3]	
Mediana [RIC]	68 [51, 78.3]	64.5 [45.7, 79.9]	67 [47,79.9]	
VEF1/FVC (%)				0.005
Media (DE)	95.8 (18.6)	81.7 (15.5)	88.4 (18.3)	
IC95%	[88.2; 103.5]	[75.7; 87.8]	[83.3;93.4]	
Mediana [RIC]	99 [87.9, 109]	78 [72.2, 89.2]	87.9 [73.3,102.1]	

DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartílico;

IC95%: intervalo de confianza al 95%.

FVC%: Capacidad vital forzada previa.

VEF1%: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

*U de Mann–Whitney; significancia estadística < 0,05.

Tabla 36. Parámetros funcionales respiratorios post-intervención en pacientes sometidos a trasplante pulmonar.

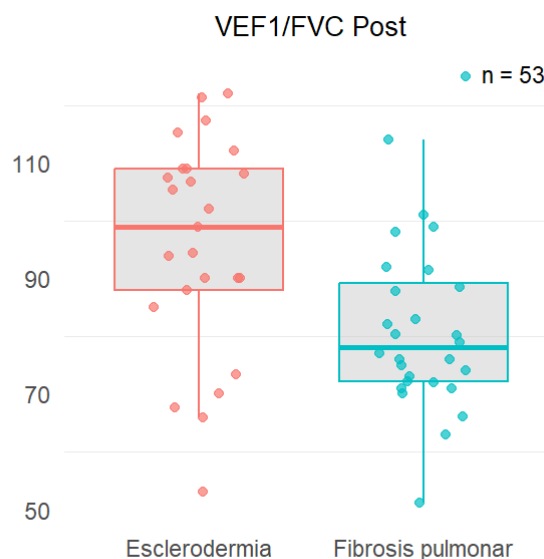


Figura 12. VEF1/FVC posterior al trasplante pulmonar.

Mortalidad, la puntuación ACR/EULAR y el tiempo de espera en pacientes sometidos a trasplante pulmonar

En la tabla 37 se muestran los resultados relacionados con la mortalidad, la puntuación ACR/EULAR y el tiempo de espera en pacientes sometidos a trasplante pulmonar. La mortalidad fue del 40% en el grupo con ES y del 33.3% en el grupo con fibrosis pulmonar, sin diferencias significativas ($p = 0.789$). En cuanto a la puntuación ACR/EULAR, la media fue de 15 puntos en los pacientes con ES, sin datos aplicables para los pacientes con fibrosis pulmonar ($p = 1,000$). Respecto al tiempo de espera, la media fue de 52.3 días en el grupo con ES y de 38.1 días en el grupo con fibrosis pulmonar, sin diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.246$) (Tabla 37).

	Esclerodermia	Fibrosis Pulmonar	Total (n = 60)	Valor p
	(n = 30)	Si (n = 30)		
	n (%) [IC95%]	n (%) [IC95%]	n (%) [IC95%]	
Exitus				0.789*
No	18 (60%) [40.6; 77.3]	20 (66.7%) [47.2; 82.7]	38 (63.3%) [49.9; 75.4]	
Si	12 (40%) [22.7; 59.4]	10 (33.3%) [17.3; 52.8]	22 (36.7%) [24.6; 50.1]	
Puntuación criterios ACR/EULAR	(n = 30)	(n = 30)	Total (n = 30)	1,000**
Media (DE)	15 (3)	NA (NA)	15 (3)	
IC95%	[13.9; 16.1]	[NA; NA]	[13.9;16.1]	
Mediana [RIC]	15 [13, 17]	NA [NA, NA]	15 [13,17]	
Tiempo de espera	(n = 30)	(n = 30)	Total (n = 60)	0.246**
Media (DE)	52.3 (40)	38.1 (20.4)	45.2 (32.3)	
IC95%	[37.4; 67.3]	[30.5; 45.8]	[36.9;53.6]	
Mediana [RIC]	51.5 [13.1, 74.7]	38.1 [22.8, 56.6]	40.6 [18.5,64.9]	

DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartílico;

IC95%: intervalo de confianza al 95%.

*Chi-cuadrado de Pearson; significancia estadística < 0,05.

**U de Mann–Whitney; significancia estadística < 0,05.

Tabla 37. Evaluación de la puntuación ACR/EULAR, índice de discapacidad y tiempo trasplante y evento en pacientes sometidos a trasplante pulmonar.

6.2. ANÁLISIS DE TIEMPO TRANSCURRIDO HASTA LA MORTALIDAD

Seguimiento individual según estado vital

La gráfica presentada en la figura 13 muestra una línea de tiempo individual para cada paciente incluido en el estudio, diferenciando entre aquellos con fibrosis pulmonar (etiquetados como “P”) y aquellos con esclerodermia (etiquetados como “E”). En el eje vertical se representan los identificadores de los sujetos, mientras que el eje horizontal representa el tiempo desde el trasplante hasta el evento de interés o último seguimiento.

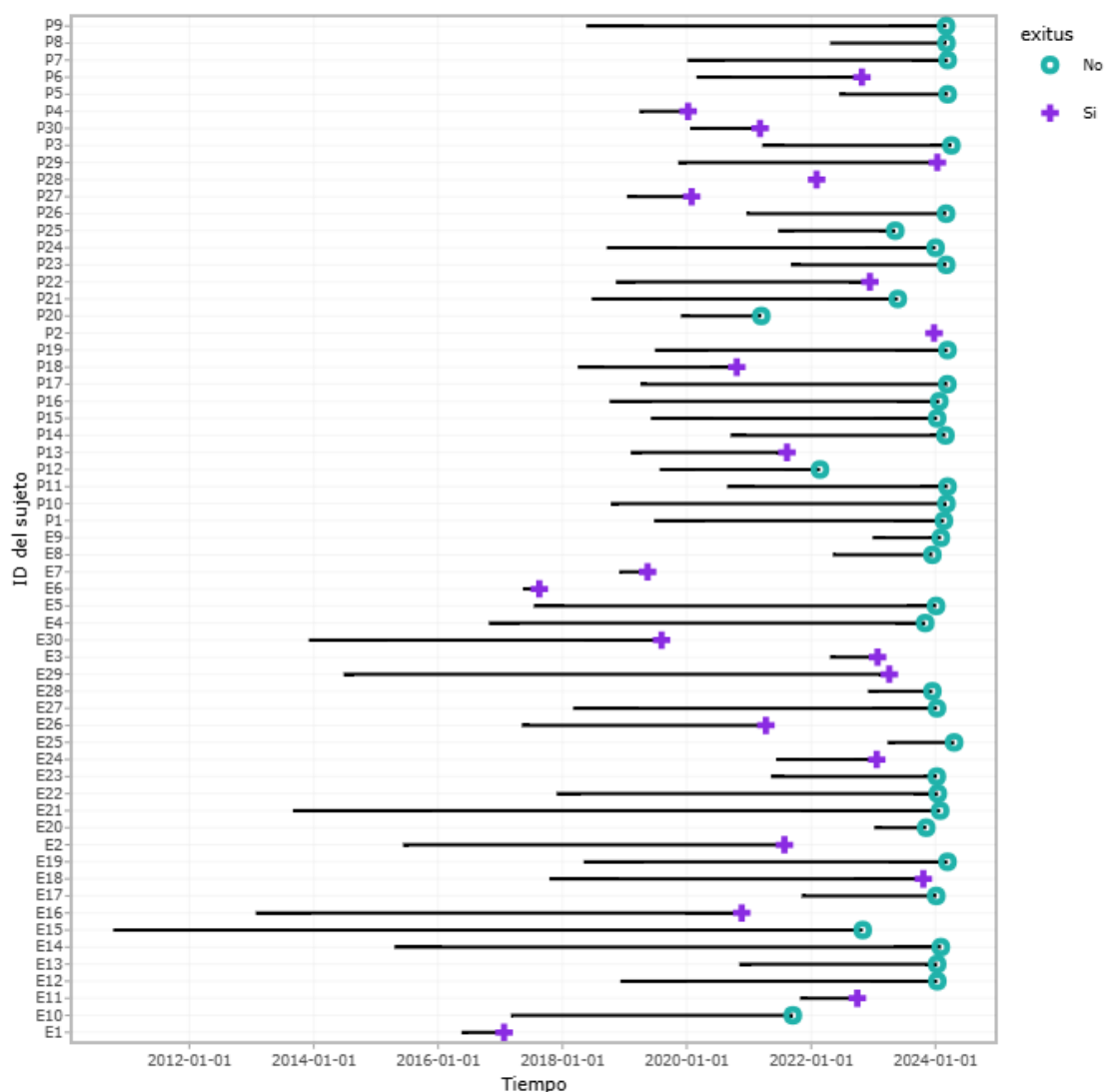


Figura 13. Diagrama de seguimiento individual de los pacientes incluidos en el estudio, según estado vital al finalizar el periodo de observación.

Cada línea negra indica el período de seguimiento de cada paciente. Los puntos de finalización están marcados con un símbolo que distingue entre pacientes vivos (“No”, círculo celeste) y fallecidos (“Sí”, cruz púrpura). A nivel visual, se observa que varios pacientes con fibrosis pulmonar (grupo “P”) presentan eventos de mortalidad más

frecuentes en comparación con los del grupo con esclerodermia (grupo “E”), quienes en su mayoría tienen seguimiento prolongado sin eventos de exitus. Esto concuerda con los datos cuantitativos previamente reportados, donde se observó una mayor proporción de fallecimientos en pacientes con fibrosis pulmonar.

Seguimiento individual según estado vital al cierre del estudio

La gráfica en la Figura 14 muestra la evolución temporal de 60 pacientes sometidos a trasplante pulmonar, distribuidos en dos grupos: fibrosis pulmonar (identificados con la letra “P”) y esclerodermia (identificados con la letra “E”). El eje horizontal representa el tiempo de seguimiento en meses, ajustado desde el momento del trasplante (mes 0), mientras que el eje vertical corresponde al identificador individual de cada paciente. Cada línea horizontal negra representa la duración del seguimiento por paciente, y al final de cada línea se indica el estado vital al cierre del seguimiento: los círculos turquesa corresponden a pacientes vivos (sin exitus) y las cruces púrpuras a pacientes fallecidos (con exitus).

En términos generales, los pacientes con fibrosis pulmonar presentan una mayor frecuencia de exitus a lo largo del tiempo en comparación con aquellos con esclerodermia. Además, los fallecimientos tienden a concentrarse en los primeros 60 meses posteriores al trasplante, especialmente en el grupo con fibrosis pulmonar. En cambio, los pacientes con esclerodermia muestran una mayor proporción de supervivientes, con seguimientos más prolongados y menor densidad de eventos de exitus. Este patrón sugiere una evolución más favorable en términos de sobrevida postrasplante para el grupo con esclerodermia, lo cual podría tener implicaciones clínicas relevantes en la selección y manejo de estos pacientes (Figura 12).

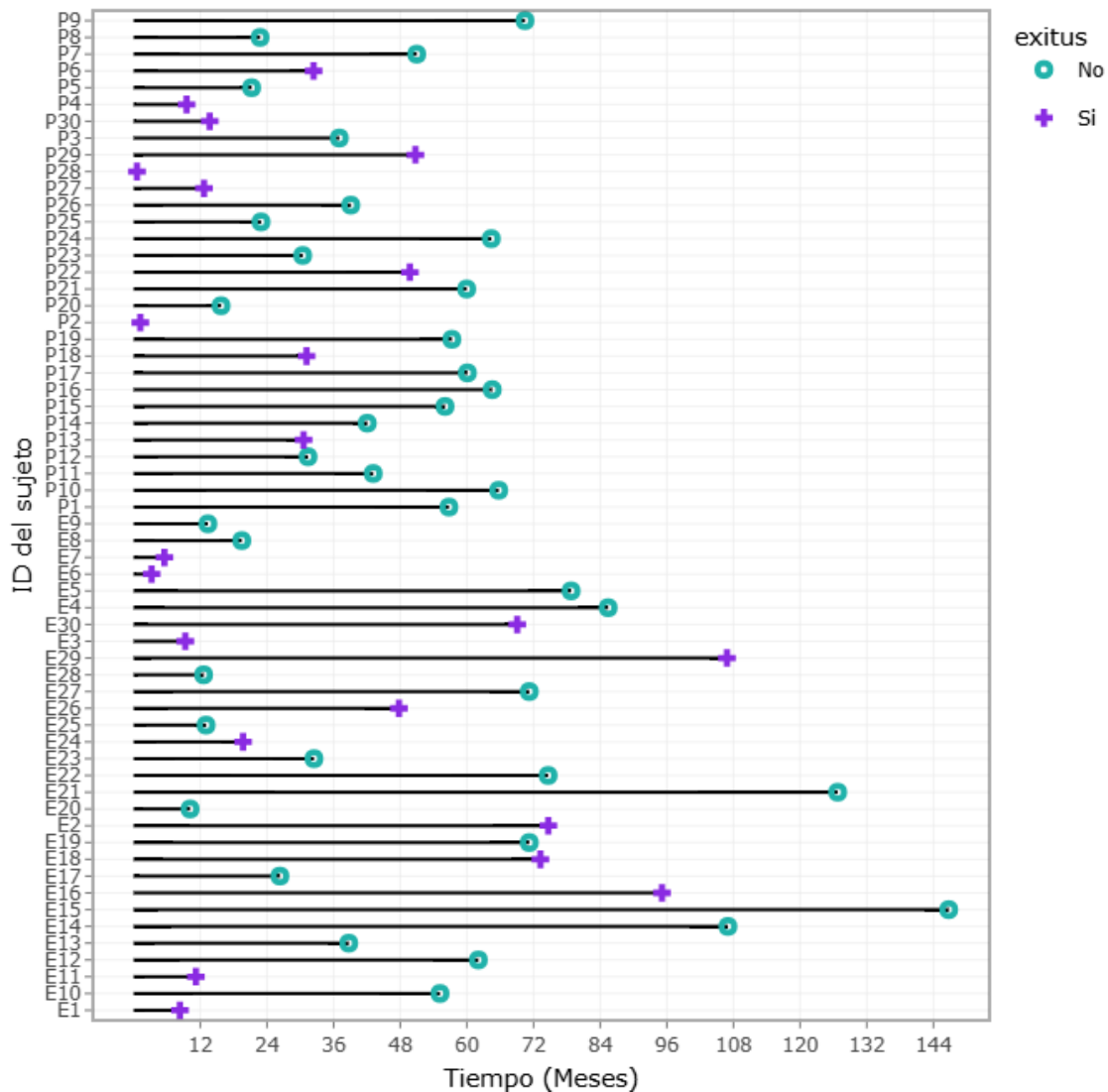


Figura 14. Seguimiento individual de pacientes según estado vital al cierre del estudio (en meses).

6.2.1. Análisis de supervivencia

El análisis de supervivencia constituye una herramienta estadística fundamental para evaluar el tiempo transcurrido hasta la ocurrencia de un evento determinado, como la muerte, el fallo de un sistema o el éxito de una intervención médica. En el presente apartado, se ha llevado a cabo la estimación de la curva de Kaplan-Meier con su respectivo IC 95 %, complementada con un análisis de supervivencia global. Asimismo, se incorpora una tabla que resume las estimaciones de supervivencia acumulada en los siguientes puntos temporales: 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96, 108, 120, 132, 144 meses. Para dicho análisis, se ha considerado como fecha de inicio del seguimiento la variable *fecha_trasplante*, y como fecha final, la variable *último_seguimiento*, correspondiente a

la fecha del evento en aquellos sujetos fallecidos, o a la última fecha de contacto clínico en los restantes. Finalmente, en los análisis comparativos, se ha establecido como categoría de referencia el grupo “No”.

Supervivencia global

La tabla 38 resume los datos de supervivencia global de los 60 pacientes sometidos a trasplante pulmonar. Se registraron un total de 22 eventos de mortalidad durante el período de seguimiento. La media de supervivencia fue de 83,36 meses con una desviación estándar de 9,33 meses, lo que indica una distribución relativamente concentrada en torno al promedio. La mediana de supervivencia fue de 74,67 meses, con un rango intercuartílico (RIC) que inicia en 69,07 meses, aunque no se especifica el valor superior del intervalo. Estos resultados sugieren una supervivencia prolongada tras el trasplante, con más de la mitad de los pacientes vivos aproximadamente seis años después de la intervención.

Supervivencia Global	
Sujetos al inicio (n)	60
Eventos (mortalidad)	22
Media (meses)	83,36
Desviación estándar	9,33
Mediana [RIC] (meses)	74,67 [69,07 -]

RIC: rango intercuartílico;

Tabla 38. Supervivencia global de los pacientes sometidos a trasplante pulmonar.

Supervivencia en meses de pacientes sometidos a trasplantes pulmonar.

La Tabla 39 presenta la estimación de la supervivencia en meses de los pacientes sometidos a trasplante pulmonar, basada en el análisis de Kaplan-Meier. A los 12 meses, la supervivencia estimada era del 86,6%, con una desviación estándar (DE) de 0,044 y un intervalo de confianza (IC95%) entre 78,4% y 95,7%. Esta proporción va disminuyendo progresivamente con el tiempo: al segundo año (24 meses), la supervivencia estimada baja a 81,2%; al tercer año (36 meses), a 74,7%; y a los cinco años (60 meses), a 66,7%. A los 96 meses, menos de la mitad de los pacientes seguía con vida (39%), y a partir del mes 108 en adelante, la supervivencia se estabiliza en 29,2%, manteniéndose constante hasta los 144 meses. La tendencia muestra una disminución gradual de la supervivencia con el tiempo, esperada en este tipo de población, y se acompaña de un incremento

progresivo en la incertidumbre (reflejada por el aumento en la DE y la amplitud del intervalo de confianza) a medida que disminuye el número de sujetos en riesgo. Esto sugiere que las estimaciones son menos precisas en los tiempos más prolongados debido al menor número de pacientes disponibles para seguimiento (Tabla 39).

Tiempo (meses)	Sujetos en riesgo	Eventos	Supervivencia estimada	DE	IC 95%	
					Límite inferior	Límite superior
12	51	8	0,8663	0,0440	0,7843	0,9570
24	40	3	0,8121	0,0512	0,7176	0,9189
36	33	3	0,7473	0,0592	0,6398	0,8729
48	27	1	0,7207	0,0628	0,6074	0,8550
60	19	2	0,6673	0,0686	0,5455	0,8162
72	10	1	0,6196	0,0785	0,4833	0,7943
84	6	2	0,4879	0,1035	0,3219	0,7396
96	4	1	0,3904	0,1203	0,2133	0,7143
108	2	1	0,2928	0,1236	0,1279	0,6699
120	2	0	0,2928	0,1236	0,1279	0,6699
132	1	0	0,2928	0,1236	0,1279	0,6699
144	1	0	0,2928	0,1236	0,1279	0,6699

DE: desviación estándar; IC95%: intervalo de confianza al 95%.

Tabla 39. Supervivencia en meses de los pacientes sometidos a trasplante pulmonar.

La curva de Kaplan-Meier presentada refleja la evolución de la supervivencia global en pacientes sometidos a trasplante pulmonar (Figura 15). Al inicio del seguimiento (mes 0), todos los pacientes estaban vivos, con una probabilidad de supervivencia del 100%. A medida que transcurre el tiempo, esta probabilidad disminuye debido a la ocurrencia de eventos (mortalidad). La mediana de supervivencia se sitúa alrededor de los 95 meses, lo que significa que el 50% de los pacientes ha fallecido o ha salido del estudio en ese punto. Las marcas en forma de cruz representan los casos censurados, es decir, pacientes que no han presentado el evento de interés (muerte) al finalizar su seguimiento. Al final del periodo de observación (144 meses), aproximadamente un 32% de los pacientes permanece con vida, lo que indica una supervivencia considerable a largo plazo. Esta estimación incluye un intervalo de confianza del 95%, representado por las líneas punteadas alrededor de la curva.

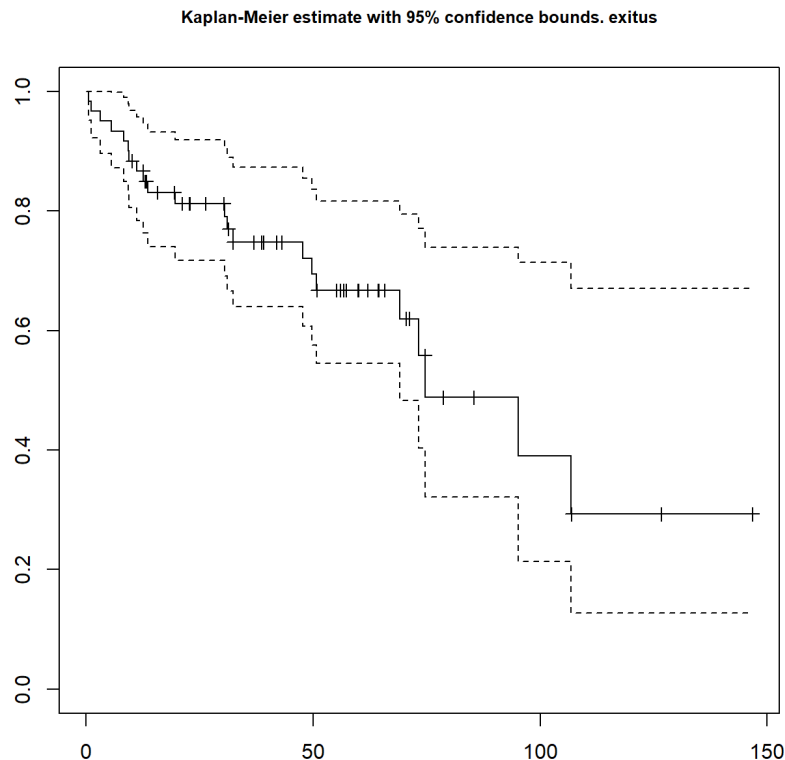


Figura 15. Curva de supervivencia en pacientes sometidos a trasplantes pulmonar. Al inicio, todos los sujetos presentan una supervivencia del 100%, la cual disminuye progresivamente. La mediana de supervivencia se sitúa en aproximadamente 95 meses. Las cruces indican censura (sujetos sin el evento al finalizar seguimiento).

6.2.2. Análisis de supervivencia según hipertensión pulmonar

La figura 16 muestra la curva de supervivencia de Kaplan-Meier estratificada según la presencia o ausencia de HAP en pacientes sometidos a trasplante pulmonar. La línea roja representa a los pacientes sin HAP, mientras que la línea azul representa a aquellos con HAP. Ambas curvas inician con una probabilidad de supervivencia del 100% y disminuyen progresivamente con el tiempo. Visualmente, se observa que la curva de los pacientes con HAP (azul) desciende de manera similar a la de los pacientes sin hipertensión (roja), sin una separación clara entre ambas. El valor de p obtenido ($p = 0.61$) indica que no hay diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia entre los dos grupos. Esto sugiere que, dentro de esta cohorte, la presencia de HAP no afectó de manera significativa la supervivencia postrasplante. En la parte inferior del gráfico se muestra el número de pacientes en riesgo a lo largo del tiempo en cada grupo, disminuyendo progresivamente debido a eventos (muerte) o censura. En conjunto, los datos sugieren que la HAP no tuvo un impacto negativo significativo en la supervivencia de estos pacientes trasplantados.

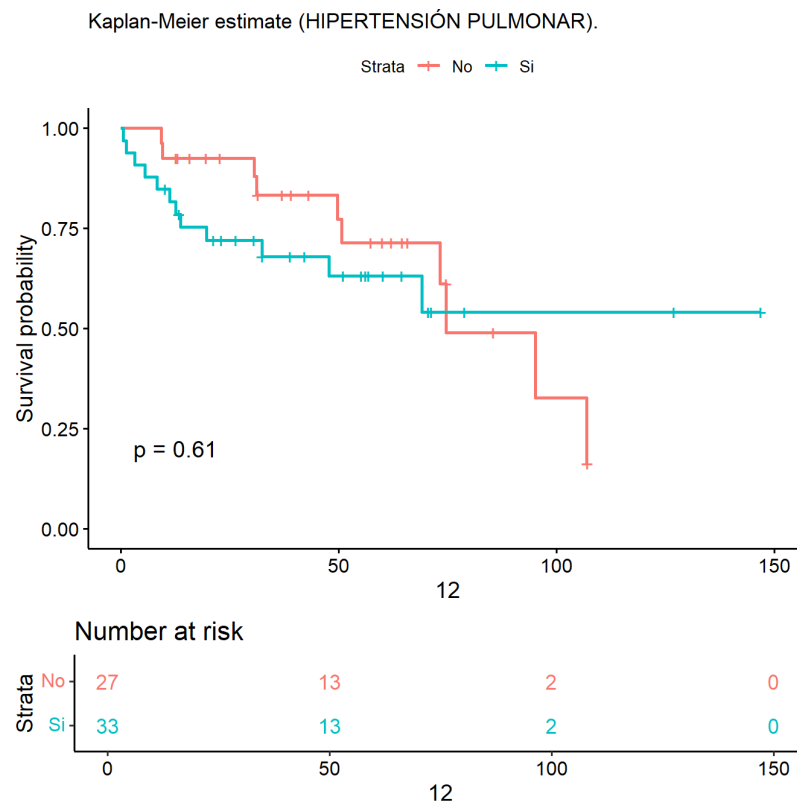


Figura 16. Curva de supervivencia según presencia de hipertensión pulmonar en pacientes sometidos a trasplantes pulmonar. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier estratificada según la presencia o ausencia de hipertensión arterial pulmonar (HAP) en sujetos sometidos a trasplante pulmonar. La línea roja representa a los sujetos sin HAP, y la azul a los que presentaban HAP. Ambas curvas inician con una supervivencia del 100% y descienden de forma similar con el tiempo, sin una separación clara entre grupos.

La figura 17 presenta una curva de supervivencia de Kaplan-Meier que compara la probabilidad de supervivencia entre pacientes trasplantados pulmonares según su enfermedad de base: esclerodermia (línea roja) y fibrosis pulmonar (línea azul). Ambas curvas inician con una supervivencia del 100% y van descendiendo conforme ocurren eventos (muertes) a lo largo del tiempo de seguimiento. Visualmente, se observa que la curva de los pacientes con esclerodermia muestra una caída más sostenida a partir de los 50 meses, mientras que la curva de los pacientes con fibrosis pulmonar tiende a estabilizarse antes, aunque con una pendiente algo más abrupta en los primeros meses. Sin embargo, estas diferencias no alcanzan significación estadística, como lo indica el valor de $p = 0.48$. En cuanto al número de pacientes en riesgo, ambos grupos inician con 30 individuos, pero hacia los 100 meses ya no queda ninguno con fibrosis pulmonar en seguimiento, mientras que todavía permanecen 4 pacientes con esclerodermia. Esto

indica una duración de seguimiento más prolongada en algunos pacientes con esclerodermia, aunque con mayor dispersión en los eventos.

Kaplan-Meier estimate (Enfermedad).

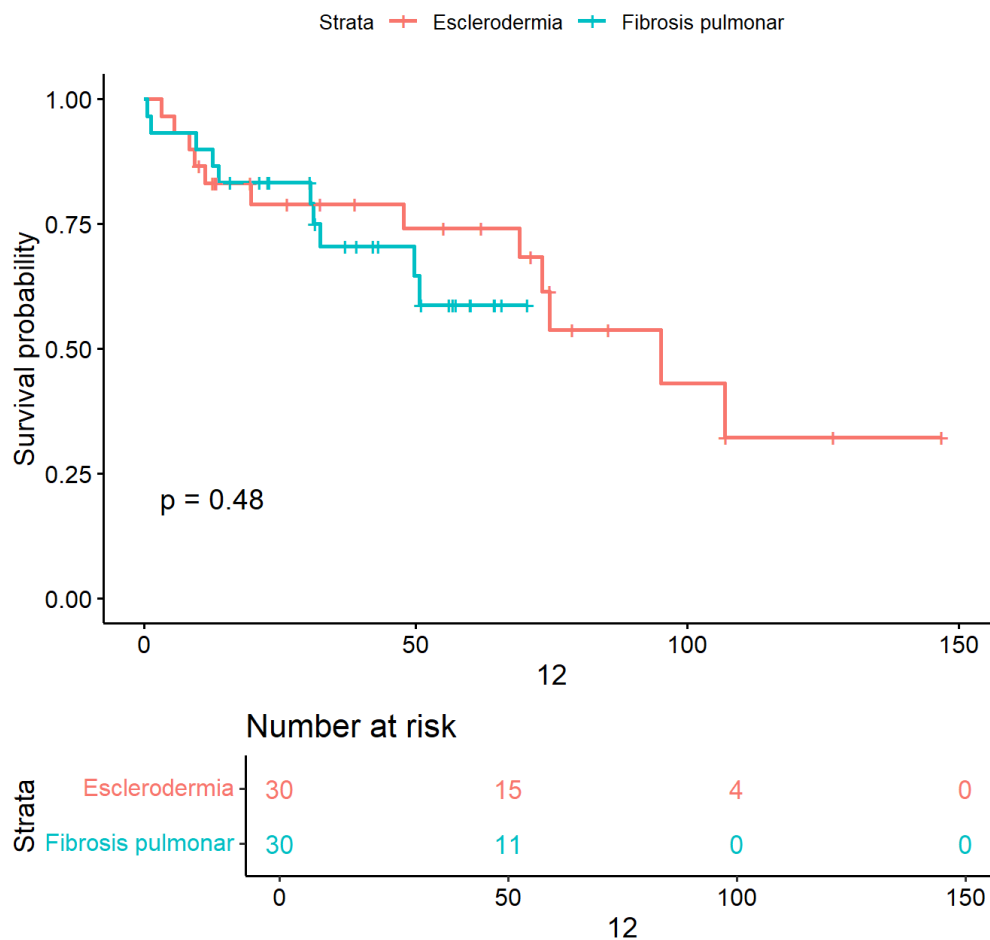


Figura 17. Curva de supervivencia según enfermedad de base en pacientes sometidos a trasplantes pulmonar.

La Tabla 40 presenta un resumen de la mediana de supervivencia (en meses) en pacientes sometidos a trasplante pulmonar, comparando los grupos según la presencia de HAP y según la enfermedad de base. Respecto a la HAP, los pacientes que presentaban esta condición al momento del trasplante (n=33) tuvieron una mediana de supervivencia de 47,77 meses, con un intervalo de confianza del 95%. En contraste, aquellos sin HAP (n=27) mostraron una mayor mediana de supervivencia, alcanzando los 74,67 meses. En cuanto al diagnóstico de base, se observó que los pacientes con esclerodermia (n=30) presentaron la mayor mediana de supervivencia, con 95,13 meses, mientras que aquellos con fibrosis pulmonar (n=30) mostraron una mediana considerablemente menor, de 49,73

meses. Cabe destacar que ambos grupos tuvieron un número igual de registros y eventos (12 en esclerodermia y 10 en fibrosis pulmonar).

Hipertensión pulmonar	Registros	Eventos	Mediana*	IC 95%
Si	33.00	12.00		47.77
No	27.00	10.00	74.67	73.23
Enfermedad de base				
Esclerodermia	30.00	12.00	95.13	73.23
Fibrosis pulmonar	30.00	10.00		49.73

*meses

IC95%: intervalo de confianza al 95%.

Tabla 40. Supervivencia según hipertensión pulmonar y enfermedad de base en pacientes sometidos a trasplantes pulmonar.

La Tabla 41 muestra los resultados de una regresión de Cox univariante que evalúa la asociación entre la presión de la arteria pulmonar y la supervivencia en pacientes sometidos a trasplante pulmonar. La razón de riesgo (HR) obtenida fue de 0,9961, lo cual indica que por cada unidad de incremento en la presión de la arteria pulmonar, el riesgo de mortalidad se reduce en un 0,39%; sin embargo, este efecto es muy leve. El intervalo de confianza al 95% para la HR se sitúa entre 0,9732 y 1,019, lo que incluye el valor nulo (HR = 1), sugiriendo que no hay una asociación estadísticamente significativa. Esto se confirma con un valor p de 0,741, que está muy por encima del umbral de significancia convencional de 0,05 (Tabla 41).

Presión de la arteria pulmonar	
Razón de Riesgo (HR)	0,9961
IC95%	[0,9732 – 1,019]
Valor p	0,741

Tabla 41. Regresión de Cox univariante para presión de la arteria pulmonar en pacientes sometidos a trasplantes pulmonar.

6.3 ANÁLISIS VARIABLES TIEMPO SEGUN COMPLICACIONES EXTRAPULMONARES

Afectación cardíaca

La tabla 42 muestra la comparación de tiempos clínico-quirúrgicos entre pacientes con y sin afectación cardíaca sometidos a trasplante pulmonar. Se observa que, aunque los pacientes con afectación cardíaca presentaron tiempos ligeramente mayores en casi todas las variables evaluadas (incluyendo tiempos de isquemia pulmonar, estancia en UCI, días de intubación, retiro de grapas y estancia intrahospitalaria), ninguna de las diferencias alcanzó significación estadística (todos los valores de $p > 0,05$). Esto sugiere que la presencia de afectación cardíaca no influyó de forma significativa en la evolución temporal posquirúrgica de los pacientes en esta cohorte (Tabla 42).

	Tiempo de isquemia		Días	Retiro de	Estancia	Tiempo*
	PD	PI	UCI	Intubación	grapas	
Afectación cardíaca	Min	Min	Días	Días	Días	Meses
No						
n	38	37	40	40	40	40
Media (DE)	321.8 (99.5)	307.2 (106.2)	36.6 (29.3)	31.2 (28.7)	38 (21.6)	44.1 (32.1)
IC95%	[289.1; 354.5]	[271.8; 342.6]	[27.2; 45.9]	[22; 40.4]	[31.1; 44.9]	[33.8; 54.4]
Mediana [RIC]	300 [250, 375]	285 [240, 370]	32 [12.5, 47.8]	27.5 [4.8, 42.5]	31 [22.8, 48.8]	37.9 [15.2, 64.9]
Si						
n	19	20	20	20	19	20
Media (DE)	337.7 (82.7)	333.5 (118.1)	41.4 (39)	35.8 (37.6)	33.8 (13.5)	47.4 (33.3)
IC95%	[297.9; 377.6]	[278.2; 388.8]	[23.1; 59.7]	[18.2; 53.4]	[27.4; 40.3]	[31.8; 63]
Mediana [RIC]	325 [285, 390]	320 [245, 390]	36 [10.5, 50.8]	31.5 [6.8, 41.5]	30 [24, 42]	42.6 [29.9, 62.9]
Valor p	0.301	0.488	0.851	0.778	0.916	0.689

DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartílico. PD: Pulmón derecho; PI: Pulmón izquierdo; *entre trasplante y evento.

IC95%: intervalo de confianza al 95%.

U de Mann-Whitney: significancia estadística $< 0,05$.

Tabla 42. Comparación de tiempos clínico-quirúrgicos según afectación cardíaca en pacientes sometidos a trasplante pulmonar.

Afectación dérmica

La Tabla 43 compara los tiempos clínico-quirúrgicos entre pacientes con y sin afectación dérmica sometidos a trasplante pulmonar. En general, los pacientes con afectación dérmica (n=21-23) mostraron valores levemente mayores en la mayoría de los parámetros analizados. Por ejemplo, el tiempo medio de isquemia en el pulmón izquierdo fue de 347,4 minutos frente a 275 minutos en pacientes sin afectación. Asimismo, el tiempo medio de intubación fue de 33,2 días en pacientes con afectación dérmica, comparado con 11,3 días en los que no la presentaban. El retiro de grapas también fue más tardío (48,7 vs. 30,8 días), al igual que la estancia intrahospitalaria (39,1 vs. 29,4 días). No obstante, ninguno de estos resultados alcanzó significación estadística ($p > 0,05$), aunque las diferencias en intubación, retiro de grapas y estancia hospitalaria mostraron tendencias sugestivas (valores p entre 0,046 y 0,059) (Tabla 43).

	Tiempo de isquemia		Días		Retiro de	Estancia	Tiempo*
	PD	PI	UCI	Intubación	grapas	intrahospitalaria	
Afectación dérmica	Min	Min	Días	Días	Días	Días	Meses
No							
n	6	6	7	7	7	7	7
Media (DE)	302,7 (60)	275 (55,9)	18,1 (14,6)	11,3 (10,3)	30,3 (16,6)	29,4 (12,7)	68,6 (22,3)
IC95%	[239,7 - 365,6]	[216,4 - 333,6]	[4,6 - 31,7]	[1,8 - 20,8]	[15 - 45,6]	[17,6 - 41,2]	[48 - 89,2]
Mediana [RIC]	317,5 [260 - 352,5]	267,5 [233,8 - 293,8]	11 [8 - 27]	9 [3 - 18,5]	27 [20 - 32]	31 [18,5 - 35,5]	71,2 [54,9 - 76,7]
Si							
n	21	21	23	23	22	23	23
Media (DE)	316,9 (89,4)	347,4 (117,6)	40,4 (30,6)	33,2 (27,2)	48,7 (23,6)	59,1 (39,8)	47,3 (43,2)
IC95%	[276,2 - 357,6]	[293,9 - 400,9]	[27,2 - 53,7]	[21,4 - 45]	[38,2 - 59,1]	[41,9 - 76,3]	[28,7 - 66]
Mediana [RIC]	310 [240 - 375]	340 [250 - 390]	39 [9,5 - 58,5]	34 [6 - 44,5]	45 [30,5 - 66,8]	55 [26,5 - 83,5]	26,3 [11,9 - 74]
Valor p	0,682	0,153	0,095	0,046	0,059	0,059	0,135

DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartílico. PD: Pulmón derecho; PI: Pulmón izquierdo; *entre trasplante y evento.

IC95%: intervalo de confianza al 95%.

U de Mann-Whitney: significancia estadística $< 0,05$.

Tabla 43. Comparación de tiempos clínico-quirúrgicos según afectación dérmica en pacientes sometidos a trasplante pulmonar.

Afectación renal

La Tabla 44 compara los tiempos clínico-quirúrgicos entre pacientes con y sin afectación renal sometidos a trasplante pulmonar. Los pacientes sin afectación renal presentaron tiempos de isquemia en el pulmón derecho e izquierdo con medias de 346,5 y 328,5 minutos, respectivamente, mientras que los pacientes con afectación renal registraron valores menores (296,2 y 295,7 minutos). El análisis reveló una diferencia estadísticamente significativa únicamente en el tiempo de isquemia del pulmón derecho ($p = 0,049$).

En cuanto al resto de los parámetros evaluados, como días de estancia en UCI, intubación, retiro de grapas, estancia intrahospitalaria y tiempo entre trasplante y evento, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos ($p > 0,05$). Estos hallazgos sugieren que la afectación renal podría asociarse a una reducción del tiempo de isquemia en el pulmón derecho, aunque su impacto clínico debe ser interpretado con cautela dada la ausencia de diferencias en los demás indicadores (Tabla 44).

	Tiempo de isquemia		Días	Retiro de	Estancia	Tiempo*	
	PD	PI	UCI	Intubación	grapas		intra-hospitalaria
Afectación renal	Min	Min	Días	Días	Días	Días	Meses
No							
n	35	36	38	38	37	38	38
Media (DE)	346.5 (102.7)	328.5 (119.5)	35.1 (28)	30.2 (27.8)	33 (15)	54.9 (50.9)	41.6 (30.7)
IC95%	[311.2; 381.8]	[288.1; 368.9]	[25.9; 44.3]	[21.1; 39.3]	[28; 38]	[38.2; 71.7]	[31.5; 51.7]
Mediana [RIC]	355 [266.5, 402.5]	325 [245, 397.5]	32 [11, 49.5]	27.5 [6, 41.5]	29 [23, 40]	39.5 [25, 72.2]	37.9 [15.1, 57.2]
Si							
n	22	21	22	22	22	22	22
Media (DE)	296.2 (69)	295.7 (91.1)	43.5 (39.5)	37.1 (37.8)	42.9 (24.1)	62.9 (42.8)	51.4 (34.7)
IC95%	[265.7; 326.8]	[254.2; 337.2]	[26; 61]	[20.4; 53.9]	[32.2; 53.6]	[43.9; 81.9]	[36.1; 66.8]
Mediana [RIC]	295 [241.2, 348.8]	285 [240, 360]	37 [11.2, 71.5]	32.5 [4.8, 43.5]	35 [25.2, 57.8]	50.5 [28, 88.8]	55.5 [22.6, 70.7]
Valor p	0.049	0.367	0.707	0.741	0.175	0.373	0.253

DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartílico. PD: Pulmón derecho; PI: Pulmón izquierdo; *entre trasplante y evento.

IC95%: intervalo de confianza al 95%.

U de Mann–Whitney: significancia estadística $< 0,05$.

Tabla 44. Comparación de tiempos clínico-quirúrgicos según afectación renal en pacientes sometidos a trasplante pulmonar.

Afectación vascular

En la Tabla 45 se presentan los resultados de la comparación de los tiempos clínico-quirúrgicos según la presencia o ausencia de afectación vascular en pacientes sometidos a trasplante pulmonar. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de isquemia del pulmón derecho ni del izquierdo, ni en los días de estancia en UCI, intubación, estancia intrahospitalaria o tiempo total de seguimiento.

Sin embargo, el tiempo hasta el retiro de grapas fue significativamente mayor en pacientes con afectación vascular ($p = 0,035$), lo que podría indicar una recuperación más lenta del sitio quirúrgico en este subgrupo (Tabla 45).

	Tiempo de isquemia		Días		Retiro de	Estancia	Tiempo*
	PD	PI	UCI	Intubación	grapas	intrahospitalaria	
Afectación vascular	Min	Min	Días	Días	Días	Días	Meses
No							
n	33	34	35	35	35	35	35
Media (DE)	331.2 (110.6)	317.8 (122.2)	32.9 (30.1)	27.3 (30.1)	34.5 (19.6)	53.5 (53.3)	37.8 (27.4)
IC95%	[292; 370.4]	[275.2; 360.5]	[22.5; 43.2]	[17; 37.7]	[27.7; 41.2]	[35.2; 71.8]	[28.4; 47.2]
Mediana [RIC]	325 [250, 385]	285 [241.2, 410]	16 [9, 58.5]	10 [2, 41]	26 [22, 42.5]	35 [21, 83]	32.4 [13.5, 58.6]
Si							
n	24	23	25	25	24	25	25
Media (DE)	321.4 (66)	314.3 (92.2)	45.6 (35.1)	40.3 (32.9)	39.9 (18.9)	64 (39.2)	55.7 (36.1)
IC95%	[293.6; 349.3]	[274.5; 354.2]	[31.1; 60.1]	[26.7; 53.9]	[31.9; 47.9]	[47.8; 80.2]	[40.7; 70.6]
Mediana [RIC]	310 [258.8, 356]	330 [235, 372.5]	39 [27, 48]	34 [24, 44]	32 [29.8, 49]	55 [41, 72]	50.7 [31.1, 73.2]
Valor p	1.000	0.852	0.091	0.035	0.102	0.078	0.05

DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartílico. PD: Pulmón derecho; PI: Pulmón izquierdo; *entre trasplante y evento.

IC95%: intervalo de confianza al 95%.

U de Mann–Whitney: significancia estadística $< 0,05$.

Tabla 45. Comparación de tiempos clínico-quirúrgicos según afectación vascular en pacientes sometidos a trasplante pulmonar.

Infección de herida

En la Tabla 46 se comparan los tiempos clínico-quirúrgicos entre pacientes con y sin infección de herida tras el trasplante pulmonar. Los pacientes con infección presentaron

tiempos significativamente mayores en varias variables. En particular, el tiempo medio de estancia en UCI fue de 61,6 días en el grupo con infección frente a 35,1 días en el grupo sin infección ($p = 0,048$). También se observaron diferencias significativas en el tiempo de intubación (52,3 vs. 30,2 días; $p = 0,074$), retiro de grapas (51,1 vs. 34,7 días; $p = 0,034$) y estancia intrahospitalaria (94,1 vs. 53,1 días; $p = 0,014$). Finalmente, el tiempo entre el trasplante y el evento fue considerablemente menor en pacientes con infección (16,5 meses) frente a quienes no presentaron infección (49 meses), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,007$). Estos hallazgos sugieren que la infección de herida se asocia a un curso postoperatorio más prolongado y complejo (Tabla 46).

	Tiempo de isquemia		Días		Retiro de	Estancia	Tiempo*
	PD	PI	UCI	Intubación	grapas	intrahospitalaria	
Infección de herida	Min	Min	Días	Días	Días	Días	Meses
No							
n	50	50	53	53	52	53	53
			35.1				
Media (DE)	327 (97.4)	307.6 (109.9)	(31.3)	30.2 (31)	34.7 (18.4)	53.1 (46.4)	49 (32.3)
IC95%	[299.3; 354.7]	[276.4; 338.8]	[26.5; 43.7]	[21.6; 38.7]	[29.6; 39.9]	[40.3; 65.9]	[40.1; 57.9]
Mediana [RIC]	310 [256.2, 383.8]	285 [232.5, 373.8]	32 [11, 46]	26 [4, 41]	29.5 [22, 40.2]	43 [23, 70]	49.7 [22.8, 69.1]
Si							
n	7	7	7	7	7	7	7
			61.6				
Media (DE)	327.9 (67.8)	379.3 (97.4)	(35.3)	52.3 (32.6)	51.1 (21.3)	94.1 (46.1)	16.5 (11.8)
IC95%	[265.1; 390.6]	[289.2; 469.4]	[28.9; 94.2]	[22.1; 82.4]	[31.5; 70.8]	[51.5; 136.8]	[5.6; 27.4]
Mediana [RIC]	350 [280, 355]	365 [330, 455]	64 [37.5, 89.5]	58 [28, 74.5]	47 [37, 63]	97 [68.5, 114]	13 [7.8, 25.4]
Valor p	0.913	0.093	0.048	0.074	0.034	0.014	0.007

DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartílico. PD: Pulmón derecho; PI: Pulmón izquierdo; *entre trasplante y evento.

IC95%: intervalo de confianza al 95%.

U de Mann–Whitney: significancia estadística $< 0,05$.

Tabla 46. Comparación de tiempos clínico-quirúrgicos según infección de herida en pacientes sometidos a trasplante pulmonar.

Dehiscencia de herida

La Tabla 47 presenta una comparación de los tiempos clínico-quirúrgicos en pacientes con y sin dehiscencia de herida sometidos a trasplante pulmonar. Aunque no se

observaron diferencias estadísticamente significativas en los tiempos de isquemia (pulmón derecho e izquierdo), UCI, intubación o retiro de grapas, sí se identificaron diferencias relevantes en la estancia intrahospitalaria y en el tiempo total entre el trasplante y el evento (seguimiento). Los pacientes con dehiscencia presentaron una estancia hospitalaria más prolongada (77.1 vs. 54.5 días) y un menor tiempo total de seguimiento (15.7 vs. 50.7 meses), siendo este último estadísticamente significativo ($p = 0.001$), lo que sugiere un impacto adverso de la dehiscencia sobre la evolución postoperatoria (Tabla 47).

Dehiscencia de herida	Tiempo de isquemia		Días		Retiro de	Estancia	Tiempo*
	PD	PI	UCI	Intubación	grapas	intrahospitalaria	
	Min	Min	Días	Días	Días	Días	Meses
No							
n	48	48	51	51	50	51	51
Media (DE)	325.8 (97.9)	307 (110.9)	35.6 (32.1)	31.1 (32.3)	35.8 (18.7)	54.5 (48.5)	50.4 (32)
IC95%	[297.4; 354.2]	[274.8; 339.2]	[26.6; 44.7]	[22.1; 40.2]	[30.5; 41.1]	[40.8; 68.1]	[41.4; 59.4]
Mediana [RIC]	310 [253.8, 381.2]	285 [230, 376.2]	32 [11, 49]	26 [4, 40.5]	30 [23, 41.8]	43 [22, 73]	50.7 [24.6, 69.8]
Si							
n	9	9	9	9	9	9	9
Media (DE)	333.9 (72.1)	366.7 (96.6)	52.6 (33.6)	41.8 (28)	41.4 (23.2)	77.1 (41.4)	15.7 (11.8)
IC95%	[278.5; 389.3]	[292.4; 440.9]	[26.7; 78.4]	[20.3; 63.3]	[23.6; 59.3]	[45.3; 108.9]	[6.7; 24.8]
Mediana [RIC]	350 [260, 375]	360 [310, 420]	46 [26, 79]	42 [25, 44]	32 [25, 47]	70 [44, 93]	15.7 [5.5, 22.8]
Valor p	0.638	0.12	0.093	0.133	0.48	0.057	0.001

DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartílico. PD: Pulmón derecho; PI: Pulmón izquierdo; *entre trasplante y evento.

IC95%: intervalo de confianza al 95%.

U de Mann-Whitney: significancia estadística $< 0,05$.

Tabla 47. Comparación de tiempos clínico-quirúrgicos según dehiscencia de herida en pacientes sometidos a trasplante pulmonar.

Intervención quirúrgica por dehiscencia de herida

La tabla 48 muestra la comparación de tiempos clínico-quirúrgicos entre pacientes sometidos o no a intervención quirúrgica por dehiscencia de herida. Los pacientes intervenidos quirúrgicamente (n=4) presentaron una tendencia a mayores tiempos en casi todas las variables evaluadas en comparación con quienes no fueron intervenidos (n=53). Particularmente, se observaron valores promedio más altos en el tiempo de estancia en UCI (59.5 vs. 36.7 días), días de intubación (43.2 vs. 31 días), retiro de grapas (56.2 vs. 35.4 días) y estancia intrahospitalaria (87.5 vs. 55.8 días). Estas diferencias fueron estadísticamente significativas en las variables de retiro de grapas ($p=0.043$), estancia intrahospitalaria ($p=0.037$) y días de intubación ($p=0.056$, tendencia), mientras que el tiempo entre trasplante y evento ($p=0.208$) y los tiempos de isquemia no mostraron diferencias relevantes. Esto sugiere que la necesidad de intervención quirúrgica por dehiscencia se asocia con una evolución postoperatoria más compleja (Tabla 48).

	Tiempo de isquemia		Días		Retiro de	Estancia	Tiempo*
	PD	PI	UCI	Intubación	grapas	intrahospitalaria	
Intervención quirúrgica por dehiscencia	Min	Min	Días	Días	Días	Días	Meses
No							
n	53	53	56	56	55	56	56
Media (DE)	322 (95)	311.2 (109.1)	36.7 (33.1)	32 (32.6)	35.3 (18.4)	55.8 (48.7)	46.8 (32.9)
IC95%	[295.8; 348.1]	[281.1; 341.2]	[27.8; 45.5]	[23.3; 40.7]	[30.3; 40.2]	[42.7; 68.8]	[38; 55.6]
Mediana [RIC]	310 [250, 380]	290 [230, 375]	30 [11, 48.5]	25.5 [4.8, 41.8]	30 [22.5, 41.5]	43.5 [23.8, 72.5]	45.5 [15.2, 66.6]
Si							
n	4	4	4	4	4	4	4
Media (DE)	395 (33.9)	386.2 (115.6)	59.5 (15.2)	43.2 (11.1)	56.2 (24.7)	87.5 (16.4)	23.6 (6.1)
IC95%	[341; 449]	[202.4; 570.1]	[35.3; 83.7]	[25.6; 60.9]	[17; 95.5]	[61.4; 113.6]	[13.9; 33.3]
Mediana [RIC]	392.5 [371.2, 416.2]	395 [298.8, 482.5]	56.5 [48.2, 67.8]	42 [39.2, 46]	52 [41, 67.2]	92 [84.2, 95.2]	21.2 [19.6, 25.2]
Valor p	0.047	0.211	0.056	0.15	0.043	0.037	0.208

DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartílico. PD: Pulmón derecho; PI: Pulmón izquierdo; *entre trasplante y evento.

IC95%: intervalo de confianza al 95%.

U de Mann–Whitney: significancia estadística < 0,05.

Tabla 48. Comparación de tiempos clínico-quirúrgicos según intervención quirúrgica por dehiscencia de herida en pacientes sometidos a trasplante pulmonar.

Sutura bronquial

En la Tabla 49 se comparan los tiempos clínico-quirúrgicos según el tipo de sutura bronquial en pacientes sometidos a trasplante pulmonar. Los pacientes con sutura de puntos sueltos ($n = 33$) presentaron una media de tiempo de isquemia de 337,4 minutos para el pulmón derecho y 289,1 minutos para el izquierdo, con una mediana de estancia hospitalaria de 42 días y un tiempo entre trasplante y evento de 41,1 meses. Por su parte, aquellos con sutura continua ($n = 24$) mostraron tiempos de isquemia levemente inferiores y una estancia hospitalaria más prolongada (mediana de 48,5 días) aunque con un tiempo postrasplante similar (36,7 meses). No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en ninguna de las variables evaluadas (todos los valores $p > 0,05$) (Tabla 49).

	Tiempo de isquemia		Días		Retiro de grapas	Estancia intrahospitalaria	Tiempo*
	PD	PI	UCI	Intubación			
Sutura bronquial	Min	Min	Días	Días	Días	Días	Meses
Puntos sueltos							
n	33	35	36	36	35	36	36
Media (DE)	337.4 (96.6)	289.1 (93.4)	39.8 (36.6)	33.9 (36.3)	37.2 (20.4)	52.6 (35.7)	46.9 (33.5)
IC95%	[303.1; 371.6]	[257; 321.1]	[27.4; 52.2]	[21.6; 46.2]	[30.2; 44.2]	[40.5; 64.6]	[35.5; 58.2]
Mediana [RIC]	350 [260, 395]	280 [230, 345]	30 [11, 55.8]	25 [5.8, 43.2]	30 [23, 43]	42 [26, 77.5]	41.1 [22.1, 64.9]
Continua							
n	24	22	24	24	24	24	24
Media (DE)	313 (89.8)	360 (122.6)	35.8 (26)	31 (23.8)	36 (18.2)	65.8 (61.9)	42.7 (30.9)
IC95%	[275; 350.9]	[305.6; 414.3]	[24.8; 46.8]	[20.9; 41.1]	[28.3; 43.6]	[39.7; 92]	[29.7; 55.8]
Mediana [RIC]	290 [247.5, 352.5]	372.5 [246.2, 460.5]	36 [13.5, 46.5]	35.5 [7, 42.5]	32 [22, 46.8]	48.5 [27, 76.5]	36.7 [15.2, 62.3]
Valor p	0.201	0.03	1	0.856	0.957	0.608	0.774

DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartílico. PD: Pulmón derecho; PI: Pulmón izquierdo; *entre trasplante y evento.

IC95%: intervalo de confianza al 95%.

U de Mann–Whitney: significancia estadística $< 0,05$.

Tabla 49. Comparación de tiempos clínico-quirúrgicos según sutura bronquial en pacientes sometidos a trasplante pulmonar.

Dehiscencia de sutura bronquial

En la tabla 50 se comparan los tiempos clínico-quirúrgicos según la presencia de dehiscencia de la sutura bronquial en pacientes sometidos a trasplante pulmonar. Se observa que los valores promedio de los tiempos quirúrgicos (isquemia del pulmón

derecho e izquierdo, estancia en UCI, días de intubación, retiro de grapas, estancia intrahospitalaria y tiempo entre trasplante y evento) son en general más elevados en los pacientes que presentaron dehiscencia de la sutura bronquial. Sin embargo, ninguno de estos tiempos presentó diferencias estadísticamente significativas al comparar ambos grupos, ya que todos los valores *p* fueron mayores a 0,05. Esto indica que la presencia de dehiscencia de sutura bronquial no se asoció con variaciones relevantes en los tiempos clínico-quirúrgicos evaluados (Tabla 50).

Dehiscencia de sutura bronquial	Tiempo de isquemia		Días UCI	Días Intubación	Retiro de grapas	Estancia intrahospitalaria	Tiempo*
	PD	PI					
	Min	Min	Días	Días	Días	Días	Meses
No							
n	53	54	56	56	55	56	56
Media (DE)	325.5 (95.3)	313.4 (112)	36.6 (32.5)	30.9 (31.3)	36.2 (19.3)	56.7 (48.9)	46.2 (32.8)
IC95%	[299.3; 351.8]	[282.9; 344]	[27.9; 45.3]	[22.5; 39.3]	[31; 41.4]	[43.6; 69.8]	[37.5; 55]
Mediana [RIC]	310 [250, 380]	287.5 [232.5, 378.8]	32 [11, 49.2]	27 [4.8, 41.2]	30 [23, 43]	44.5 [23.8, 74.5]	40.6 [19.6, 66.6]
Si							
n	4	3	4	4	4	4	4
Media (DE)	347.5 (79)	370 (55.7)	60.2 (28.6)	58.5 (28.2)	43 (21.2)	74.2 (28.7)	31 (21.4)
IC95%	[221.8; 473.2]	[231.7; 508.3]	[14.8; 105.7]	[13.6; 103.4]	[9.3; 76.7]	[28.6; 119.9]	[-3; 65]
Mediana [RIC]	340 [308.8, 378.8]	360 [340, 395]	62 [40.8, 81.5]	61.5 [39.5, 80.5]	42.5 [26.5, 59]	76 [62, 88.2]	31.8 [14.2, 48.6]
Valor p	0.532	0.26	0.103	0.058	0.577	0.173	0.366

DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartílico. PD: Pulmón derecho; PI: Pulmón izquierdo; *entre trasplante y evento.

IC95%: intervalo de confianza al 95%.

U de Mann–Whitney: significancia estadística < 0,05.

Tabla 50. Comparación de tiempos clínico-quirúrgicos según dehiscencia de sutura bronquial en pacientes sometidos a trasplante pulmonar.

Gastroparesia

En la Tabla 51 se comparan diversos tiempos clínico-quirúrgicos entre pacientes con y sin gastroparesia sometidos a trasplante pulmonar. Se observa que los pacientes con gastroparesia presentan mayores tiempos en varios parámetros evaluados. En particular, muestran una mayor duración media de intubación (33.4 vs. 23.1 días), retiro de grapas (31.4 vs. 26.3 días), estancia intrahospitalaria (74.4 vs. 42.4 días) y tiempo entre trasplante y evento (41.1 vs. 49.1 meses), diferencias que resultaron estadísticamente significativas

en los tres primeros (valores p de 0.003, 0.091, 0.002 y 0.379, respectivamente). En cuanto a los tiempos de isquemia, aunque no se hallaron diferencias significativas, los valores promedio también fueron más altos en el grupo con gastroparesia. Estos hallazgos sugieren que la presencia de gastroparesia podría asociarse a una evolución postoperatoria más prolongada (Tabla 51).

	Tiempo de isquemia		Días		Retiro de	Estancia	Tiempo*
	PD	PI	UCI	Intubación	grapas	intrahospitalaria	
Gastroparesia	Min	Min	Días	Días	Días	Días	Meses
No							
n	29	29	31	31	30	31	31
			28		33.4		
Media (DE)	305 (84.2)	309 (125.6)	(30.2)	23.1 (29.3)	(18.9)	42.4 (32.4)	49.1 (35.6)
IC95%	[273; 337]	[261.3; 356.8]	[16.9; 39]	[12.4; 33.9]	[26.4; 40.5]	[30.5; 54.2]	[36.1; 62.2]
Mediana [RIC]	277 [240, 375]	285 [220, 365]	12 [6, 41]	9 [2, 36]	26.5 [21.2, 41.5]	31 [20, 53]	50.7 [14.7, 70.8]
Si							
n	28	28	29	29	29	29	29
		324.1	49.1				
Media (DE)	350 (99.1)	(93.3)	(32)	43 (31.4)	40 (19.6)	74.4 (56.2)	41.1 (28.4)
IC95%	[311.5; 388.4]	[287.9; 360.3]	[36.9; 61.3]	[31; 55]	[32.6; 47.5]	[53.1; 95.8]	[30.2; 51.9]
	337.5						
Mediana [RIC]	[278.8, 401.2]	315 [261.2, 397.5]	42 [26, 65]	40 [25, 62]	32 [26, 54]	67 [41, 91]	32.5 [21.2, 56.1]
Valor p	0.063	0.397	0.001	0.003	0.091	0.002	0.379

DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartílico. PD: Pulmón derecho; PI: Pulmón izquierdo; *entre trasplante y evento.

IC95%: intervalo de confianza al 95%.

U de Mann–Whitney: significancia estadística < 0,05.

Tabla 51. Comparación de tiempos clínico-quirúrgicos según gastroparesia en pacientes sometidos a trasplante pulmonar.

Paresia frénica

En la Tabla 52 se comparan los tiempos clínico-quirúrgicos entre pacientes con y sin paresia frénica sometidos a trasplante pulmonar. Los pacientes con paresia frénica mostraron mayores tiempos promedio en casi todos los parámetros evaluados, como días de estancia en UCI (55,9 vs. 29,4 días), intubación (49,8 vs. 24,2 días) y hospitalización (72,9 vs. 50,4 días), con diferencias estadísticamente significativas en estos tres últimos (valores p de 0,004, 0,012 y 0,005 respectivamente). No se observaron diferencias significativas en los tiempos de isquemia pulmonar ni en el tiempo entre trasplante y

evento. Estos hallazgos sugieren que la presencia de paresia frénica podría estar asociada a una evolución postoperatoria más prolongada (Tabla 52).

Paresia frénica	Tiempo de isquemia		Días		Retiro de grapas	Estancia intrahospitalaria	Tiempo*
	PD	PI	UCI	Intubación			
	Min	Min	Días	Días	Días	Días	Meses
No							
n	37	38	40	40	39	40	40
Media (DE)	322.9 (91.9)	311.6 (125.1)	29.4 (25.3)	24.2 (24)	37.1 (20.9)	50.4 (50.5)	47.6 (34.8)
IC95%	[292.2; 353.5]	[270.5; 352.7]	[21.3; 37.4]	[16.5; 31.9]	[30.3; 43.9]	[34.2; 66.5]	[36.5; 58.7]
Mediana [RIC]	310 [250, 385]	287.5 [222.5, 377.5]	22 [8.5, 43.8]	15 [3.8, 39.2]	32 [23, 45]	35 [21, 66]	41.1 [19.6, 69.6]
Si							
n	20	19	20	20	20	20	20
Media (DE)	334.9 (99.2)	326.1 (73.7)	55.9 (38.7)	49.8 (38.4)	35.9 (16.3)	72.9 (39)	40.5 (26.7)
IC95%	[288.5; 381.3]	[290.5; 361.6]	[37.7; 74]	[31.8; 67.7]	[28.3; 43.5]	[54.6; 91.2]	[28; 53]
Mediana [RIC]	317.5 [269.8, 380]	330 [277.5, 382.5]	43.5 [26.8, 81]	39 [24.8, 73.8]	30 [22.8, 45]	62.5 [44.8, 88.8]	36.7 [15.2, 56.4]
Valor p	0.713	0.356	0.004	0.012	0.949	0.005	0.51

DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartílico. PD: Pulmón derecho; PI: Pulmón izquierdo; *entre trasplante y evento.

IC95%: intervalo de confianza al 95%.

U de Mann–Whitney: significancia estadística < 0,05.

Tabla 52. Comparación de tiempos clínico-quirúrgicos según paresia frénica en pacientes sometidos a trasplante pulmonar.

Rechazo agudo de trasplante

La Tabla 53 compara los tiempos clínico-quirúrgicos en pacientes con y sin rechazo agudo sometidos a trasplante pulmonar. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en ninguna de las variables evaluadas. Los tiempos de isquemia, días de estancia en UCI, intubación, retiro de grapas, hospitalización y seguimiento fueron similares entre los pacientes con rechazo agudo (n=32) y aquellos sin rechazo (n=24). La mediana del tiempo total de seguimiento fue de 44,8 meses en los pacientes con rechazo frente a 46,7 meses en los pacientes sin rechazo (p = 0,963), lo que sugiere que el rechazo agudo no se asoció con una prolongación o acortamiento significativo del curso clínico postoperatorio (Tabla 53).

	Tiempo de isquemia		Días		Retiro de	Estancia	Tiempo*
	PD	PI	UCI	Intubación	grapas	intrahospitalaria	
Rechazo agudo	Min	Min	Días	Días	Días	Días	Meses
No							
n	24	24	25	25	24	25	25
Media (DE)	316.5 (74.8)	317.2 (109.5)	40.7 (35.4)	37 (35)	39.6 (21.6)	56.2 (34.2)	46.7 (36.1)
IC95%	[285; 348.1]	[270.9; 363.4]	[26.1; 55.3]	[22.5; 51.4]	[30.5; 48.7]	[42.1; 70.4]	[31.7; 61.6]
Mediana [RIC]	317.5 [260, 375]	300 [237.5, 420]	33 [12, 64]	29 [9, 46]	32 [22.8, 54.8]	44 [30, 82]	39.1 [19.7, 64.4]
Si							
n	32	32	34	34	34	34	34
Media (DE)	332.6 (106.9)	317.2 (113.9)	37.1 (31.1)	30.6 (29.3)	34.5 (17.9)	59.4 (56.9)	44.8 (30)
IC95%	[294; 371.1]	[276.1; 358.2]	[26.2; 47.9]	[20.3; 40.8]	[28.2; 40.7]	[39.6; 79.3]	[34.4; 55.3]
Mediana [RIC]	300 [250, 381.2]	302.5 [237.5, 376.2]	33.5 [11, 49.8]	29 [4.2, 39.8]	28.5 [23, 41.5]	45.5 [21.8, 73.8]	42.6 [13.4, 65.4]
Valor p	0.927	1	0.747	0.416	0.425	0.64	0.963

DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartílico. PD: Pulmón derecho; PI: Pulmón izquierdo; *entre trasplante y evento.

IC95%: intervalo de confianza al 95%.

U de Mann–Whitney: significancia estadística < 0,05.

Tabla 53. Comparación de tiempos clínico-quirúrgicos según rechazo agudo en pacientes sometidos a trasplante pulmonar.

Rechazo crónico de trasplante

En la Tabla 54 se comparan los tiempos clínico-quirúrgicos en pacientes con y sin rechazo crónico tras el trasplante pulmonar. Se observa que aquellos con rechazo crónico (n = 9) presentaron un mayor tiempo total entre el trasplante y el evento (media: 64,6 meses) en comparación con los que no presentaron rechazo (n = 47; media: 41,6 meses), diferencia que fue estadísticamente significativa (p = 0,008). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los tiempos de isquemia, días en UCI, intubación, retiro de grapas ni estancia intrahospitalaria entre ambos grupos (Tabla 54).

	Tiempo de isquemia		Días		Retiro de	Estancia	Tiempo*
	PD	PI	UCI	Intubación	grapas	intrahospitalaria	
Rechazo crónico	Min	Min	Días	Días	Días	Días	Meses
No							
n	47	47	49	49	48	49	49
Media		316.6					
(DE)	331.3 (95.1)	(113.4)	39.5 (34)	33.6 (32.8)	38 (19.6)	60.6 (51.5)	41.6 (33.1)
IC95%	[303.3; 359.2]	[283.3; 349.9]	[29.8; 49.3]	[24.1; 43]	[32.3; 43.6]	[45.8; 75.4]	[32.1; 51.1]
Mediana	325 [260, 382.5]	295 [235, 385]	33 [11, 53]	29 [6, 44]	31 [23, 47.5]	46 [27, 84]	37 [13.4, 60]
Si							
n	9	9	10	10	10	10	10
Media		303.9					
(DE)	302.8 (93.6)	(97.6)	32.8 (27.4)	29.5 (28.6)	31.2 (19.1)	46 (25.7)	64.6 (22.3)
IC95%	[230.8; 374.7]	[228.9; 378.9]	[13.2; 52.4]	[9.1; 49.9]	[17.6; 44.8]	[27.6; 64.4]	[48.6; 80.6]
Mediana	260 [240, 380]	285 [240, 370]	30.5 [7.8, 44.2]	29 [3.2, 41]	27.5 [17.2, 36.5]	45.5 [25, 59.5]	70.2 [58.2, 74.7]
Valor p	0.384	0.893	0.558	0.731	0.232	0.592	0.008

DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartílico. PD: Pulmón derecho; PI: Pulmón izquierdo; *entre trasplante y evento.

IC95%: intervalo de confianza al 95%.

U de Mann–Whitney: significancia estadística < 0,05.

Tabla 54. Comparación de tiempos clínico-quirúrgicos según rechazo crónico en pacientes sometidos a trasplante pulmonar.

Tipo de rechazo

La tabla muestra la comparación de tiempos clínico-quirúrgicos según el tipo de rechazo en pacientes sometidos a trasplante pulmonar. Se evaluaron tres subgrupos: rechazo celular, humoral y ausencia de rechazo. Los pacientes con rechazo celular (n=36) presentaron una mediana de estancia hospitalaria de 54 días y un tiempo total entre trasplante y evento de 47,8 meses. En contraste, el único paciente con rechazo humoral mostró tiempos notablemente mayores en varias variables (por ejemplo, 103 días en UCI y 66 días hasta retiro de grapas), aunque por su bajo número no se permite inferencia estadística válida. Por otro lado, los pacientes sin rechazo (n=20) tuvieron tiempos intermedios, con una mediana de estancia de 62 días y 34,1 meses entre trasplante y evento. Ninguna de las comparaciones alcanzó significancia estadística ($p > 0,05$) (Tabla 55).

	Tiempo de isquemia		Días		Retiro de	Estancia	Tiempo*
	PD	PI	UCI	Intubación	grapas	intrahospitalaria	
Tipo de rechazo	Min	Min	Días	Días	Días	Días	Meses
Celular							
n	36	36	39	39	38	39	39
Media		319.4	33.9				
(DE)	332.3 (106.3)	(110.4)	(29.9)	28.8 (29.5)	33.7 (17.5)	53.4 (51.8)	46.9 (29.5)
IC95%	[296.4; 368.3]	[282.1; 356.8]	[24.3; 43.6]	[19.3; 38.4]	[27.9; 39.4]	[36.6; 70.1]	[37.4; 56.5]
Mediana	317.5 [248.8,	315 [243.8,	28 [9.5,		28.5 [22.2,		47.8 [20,
[RIC]	381.2]	376.2]	46]	25 [4, 38.5]	41.5]	41 [21, 64]	70.2]
Humoral							
n	1	1	1	1	1	1	1
Media							
(DE)	310 (NA)	225 (NA)	103 (NA)	72 (NA)	66 (NA)	166 (NA)	5.5 (NA)
IC95%	[NA; NA]	[NA; NA]	[NA; NA]	[NA; NA]	[NA; NA]	[NA; NA]	[NA; NA]
Mediana	310 [310,	225 [225,	103 [103,				5.5 [5.5,
[RIC]	310]	225]	103]	72 [72, 72]	66 [66, 66]	166 [166, 166]	5.5]
Ninguno							
n	20	20	20	20	20	20	20
Media		315.6	43.2				
(DE)	318.5 (70.5)	(113.4)	(35.1)	38.4 (35.1)	40.9 (21.5)	61.2 (32.9)	43.9 (37.6)
IC95%	[285.5; 351.5]	[262.5; 368.7]	[26.8; 59.6]	[21.9; 54.8]	[30.8; 51]	[45.8; 76.7]	[26.3; 61.4]
Mediana	317.5 [269.8,	275 [237.5,	38 [13.8,	36.5 [9.8,	33.5 [25.2,		34.1 [19.6,
[RIC]	377.5]	422.5]	64.2]	49]	54.8]	59.5 [36.2, 82.5]	58]
Valor p	0.978	0.563	0.131	0.186	0.171	0.09	0.219

DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartílico. PD: Pulmón derecho; PI: Pulmón izquierdo; *entre trasplante y evento.

IC95%: intervalo de confianza al 95%.

U de Mann-Whitney: significancia estadística < 0,05.

Tabla 55. Comparación de tiempos clínico-quirúrgicos según tipo de rechazo en pacientes sometidos a trasplante pulmonar.

Tipo de rechazo celular

En la Tabla 56 se comparan los tiempos clínico-quirúrgicos según el tipo de rechazo celular en pacientes sometidos a trasplante pulmonar. Al analizar los subgrupos A1, A2, A3 y aquellos sin rechazo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los tiempos de isquemia pulmonar (tanto derecho como izquierdo), estancia en UCI, días de intubación, retiro de grapas, estancia intrahospitalaria ni en el tiempo total entre trasplante y evento. La mayoría de las medianas se mantuvieron en rangos similares entre los grupos, y aunque algunos tiempos como los días de intubación mostraron diferencias numéricas, solo este parámetro se acercó a significancia ($p = 0.018$). Sin embargo, en general, la afectación por tipo de rechazo celular no se asoció con variaciones clínicamente relevantes en los tiempos analizados (Tabla 56).

	Tiempo de isquemia		Días		Retiro de	Estancia	Tiempo*
	PD	PI	UCI	Intubación	grapas	intrahospitalaria	
Tipo de rechazo celular	Min	Min	Días	Días	Días	Días	Meses
A1							
n	9	9	9	9	9	9	9
Media (DE)	368.9 (129.6)	333.9 (44.8)	40.7 (34.1)	34.6 (32.2)	30 (10)	57.3 (33.7)	44 (23)
IC95%	[269.3; 468.5]	[299.5; 368.3]	[14.5; 66.9]	[9.8; 59.3]	[22.3; 37.7]	[31.4; 83.2]	[26.2; 61.7]
Mediana [RIC]	380 [260, 430]	355 [285, 370]	32 [23, 45]	29 [21, 38]	30 [23, 38]	45 [35, 70]	43.1 [30.4, 64.6]
A2							
n	9	9	10	10	10	10	10
Media (DE)	313 (89.6)	365 (139.1)	37.4 (24.1)	32.9 (24.8)	44.7 (22.7)	57.4 (32.2)	47.3 (34.3)
IC95%	[244.1; 381.9]	[258.1; 471.9]	[20.2; 54.6]	[15.1; 50.7]	[28.5; 60.9]	[34.3; 80.5]	[22.7; 71.8]
Mediana [RIC]	290 [240, 350]	350 [240, 465]	37.5 [16.2, 48]	36 [11, 39.8]	39 [27.5, 55.8]	53 [36.2, 71.5]	40.4 [16.6, 66]
A3							
n	13	13	14	14	14	14	14
Media (DE)	323.1 (107.2)	277.2 (121)	29.2 (30.2)	23.1 (30)	24.6 (7.2)	54.8 (76.8)	43.7 (32.7)
IC95%	[258.3; 387.8]	[204.1; 350.3]	[11.8; 46.7]	[5.8; 40.4]	[20.4; 28.7]	[10.4; 99.1]	[24.8; 62.5]
Mediana [RIC]	275 [250, 380]	250 [180, 320]	12.5 [5.2, 42.8]	7.5 [2, 37.8]	24 [21.2, 28]	22.5 [16, 58.5]	44.2 [11.1, 64.8]
Ninguno							
n	26	26	27	27	26	27	27
Media (DE)	319.5 (74)	313.2 (107.6)	42.3 (36.6)	37 (35)	42.4 (21.6)	59.8 (39.2)	45.7 (35.5)
IC95%	[289.6; 349.4]	[269.7; 356.6]	[27.8; 56.8]	[23.2; 50.9]	[33.7; 51.1]	[44.3; 75.3]	[31.7; 59.7]
Mediana [RIC]	317.5 [263.2, 375]	282.5 [232.5, 412.5]	33 [12.5, 64.5]	29 [8.5, 52.5]	36 [26, 59.2]	46 [32, 83]	39.1 [20.5, 62.2]
Valor p	0.655	0.256	0.508	0.432	0.018	0.29	0.987

DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartílico. PD: Pulmón derecho; PI: Pulmón izquierdo; *entre trasplante y evento.

IC95%: intervalo de confianza al 95%.

U de Mann–Whitney: significancia estadística < 0,05.

Tabla 56. Comparación de tiempos clínico-quirúrgicos según tipo de rechazo celular en pacientes sometidos a trasplante pulmonar.

Terapia de presión negativa para heridas

En la tabla se comparan los tiempos clínico-quirúrgicos según el uso de terapia de presión negativa en pacientes sometidos a trasplante pulmonar. Se observa que los pacientes que recibieron esta terapia (n = 5) presentaron valores mayores en la mayoría de las variables evaluadas, incluyendo tiempos de intubación (42,0 días), retiro de grapas (50,6 días), estancia intrahospitalaria (80,3 días) y tiempo total entre trasplante y evento (23,8 meses),

en comparación con quienes no la recibieron ($n = 52$), cuyos promedios fueron menores en dichas variables. A pesar de estas diferencias, los valores p indican que ninguna de las comparaciones alcanzó significación estadística ($p > 0,05$) (Tabla 57).

Terapia de presión negativa	Tiempo de isquemia		Días		Retiro de	Estancia	Tiempo*
	PD	PI	UCI	Intubación	grapas	intrahospitalaria	
	Min	Min	Días	Días	Días	Días	Meses
No							
n	52	52	55	55	54	55	55
Media (DE)	324.3 (96.2)	311.4 (111.4)	36.9 (33.3)	32.1 (32.9)	35.5 (18.5)	55.9 (49.1)	47.2 (33)
IC95%	[297.5; 351.1]	[280.3; 342.4]	[27.9; 45.9]	[23.2; 41]	[30.5; 40.6]	[42.6; 69.1]	[38.3; 56.1]
Mediana [RIC]	310 [250, 381.2]	287.5 [230, 376.2]	32 [11, 49]	26 [4.5, 41.5]	30 [23, 41.8]	43 [23.5, 73]	47.8 [17.5, 67.4]
Si							
n	5	5	5	5	5	5	5
Media (DE)	356 (63)	369 (88.9)	52.6 (20)	40 (12.7)	49 (26.6)	80 (23.3)	23.8 (7.6)
IC95%	[277.8; 434.2]	[258.6; 479.4]	[27.7; 77.5]	[24.2; 55.8]	[15.9; 82.1]	[51.1; 108.9]	[14.3; 33.2]
Mediana [RIC]	360 [350, 375]	360 [310, 420]	49 [45, 64]	42 [31, 44]	44 [30, 60]	91 [70, 93]	19.7 [19.5, 31.4]
Valor p	0.316	0.209	0.117	0.204	0.22	0.057	0.164

DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartílico. PD: Pulmón derecho; PI: Pulmón izquierdo; *entre trasplante y evento.

IC95%: intervalo de confianza al 95%.

U de Mann–Whitney: significancia estadística $< 0,05$.

Tabla 57. Comparación de tiempos clínico-quirúrgicos según terapia de presión negativa para heridas en pacientes sometidos a trasplante pulmonar.

6.4. ANÁLISIS PRE/POST INTERVENCIÓN

6.4.1 Global

La comparación pre y post-intervención en pacientes sometidos a trasplante pulmonar muestra que la gammagrafía del pulmón derecho presentó una disminución de la media de captación de 52.5 a 48.8, mientras que en el pulmón izquierdo se observó un incremento de 47.1 a 50.8.

En cuanto a los parámetros funcionales respiratorios, el FVC% aumentó de una media de 45 a 66.1, el VEF1% de 48.6 a 65.6, y el cociente VEF1/FVC de 84 a 88.4.

Las medianas reflejan una tendencia concordante con las medias en todos los parámetros, sugiriendo mejoría funcional respiratoria tras el procedimiento (Tabla 58) (Figura 18).

	Intervención	
	Pre (n = 60)	Post (n =60)
Gammagrafía pulmón derecho		
n	57	52
Media (DE)	52.5 (11.2)	48.8 (8.7)
IC95%	[49.5; 55.5]	[46.3; 51.2]
Mediana [RIC]	54 [46, 58.9]	50.2 [43.4, 54.8]
Gammagrafía pulmón izquierdo		
n	57	52
Media (DE)	47.1 (11.3)	50.8 (8.5)
IC95%	[44.2; 50.1]	[48.5; 53.2]
Mediana [RIC]	45.9 [41, 53.5]	49.8 [45.2, 55.1]
FVC%		
n	58	53
Media (DE)	45 (16.7)	66.1 (18.1)
IC95%	[40.6; 49.4]	[61.1; 71.1]
Mediana [RIC]	42.4 [34.6, 54.2]	69 [53, 80.7]
VEF1%		
n	58	53
Media (DE)	48.6 (19.3)	65.6 (20.6)
IC95%	[43.5; 53.7]	[59.9; 71.3]
Mediana [RIC]	43 [36.6, 58.5]	67 [47, 79.9]
VEF1/FVC (%)		
n	58	53
Media (DE)	84 (25.4)	88.4 (18.3)
IC95%	[77.3; 90.7]	[83.3; 93.4]
Mediana [RIC]	88 [78.2, 100.3]	87.9 [73.3, 102.1]

DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartílico; IC95%: intervalo de confianza al 95%. FVC%: Capacidad vital forzada. VEF1%: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

Tabla 58. Comparación de parámetros clínicos pre y post-intervención de pacientes sometidos a trasplante pulmonar.

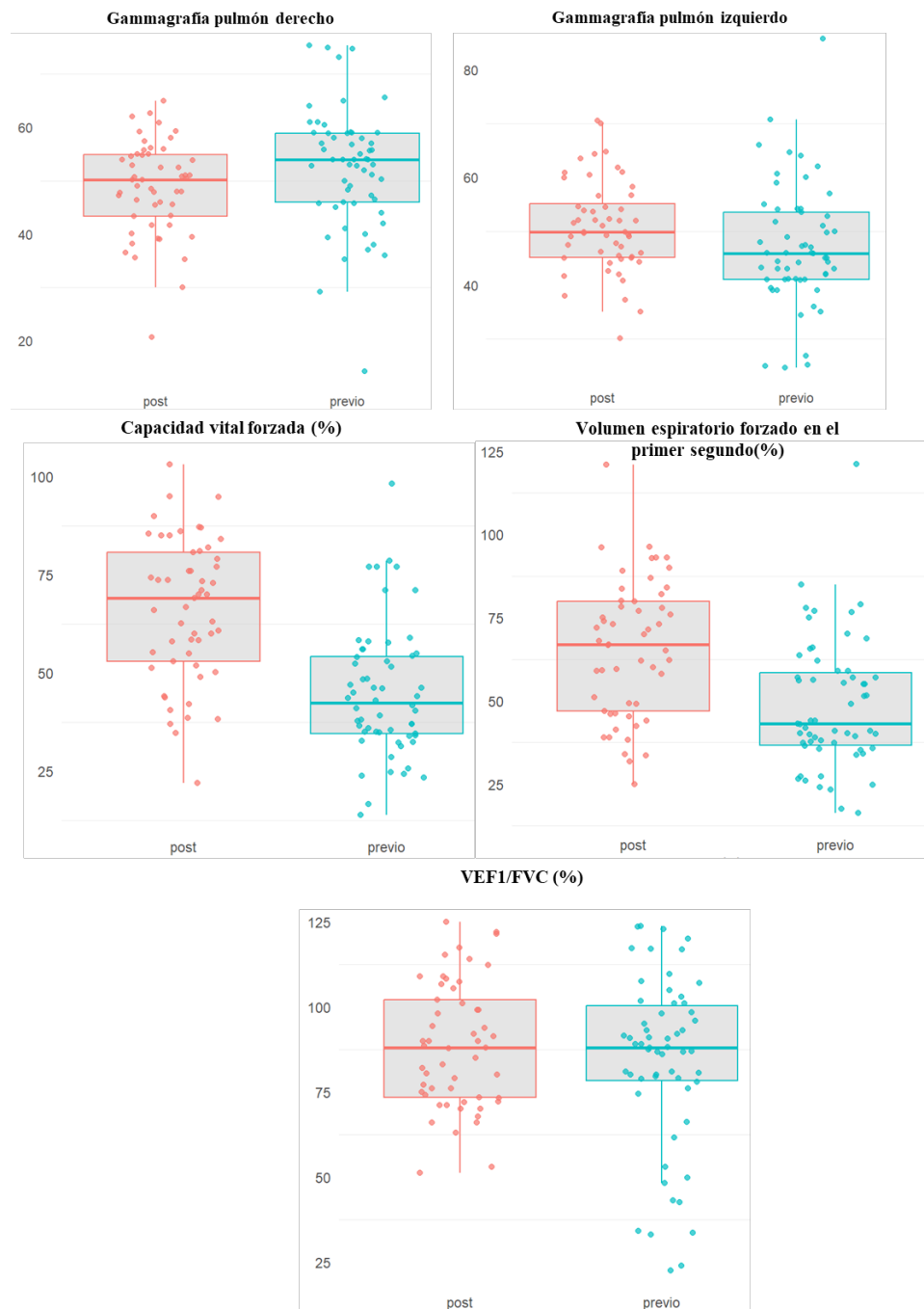


Figura 18. Comparación de parámetros clínicos pre y post-intervención de pacientes sometidos a trasplante pulmonar.

6.4.2. Evolución

En este análisis se evaluó la evolución de variables clínicas clave en pacientes sometidos a trasplante pulmonar, considerando los momentos previos y posteriores a la intervención. Las variables estudiadas fueron la gammagrafía pulmonar derecha (gg_pd), la gammagrafía pulmonar izquierda (gg_pi), la capacidad vital forzada (FVC%), el volumen

espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1%) y la relación VEF1/FVC. Para cada una se elaboraron gráficos de evolución individual, donde cada línea representa a un paciente, y una línea negra gruesa ilustra la tendencia media (Tabla 59 y Figura 19).

Parámetro	Gammagrafía pulmón derecho	Gammagrafía pulmón izquierdo	FVC (%)	VEF 1(%)	VEF1/FVC (%)
Estimates (Intercept)	48.75	50.84	66.01	65.49	88.34
CI (Intercept)	45.95 – 51.56	48.05 – 53.63	61.27 – 70.74	60.02 – 70.97	82.20 – 94.47
p (Intercept)	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Estimates (visita previo)	3.76	-3.70	-21.04	-16.91	-4.31
CI (visita previo)	-0.10 – 7.61	-7.56 – -0.17	-26.54 – -15.54	-23.83 – -9.99	-12.26 – 3.64
p (visita previo)	0.056	0.061	<0.001	<0.001	0.282
σ^2	100.13	100.93	203.63	325.54	430.54
τ_{00} id	1.84	0.04	96.23	72.53	67.87
ICC	0.02	0.00	0.32	0.18	0.14
N id	57	57	59	59	59
Observaciones	109	109	111	111	111
Marginal R ² / Conditional R ²	0.034 / 0.051	0.033 / 0.033	0.271 / 0.505	0.153 / 0.307	0.009 / 0.144

IC95%: intervalo de confianza al 95%.

FVC%: Capacidad vital forzada.

VEF1%: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

Tabla 59. Evolución longitudinal individual y media de parámetros clínicos según el momento temporal (previo vs. postintervención).

Se ajustaron modelos lineales mixtos que incorporan efectos aleatorios por paciente, permitiendo controlar la variabilidad intraindividual. Los resultados indican que la gammagrafía del pulmón derecho presentó un ligero aumento postintervención (estimación = 3.76), sin alcanzar significación estadística ($p = 0.056$). En cambio, la gammagrafía del pulmón izquierdo mostró una disminución leve (estimación = -3.70), también sin significación estadística ($p = 0.061$). En cuanto a la función pulmonar, tanto la FVC% como el VEF1% mostraron descensos estadísticamente significativos tras la intervención. La FVC% presentó una reducción de 21.04 puntos porcentuales ($p < 0.001$), mientras que el VEF1% disminuyó en 16.91 puntos ($p < 0.001$). La relación VEF1/FVC, por su parte, no evidenció diferencias significativas entre los momentos evaluados ($p = 0.282$). En conjunto, los hallazgos sugieren un deterioro funcional respiratorio postintervención reflejado en la caída de los parámetros espirométricos, con estabilidad relativa en la gammagrafía pulmonar y en la relación VEF1/FVC. Estos resultados

subrayan la importancia del seguimiento funcional tras el trasplante pulmonar para identificar cambios en la mecánica ventilatoria.

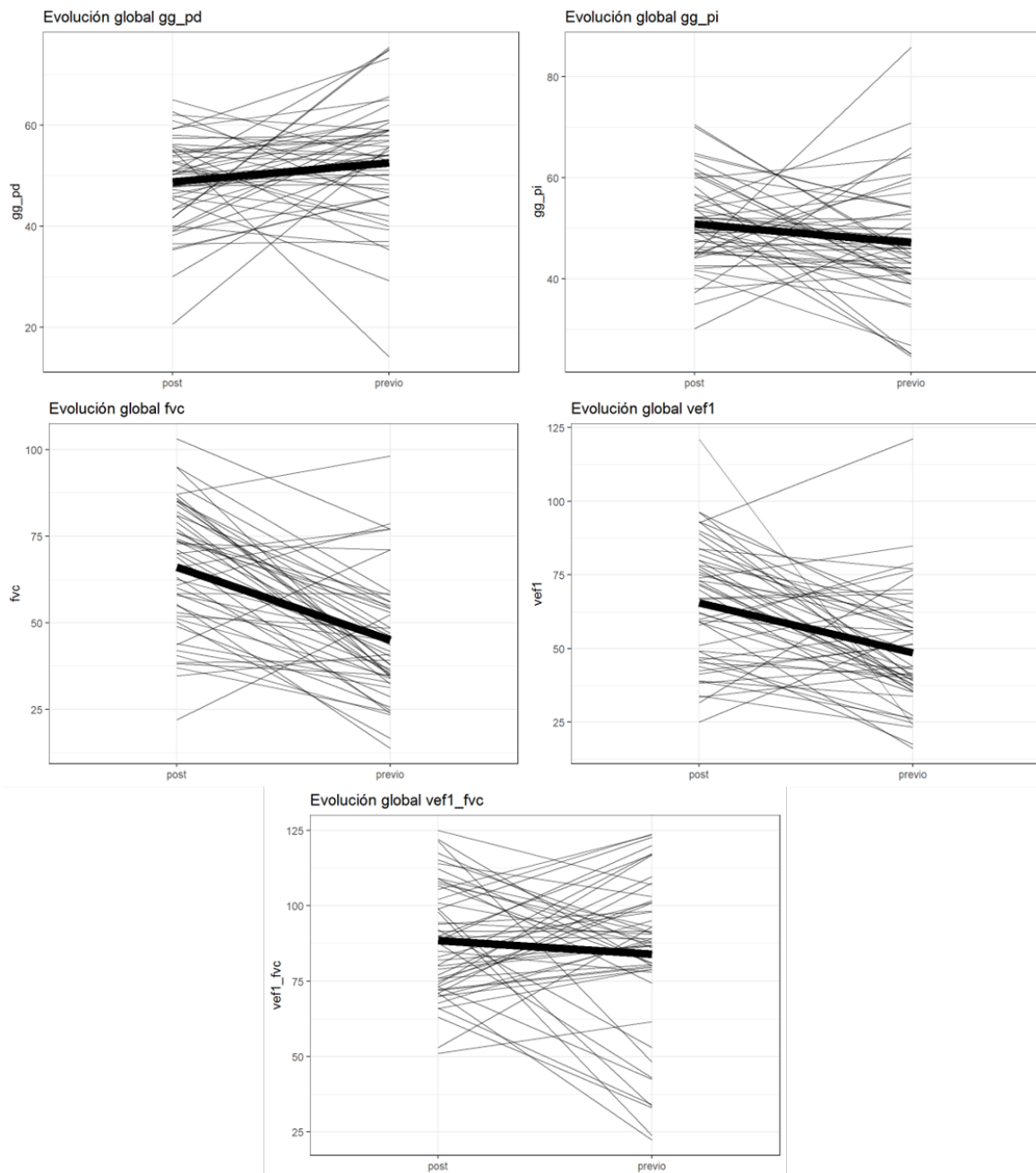


Figura 19. Evolución longitudinal individual y media de parámetros clínicos según el momento temporal (previo vs. postintervención).

6.4.3. Según grupo de enfermedad de base

En esta sección se analiza la evolución de los parámetros funcionales respiratorios en dos grupos diagnósticos: pacientes con esclerodermia y pacientes con fibrosis pulmonar. Para cada marcador —gammaografía de pulmón derecho (gg_pd), gammaografía de pulmón izquierdo (gg_pi), capacidad vital forzada (FVC%), volumen espiratorio forzado en el

primer segundo (VEF1%) y el cociente VEF1/FVC (%)— se ha realizado un gráfico de líneas que representa, para cada paciente, la evolución individual entre los dos momentos evaluados: previo y posterior al trasplante.

Predictor	Gammagrafia pulmón derecho	Gammagrafia pulmón izquierdo	FVC (%)	VEF 1(%)	VEF1/FVC (%)
(Intercept)	48.14 [44.06 – 52.21] (p<0.001)	51.22 [47.18 – 55.25] (p<0.001)	67.38 [60.49 – 74.27] (p<0.001)	66.65 [58.67 – 74.62] (p<0.001)	95.83 [89.01 – 102.65] (p<0.001)
Visita previo	3.34 [-2.25 – 8.93] (p=0.236)	-2.36 [-7.92 – 3.20] (p=0.398)	-19.78 [-27.81 – 11.76] (p<0.001)	-14.57 [-24.60 – 4.54] (p=0.005)	-8.25 [-19.39 – 2.90] (p=0.144)
Fibrosis pulmonar	1.19 [-4.46 – 6.84] (p=0.674)	-0.72 [-6.32 – 4.88] (p=0.798)	-2.71 [-12.21 – 6.80] (p=0.570)	-2.26 [-13.24 – 8.72] (p=0.682)	-14.18 [-23.56 – 4.79] (p=0.004)
Fibrosis pulmonar (visita previo)	0.84 [-6.96 – 8.63] (p=0.830)	-2.64 [-10.39 – 5.12] (p=0.498)	-2.56 [-13.66 – 8.54] (p=0.646)	-4.73 [-18.65 – 9.20] (p=0.499)	7.02 [-8.56 – 22.61] (p=0.370)
σ^2	102.17	101.26	206.82	328.42	430.54
τ_{00} id	1.00	0.03	93.85	69.86	215.58
ICC	0.01	0.00	0.31	0.18	0.84
N id	57	57	59	59	59
Observations	109	109	111	111	111
Marginal R2	0.040	0.047	0.277	0.165	0.070
Conditional R2	0.049	0.047	0.503	0.311	0.854

IC95%: intervalo de confianza al 95%.

FVC%: Capacidad vital forzada.

VEF1%: Volumen espiratorio forzado en el primer

Tabla 60. Evaluación de la evolución de parámetros funcionales respiratorios según grupo diagnóstico (esclerodermia vs. fibrosis pulmonar) en pacientes sometidos a trasplante pulmonar

La tabla 60 muestra los resultados del modelo mixto ajustado, el cual tiene en cuenta que se trata de medidas repetidas en los mismos sujetos, e incorpora efectos aleatorios para capturar la variabilidad interindividual. En este modelo, el coeficiente “visitaprevio” representa la diferencia general entre los tiempos post y previo; el coeficiente “enfermedadFibrosis pulmonar” evalúa la diferencia global entre grupos; y la interacción “visitaprevio:enfermedadFibrosis pulmonar” estima si la evolución difiere entre ambos grupos. Los resultados muestran una disminución significativa de FVC% ($p < 0.001$) y VEF1% ($p < 0.001$) tras el trasplante, sin diferencias significativas entre los grupos. Sin embargo, el cociente VEF1/FVC mostró una diferencia significativa asociada a la enfermedad de base ($p = 0.004$), lo que sugiere un patrón de cambio diferente entre pacientes con fibrosis pulmonar y aquellos con esclerodermia. La gammagrafia

pulmonar, tanto derecha como izquierda, no mostró cambios estadísticamente significativos ni interacciones entre los grupos y el tiempo.

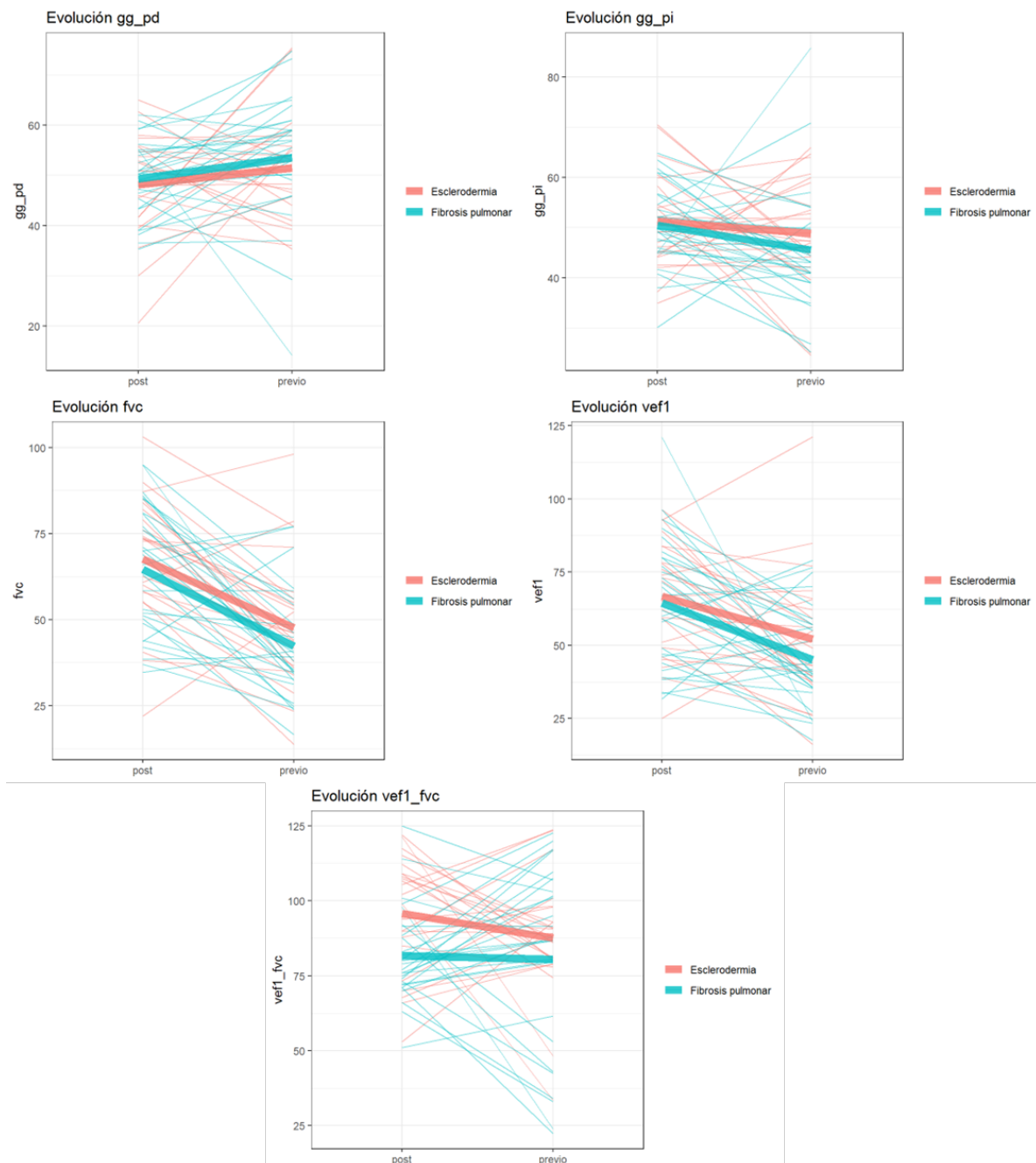


Figura 20. Evaluación de la evolución de parámetros funcionales respiratorios según grupo diagnóstico (esclerodermia vs. fibrosis pulmonar) en pacientes sometidos a trasplante pulmonar.

En los gráficos de la Figura 20, cada línea fina representa a un paciente y las líneas gruesas corresponden a las medias de cada grupo. Se observa que los valores de FVC% y VEF1% disminuyen notablemente en ambos grupos, con un descenso más marcado en el grupo

de fibrosis pulmonar. La gammagrafía de pulmón derecho tiende a mejorar ligeramente en ambos grupos, mientras que la del pulmón izquierdo muestra un descenso leve tras la intervención. El índice VEF1/FVC permanece más estable, aunque con leves fluctuaciones interindividuales. En conjunto, estos hallazgos indican que, aunque se observan cambios funcionales tras el trasplante, su magnitud y dirección son similares en ambos grupos diagnósticos, salvo por una diferencia aislada en el comportamiento del índice VEF1/FVC. Estos resultados deben ser interpretados considerando la heterogeneidad individual reflejada en los modelos ajustados.

6.5 ANÁLISIS AFECTACIÓN DÉRMICA

La Tabla 61 y la Figura 19 muestra la relación entre la dehiscencia de herida y la presencia de afectación dérmica en pacientes sometidos a trasplante pulmonar. De los 60 pacientes evaluados, el 15% presentó dehiscencia de herida. Entre quienes no presentaron afectación dérmica, el 64.7% no tuvo dehiscencia, mientras que el 44.4% de quienes sí la presentaron desarrollaron dehiscencia. En el grupo con afectación dérmica, el 55.6% tuvo dehiscencia frente al 35.3% que no la tuvo. No obstante, esta diferencia no resultó estadísticamente significativa ($p = 0.284$) (Tabla 61; Figura 21).

	Dehiscencia de Herida		Total (n = 60)	Valor p*
	No	Si		
	n = 51 (85%)	n = 9 (15%)		
	n (%) [IC95 %]	n (%) [IC95 %]	n (%) [IC95 %]	
Afectación dérmica				0.284
No	33 (64.7%) [50.1; 77.6]	4 (44.4%) [13.7; 78.8]	37 (61.7%) [48.2; 73.9]	
Si	18 (35.3%) [22.4; 49.9]	5 (55.6%) [21.2; 86.3]	23 (38.3%) [26.1; 51.8]	

IC95%: intervalo de confianza al 95%.

*Prueba exacta de Fisher; significancia estadística $< 0,05$.

Tabla 61. Dehiscencia de herida según afección dérmica de pacientes sometidos a trasplante pulmonar.

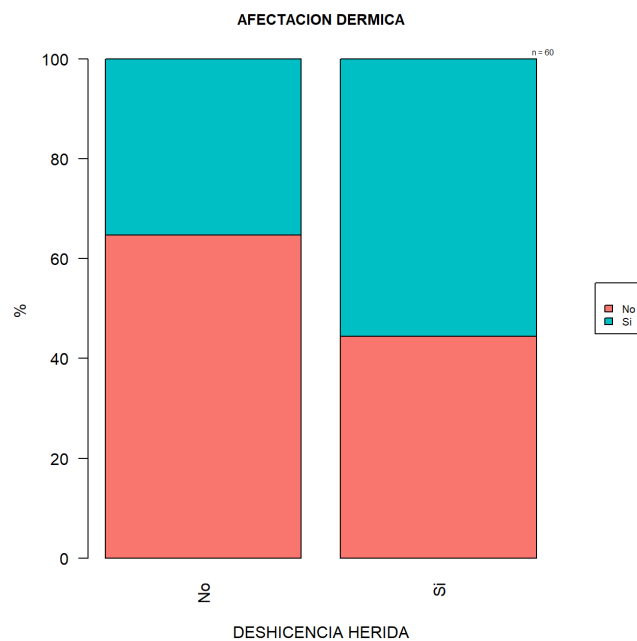


Figura 21. Dehiscencia de herida según afección dérmica de pacientes sometidos a trasplante pulmonar.

7. DISCUSIÓN

La ES es una enfermedad autoinmune crónica, de curso progresivo, caracterizada por fibrosis tisular, disfunción vascular y afectación multiorgánica, cuya evolución puede comprometer gravemente la función pulmonar y cardiovascular, así como la integridad de otros sistemas⁸⁸⁻⁹⁰. En particular, la EPI-ES y la HAP-ES representan las principales causas de mortalidad en estos sujetos, siendo responsables de hasta el 61% de las muertes vinculadas a la enfermedad⁹¹.

En este contexto, el trasplante pulmonar ha emergido como una estrategia terapéutica viable para aquellos casos con compromiso respiratorio avanzado refractario al tratamiento médico convencional^{92,93}. No obstante, la indicación de trasplante en pacientes con esclerodermia plantea desafíos clínicos sustanciales debido a la naturaleza sistémica de la enfermedad, las posibles complicaciones extrapulmonares y la heterogeneidad de su evolución clínica^{92,94}. La necesidad de evaluar cuidadosamente el impacto de variables pronósticas como la HAP, las comorbilidades gastrointestinales, la disfunción cardíaca y la afectación dérmica cobra especial relevancia en el proceso de selección de candidatos y en la predicción de los desenlaces postoperatorios^{86,95}.

A partir de estos antecedentes, los resultados obtenidos en el presente estudio permiten analizar comparativamente la supervivencia, la recuperación funcional respiratoria y la influencia de complicaciones extrapulmonares en sujetos con esclerodermia sometidos a trasplante pulmonar. Esta discusión se estructura en función de los objetivos planteados, contrastando los hallazgos con la evidencia científica disponible y considerando sus implicancias clínicas y pronósticas para el abordaje integral de estos pacientes.

7.1. ANÁLISIS EXPLORATORIO DE LA SERIE GLOBAL

En esta serie de 60 pacientes sometidos a trasplante pulmonar, se realizó un análisis comparativo entre aquellos con diagnóstico de esclerodermia y fibrosis pulmonar, con el objetivo de explorar similitudes y diferencias en las características clínicas y antropométricas basales. Los resultados mostraron una distribución equitativa en términos de edad y sexo, sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. La edad media fue de 50 años, con una mediana de 51,5 años [RIC: 46–56], y predominó el sexo femenino en el 70 % de los casos, patrón que se mantuvo constante en ambos grupos diagnósticos.

Estos hallazgos son congruentes con la literatura previa (Tabla 62). Estudios como el de Gadre et al. (2017)⁹⁶, si bien incluyen pacientes ligeramente más jóvenes (media de 45,3 $\pm$ 11,9 años), destacan también una prevalencia elevada del sexo femenino, en concordancia con la reconocida mayor incidencia de esclerodermia en mujeres, como se describe ampliamente en los estudios epidemiológicos^{97,98}. Asimismo, Crespo et al. (2016)⁹⁹ documentaron una edad media al trasplante de 52,3 años en sujetos con esclerodermia, en comparación con 63,1 años en pacientes con fibrosis pulmonar, reforzando la tendencia a una afectación pulmonar más precoz en la población con enfermedad del tejido conectivo. Esta diferencia puede deberse al carácter sistémico y agresivo de la esclerodermia, especialmente en su forma difusa, que suele involucrar el parénquima pulmonar de forma temprana y progresiva⁸⁸⁻⁹⁰.

En relación con el sexo, la literatura ha identificado al género femenino no solo como un factor de mayor frecuencia, sino también como un potencial predictor de mejor evolución postrasplante. Gadre et al. (2017)⁹⁶ encontraron que el sexo femenino se asoció de forma independiente con una mejor supervivencia a largo plazo (HR: 0,23; IC 95 %: 0,08–0,68), lo que podría atribuirse a una menor carga de comorbilidades cardiovasculares y metabólicas, así como a una respuesta inmunológica diferente. Este hallazgo, aunque no evaluado como predictor en nuestra cohorte, adquiere relevancia al observarse una proporción sustancial de mujeres entre las receptoras de trasplante en ambas condiciones pulmonares.

Respecto al grupo sanguíneo, se observó una distribución sin diferencias significativas entre los grupos, siendo el grupo A el más frecuente en pacientes con esclerodermia (60 %) y con distribución equiparable entre A y O en fibrosis pulmonar (46,7 % cada uno). Aunque la literatura sobre la relación entre grupo sanguíneo y resultados en trasplante pulmonar es limitada, estudios como los de Pradère et al. (2018)⁹² y Bernstein et al. (2015)⁸⁴ enfatizan que, más allá de su distribución poblacional, la compatibilidad ABO continúa siendo el criterio más relevante para la asignación de órganos, sin que exista evidencia robusta que asocie ciertos grupos con desenlaces adversos o favorables en esta población específica.

El tabaquismo es un factor ampliamente reconocido por su impacto negativo en la función pulmonar, pero su relación con la progresión de la esclerodermia ha sido motivo de debate. En nuestra serie, aproximadamente la mitad de los pacientes en ambos grupos

refirió antecedente de tabaquismo, sin diferencias significativas (48,3 % en esclerodermia y 53,3 % en fibrosis pulmonar). Este hallazgo es notablemente más bajo que el documentado en grandes cohortes europeas. Por ejemplo, Ciaffi et al. (2024)¹⁰⁰ reportaron una prevalencia de tabaquismo (actual o previo) del 35 % en una cohorte de más de 12.000 pacientes con esclerodermia, mientras que Jaeger et al. (2018)¹⁰¹ observaron que el 34 % de los sujetos eran fumadores actuales o exfumadores.

Aunque algunos trabajos han relacionado el tabaquismo con un peor perfil inmunológico (como menor frecuencia de autoanticuerpos anti-topoisomerasa I), y una mayor tasa de progresión de daño pulmonar^{102,103}, otros, como el de Jaeger et al. (2018)¹⁰¹, no encontraron un impacto robusto sobre la progresión de la EPI específica de la esclerodermia. Sin embargo, sí se ha identificado una relación entre el tabaquismo intenso (>25 pack-años) y mayor riesgo de úlceras digitales, afectación cutánea y progresión multiorgánica, particularmente en pacientes positivos para anticuerpos ACA y ATA, lo que podría tener implicaciones en la selección y seguimiento de candidatos a trasplante.

En cuanto al estado nutricional, los resultados mostraron una diferencia clínicamente relevante, aunque no significativa, en el IMC. Los pacientes con esclerodermia presentaron una media de IMC de 24,3 kg/m², mientras que en el grupo con fibrosis pulmonar fue de 26,2 kg/m². Esta diferencia adquiere importancia si se considera la fisiopatología de la esclerodermia, que incluye la disfunción del tracto gastrointestinal en hasta el 90 % de los casos, lo que impacta negativamente en la ingesta, absorción de nutrientes y metabolismo energético^{104,105}. Wcisło-Dziadecka et al. (2018)¹⁰⁶ demostraron que los pacientes con esclerodermia presentan una disminución significativa en el IMC y el área de superficie corporal (BSA), hallazgos que se correlacionan con alteraciones funcionales digestivas, presencia de anticuerpos muscarínicos y niveles reducidos de leptina, todo lo cual contribuye al catabolismo crónico y a la desnutrición observada en estas poblaciones.

Asimismo, los datos de Crespo et al. (2016)⁹⁹ apoyan esta observación al reportar que el 61,1 % de los pacientes con esclerodermia se encontraban dentro del rango de normopeso, y solo el 6,9 % presentaban obesidad, a diferencia del grupo con fibrosis pulmonar, donde el 35 % tenía un IMC ≥ 30 kg/m². Esta diferencia en la composición corporal podría tener implicaciones clínicas importantes, ya que un IMC excesivamente bajo puede asociarse a peor tolerancia a la cirugía, riesgo de complicaciones posoperatorias y menor reserva

funcional, mientras que un IMC elevado ha sido identificado como predictor de mala supervivencia en fibrosis pulmonar (HR 2,76 para IMC ≥ 35 , según Crespo).

Desde el punto de vista clínico, estas observaciones subrayan la necesidad de una evaluación nutricional detallada en los pacientes con esclerodermia candidatos a trasplante pulmonar. Además, apoyan el argumento de que, a pesar de sus diferencias fenotípicas, los pacientes con esclerodermia no deben ser excluidos sistemáticamente del trasplante pulmonar, sino evaluados en función de criterios individuales, considerando las particularidades inmunológicas, funcionales y nutricionales que caracterizan esta enfermedad^{92,93}.

En síntesis, la comparación de las características basales entre los grupos revela patrones clínicos consistentes con lo reportado por la literatura, lo cual valida la representatividad de la muestra analizada (Tabla 62). Además, refuerza la noción de que los pacientes con esclerodermia representan una subpoblación clínicamente diferenciada de aquellos con fibrosis pulmonar, tanto en términos de edad, estado nutricional y perfil inmunológico, lo cual debe ser considerado en la planificación pretrasplante y en el seguimiento postoperatorio.

Características Generales	Resultados	Hallazgos de otros autores
Edad al trasplante	Mediana de 51,5 años [RIC: 46–56]	Gadre et al. (2017): 45,3 $\pm$ 11,9 años Crespo et al. (2016): 52,3 años (esclerodermia) vs. 63,1 años (fibrosis pulmonar)
Sexo	70 % femenino en ambos grupos	Gadre et al. (2017): alta prevalencia femenina Otros estudios: predominancia femenina documentada en esclerodermia
Grupo sanguíneo	A más frecuente en esclerodermia (60 %); A y O equiparables en fibrosis pulmonar (46,7 %)	Pradère et al. (2018), Bernstein et al. (2015): distribución sin impacto pronóstico claro
Tabaquismo	48,3 % en esclerodermia y 53,3 % en fibrosis pulmonar	Ciaffi et al. (2024): 35 % Jaeger et al. (2018): 34 %
IMC (kg/m²)	Media: 24,3 en esclerodermia vs. 26,2 en fibrosis pulmonar	Wcisło-Dziadecka et al. (2018): IMC bajo, asociado a disfunción GI Crespo et al. (2016): 61,1 % normopeso, 6,9 % obesidad en esclerodermia; 35 % obesidad en fibrosis pulmonar

Tabla 62. Resumen comparativo de la serie global.

7.2. ANÁLISIS EXPLORATORIO PREVIO AL TRASPLANTE PULMONAR

En el análisis exploratorio de la cohorte, se observó que la gran mayoría de los pacientes sometidos a trasplante pulmonar recibieron un injerto bilateral (91,7 %). Esta tendencia fue universal en el grupo con fibrosis pulmonar idiopática (100 %) y muy prevalente en sujetos con esclerodermia (83,3 %), siendo el trasplante unipulmonar reservado exclusivamente para cinco pacientes del grupo con esclerodermia. Aunque esta diferencia no alcanzó significación estadística ($p = 0,052$), sugiere una posible preferencia institucional por el trasplante bilateral, especialmente en condiciones de fibrosis pulmonar difusa, y una mayor individualización del procedimiento quirúrgico en pacientes con enfermedad del tejido conectivo. Así como también la edad de los receptores y sus comorbilidades asociadas.

Estos hallazgos encuentran un paralelo en la literatura. En el estudio de Crespo et al. (2016)⁹⁹, el 90,3 % de los pacientes con esclerodermia recibió trasplante bilateral, frente al 55,3 % en el grupo con fibrosis pulmonar, donde el 44,7 % fue sometido a trasplante unipulmonar. Esta diferencia se interpreta en el contexto de los mayores riesgos extrapulmonares asociados a la esclerodermia, especialmente complicaciones gastrointestinales y cardiopulmonares, que pueden justificar una estrategia quirúrgica más agresiva como el trasplante bilateral. A diferencia de ello, en pacientes con fibrosis pulmonar de base no autoinmune, el trasplante unipulmonar sigue siendo una opción común en muchas instituciones, especialmente cuando las condiciones clínicas lo permiten y existe mayor disponibilidad de órganos.

Asimismo, Fernández-Codina et al. (2018)¹⁰⁷ reportaron una tasa del 73 % de trasplante bilateral en su cohorte de sujetos con esclerodermia, mientras que Nakayama et al. (2023)¹⁰⁸ documentaron también una fuerte inclinación hacia el trasplante bilateral en sus pacientes con EPI-ES, con buenos resultados funcionales y supervivencia a cinco años (86,2 %). Estos datos refuerzan la viabilidad del trasplante bilateral como modalidad quirúrgica preferida en esclerodermia avanzada, especialmente en centros con experiencia en el manejo perioperatorio de pacientes con enfermedad multiorgánica.

Desde el punto de vista clínico y fisiopatológico, la preferencia por el trasplante bilateral en esclerodermia puede explicarse por varias razones. En primer lugar, estos pacientes suelen presentar afectación pulmonar difusa, con una distribución más homogénea del

daño parenquimatoso que hace inviable conservar uno de los pulmones enfermos. En segundo lugar, la HAP, común en esta población, podría beneficiarse hemodinámicamente de un reemplazo bilateral, ya que se reduce la sobrecarga del ventrículo derecho y mejora la perfusión global^{91,92}.

Además, aunque algunos autores han sugerido que el trasplante unipulmonar puede ser técnicamente más simple y con menor tiempo quirúrgico, existen datos que indican una mayor tasa de complicaciones postoperatorias como disfunción primaria del injerto, infecciones o discrepancia ventilatoria, especialmente cuando el pulmón nativo presenta hiperinflación o infecciones crónicas. Esto es particularmente relevante en la esclerodermia, donde la afectación es generalmente simétrica y sistémica^{89,90}.

Por otro lado, no debe descartarse que el mayor uso del trasplante unipulmonar en algunos centros, como en el estudio de Crespo et al. (2016)⁹⁹, refleje también prácticas locales, disponibilidad de donantes y protocolos quirúrgicos institucionales, más que diferencias fisiopatológicas estrictas entre las enfermedades. Sin embargo, el hecho de que en nuestra cohorte todos los pacientes con fibrosis pulmonar hayan recibido trasplante bilateral, contrariamente a lo reportado por Crespo et al., podría estar relacionado con la evolución de las recomendaciones quirúrgicas en los últimos años, así como con las políticas de asignación de órganos adoptadas por el centro trasplantador.

En resumen, la alta frecuencia de trasplante bilateral observada en este estudio está en consonancia con la tendencia creciente en centros especializados que reconocen las particularidades fisiopatológicas y de pronóstico en la esclerodermia. Aunque no se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos, la práctica clínica sugiere que el trasplante bilateral se considera más adecuado en estos casos por razones técnicas, inmunológicas y funcionales, apoyando lo reportado por diversos autores.

En la presente cohorte, se evidenció una alta prevalencia de HAP previa al trasplante, con un 60 % en los pacientes con esclerodermia y un 50 % en los diagnosticados con fibrosis pulmonar. Si bien la diferencia entre ambos grupos no fue estadísticamente significativa, sí se observó una presión de arteria pulmonar significativamente más elevada en los pacientes con esclerodermia (media de 37,3 mmHg vs. 27,8 mmHg; $p = 0,033$), lo cual podría reflejar una mayor afectación vascular pulmonar en esta población.

Estos hallazgos superan las cifras reportadas en la mayoría de los registros y estudios previos. Por ejemplo, Rubio-Rivas et al. (2021)¹⁰⁹ informaron una prevalencia de HAP del 6,4 % en una amplia cohorte de pacientes con ES, mientras que, Avouac et al. (2010)¹¹⁰ en un metaanálisis encontraron una prevalencia de HAP precapilar del 9 %. En el registro español RESCLE¹¹¹, el porcentaje fue del 17,8 % para HAP en general y del 8,3 % para la forma secundaria a enfermedad intersticial pulmonar. Incluso en cohortes más seleccionadas como la de Coghlan et al. (2018)¹¹², donde se incluyeron pacientes con DLCO <60%, la prevalencia a 3 años fue del 25,3 %, notablemente inferior a la reportada en nuestra muestra. Estas diferencias podrían explicarse por dos factores. En primer lugar, la población evaluada en nuestro estudio corresponde a una cohorte seleccionada para trasplante pulmonar, en la cual se concentra una mayor severidad de EPI y compromiso vascular, lo que probablemente incrementa la frecuencia de HAP. En segundo lugar, la metodología diagnóstica también puede influir, ya que en nuestra serie se consideraron diagnósticos confirmados y no solo estimaciones por ecocardiografía.

Respecto a los valores de presión pulmonar, el promedio de 37,3 mmHg en el grupo con esclerodermia no solo supera el umbral diagnóstico de HAP (25 mmHg), sino que también contrasta con los valores basales reportados en la literatura. En el estudio de Coghlan et al., el valor medio de mPAP basal fue inferior a 25 mmHg, aunque aumentó posteriormente en los pacientes que desarrollaron HAP. Asimismo, en el metaanálisis de Yang et al. (2019)¹¹³, se observó un incremento de la presión sistólica pulmonar de hasta 36,2 mmHg tras el ejercicio, lo cual subraya la sensibilidad de esta población a variaciones en la hemodinamia pulmonar.

Desde una perspectiva fisiopatológica, estos hallazgos concuerdan con lo descrito en el marco teórico, donde se señala que la disfunción vascular es uno de los pilares del daño orgánico en la ES, particularmente en su manifestación pulmonar. El remodelado vascular y la proliferación de la íntima, junto con la pérdida de la vasculatura capilar funcional, contribuyen al aumento de la resistencia vascular pulmonar y a la progresión de la HAP. En síntesis, la mayor frecuencia y severidad de la HAP observada en los sujetos con esclerodermia en esta cohorte respalda la idea de que el compromiso vascular pulmonar en esta enfermedad constituye un factor pronóstico relevante.

Continuando con el análisis preoperatorio de los sujetos incluidos en este estudio, se encontraron otros hallazgos relevantes que permiten profundizar en la comprensión del

perfil clínico-funcional de los pacientes con esclerodermia y fibrosis pulmonar sometidos a trasplante pulmonar. Uno de los aspectos más llamativos fue la elevada proporción de pacientes que requirieron ventilación mecánica antes del trasplante, sin diferencias entre los grupos diagnósticos. Aproximadamente tres de cada cuatro sujetos estuvieron intubados antes de la intervención, cifra notablemente superior a la reportada en la literatura internacional. Estudios como el de Pradère et al.⁹², que agrupan experiencias multicéntricas, coinciden en señalar que la mayoría de los trasplantes en esclerodermia se realizan de manera electiva, con un uso muy limitado de soporte vital avanzado. De hecho, se ha descrito que la ventilación mecánica preoperatoria se asocia con peores desenlaces tras el trasplante, incluyendo mayor incidencia de infecciones nosocomiales, disfunción primaria del injerto y menor sobrevida a corto plazo¹¹⁴.

Desde esta perspectiva, la alta frecuencia observada en esta cohorte podría reflejar un contexto clínico particular, posiblemente influido por factores como el retraso en la remisión oportuna a centros de trasplante, escasa disponibilidad de órganos, o la evolución agresiva de las enfermedades intersticiales asociadas a esclerodermia en la región. Este punto es especialmente relevante si se considera que la fisiopatología de la ES implica daño microvascular progresivo, afectación del parénquima pulmonar y compromiso muscular esquelético, lo cual puede acelerar el deterioro respiratorio y favorecer la necesidad de ventilación invasiva^{115,116}. En consecuencia, estos hallazgos invitan a reflexionar sobre la importancia de identificar precozmente a los candidatos con EPI avanzada para optimizar el momento de inclusión en lista de espera.

En lo que respecta al LAS, ambos grupos presentaron valores medios cercanos a 40 puntos, sin diferencias estadísticamente significativas. No obstante, estos valores fueron sensiblemente menores a los reportados en estudios internacionales. Chan et al.(2018)¹¹⁷ y Bernstein et al. (2015)⁸⁴ documentan valores promedio de LAS entre 47,2 y 47,6 en pacientes con esclerodermia, lo que sugiere una mayor gravedad o un mayor grado de disfunción en esas cohortes. Esta diferencia podría obedecer a factores poblacionales o estructurales. Por ejemplo, el algoritmo LAS considera variables como el nivel de oxígeno suplementario, la necesidad de ventilación mecánica y la capacidad funcional; sin embargo, la contribución relativa de cada una puede variar según la práctica clínica de cada país o región. En este sentido, el valor inferior del LAS en el presente estudio, a pesar del uso frecuente de ventilación, podría indicar una subestimación de la gravedad

clínica, o reflejar una menor priorización dentro del sistema nacional de asignación de órganos. Esto plantea la necesidad de revisar los sistemas de priorización a la luz de las características específicas de patologías autoinmunes como la esclerodermia.

Por su parte, la prueba de caminata de seis minutos (6MWT), una herramienta validada para la evaluación funcional de candidatos a trasplante pulmonar mostró valores similares entre ambos grupos, con medias por encima de los 300 metros. Estos resultados se encuentran en el límite inferior de lo considerado funcionalmente aceptable para esta población, y son algo superiores a los reportados por Chan et al. (2018)¹¹⁷ (281 m) en sujetos con esclerodermia. Cabe destacar que, aunque la prueba 6MWT es sensible a la capacidad de ejercicio, también está influida por variables extrapulmonares como la fuerza muscular periférica, el estado nutricional y el compromiso cardiovascular, todos ellos frecuentemente alterados en la ES¹¹⁸. La similitud de los valores entre ambos grupos sugiere que, a pesar de las posibles afectaciones musculoesqueléticas y vasculares características de la esclerodermia, el grado de disfunción funcional global fue comparable al de los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática, lo que refuerza la pertinencia del trasplante como estrategia terapéutica en esta población¹¹⁹.

Adicionalmente, en el presente estudio, se observó que el 53,3 % de los sujetos incluidos recibió tratamiento con corticoides antes del trasplante pulmonar, sin diferencias significativas entre aquellos con diagnóstico de esclerodermia (50 %) y fibrosis pulmonar (56,7 %). Asimismo, las dosis medias administradas fueron mayores en el grupo con fibrosis pulmonar (18,1 mg) en comparación con el grupo con esclerodermia (10,5 mg), aunque esta diferencia no alcanzó significación estadística ($p = 0,054$), lo que sugiere una tendencia hacia un mayor requerimiento o tolerancia a dosis más elevadas en el contexto de fibrosis.

Estos hallazgos contrastan con las recomendaciones clásicas de diversas series clínicas, en las que se establece que la administración de corticoides en el periodo pretrasplante debe ser limitada o reducida a dosis menores de 20 mg/día, debido al riesgo de complicaciones postoperatorias, tales como mala cicatrización y mayor incidencia de infecciones. Al respecto, McAnally et al. (2006)¹²⁰ evidenciaron que los pacientes que recibieron dosis altas de prednisona (≥ 0.42 mg/kg/m²/día) presentaron mayor mortalidad en los primeros 100 días tras el trasplante, en comparación con quienes no recibieron esteroides o los recibieron en dosis bajas. En su cohorte, las dosis elevadas se asociaron

significativamente con menor supervivencia y se sugirió su relación con efectos adversos inducidos por esteroides, como retraso en la reparación tisular e infecciones graves, lo cual coincide con las observaciones del presente estudio, en donde la media de dosis administrada (14,6 mg) estuvo por debajo del umbral de alto riesgo descrito por McAnally, aunque un subgrupo recibió hasta 20 mg, lo que merece seguimiento en estudios con mayor poder estadístico.

En línea con estos hallazgos, Tuyls et al. (2019)¹²¹ también reportaron que el uso de corticosteroides previo al trasplante en sujetos con fibrosis pulmonar idiopática se asoció con menor supervivencia del injerto y menor tiempo libre de disfunción crónica del injerto, particularmente en aquellos sometidos a trasplante secuencial unilateral. En este contexto, el grupo que no recibió corticoides mostró mejores desenlaces postoperatorios. Aunque su estudio fue retrospectivo y con tamaño muestral reducido, aporta una señal adicional sobre los posibles efectos deletéreos de los esteroides en la fase pretrasplante.

Por otra parte, Kim et al. (2018)¹²² analizaron la influencia del uso de esteroides en la aparición de complicaciones en la anastomosis de la vía aérea, sin encontrar diferencias significativas entre los grupos con y sin esteroides, ni entre dosis altas y bajas. No obstante, sí identificaron una tendencia a mayor frecuencia de complicaciones en quienes recibieron esteroides, aunque sin significación estadística. Esta tendencia, si bien no concluyente, es relevante, ya que el presente estudio también muestra una distribución amplia en las dosis, lo que invita a considerar que la magnitud del riesgo podría estar modulada por la interacción con otras variables clínicas y quirúrgicas.

Desde una perspectiva fisiopatológica, tal como se recoge en el marco teórico, los glucocorticoides ejercen potentes efectos inmunomoduladores y antiinflamatorios, pero también alteran la síntesis de colágeno, afectan la integridad de la barrera epitelial y modifican la respuesta cicatricial, lo que puede influir negativamente en la recuperación postquirúrgica. Según Dashti-Khavidaki et al. (2021)¹²³, el uso prolongado de glucocorticoides en receptores de trasplantes se ha relacionado con efectos adversos multiorgánicos, y aunque son útiles para inducir tolerancia inmunológica o prevenir el rechazo agudo, su uso preoperatorio debe ser cuidadosamente balanceado.

Asimismo, en el presente estudio se analizó la distribución de la captación pulmonar en la gammagrafía de ventilación/perfusión (V/Q) realizada previo al trasplante en sujetos

con esclerodermia y fibrosis pulmonar. Se observó una distribución relativamente equilibrada entre ambos pulmones en los dos grupos diagnósticos, sin diferencias estadísticamente significativas. En el grupo con esclerodermia, la captación media en el pulmón derecho fue de 51,5 %, y de 48,9 % en el izquierdo; en los sujetos con fibrosis pulmonar, estos valores fueron de 53,5 % y 45,5 % respectivamente, con medianas similares. Estas cifras sugieren una distribución funcional bilateral relativamente conservada, sin predominancia hemodinámica marcada en uno u otro pulmón que pudiera condicionar la estrategia quirúrgica.

No obstante, estos hallazgos deben interpretarse con cautela, ya que en la literatura médica revisada no se identificaron estudios que describan ni empleen de forma rutinaria la gammagrafía pulmonar como parte del protocolo pretrasplante en pacientes con esclerodermia o fibrosis pulmonar idiopática. Las guías clínicas y las principales series publicadas centran la evaluación preoperatoria en parámetros funcionales (espirometría, DLCO), imagenológicos y hemodinámicos (cateterismo cardíaco derecho), siendo estos los indicadores clave para determinar la progresión de la EPI y la presencia de HAP^{124,125}. En este contexto, la gammagrafía V/Q no ha sido ampliamente documentada como herramienta de valoración funcional o pronóstica antes del trasplante pulmonar en esta población específica.

A pesar de su escasa representación en la literatura, la gammagrafía V/Q podría ofrecer ventajas en la caracterización funcional relativa entre ambos pulmones, especialmente en decisiones quirúrgicas como la selección del tipo de trasplante (unilateral vs bilateral) o en la planificación de perfusión extracorpórea. Su inclusión en este estudio aporta un enfoque novedoso y complementario al perfil de evaluación, alineado con el principio de individualización de los procedimientos quirúrgicos y de optimización funcional postrasplante. Desde el marco teórico, la utilidad de las técnicas funcionales complementarias, como la gammagrafía V/Q, puede integrarse en la evaluación de la reserva funcional residual y distribución regional, contribuyendo a una mejor selección del injerto y del tipo de intervención quirúrgica en sujetos con compromiso pulmonar asimétrico^{124,126,127}.

En el presente estudio, se evaluaron los parámetros funcionales respiratorios de los sujetos con esclerodermia y fibrosis pulmonar antes del trasplante pulmonar, observándose valores característicos de un patrón restrictivo en ambos grupos, con

FVC% y FEV1% reducidos y una relación FEV1/FVC dentro de rangos normales. Aunque las medias de FVC% (47,7 vs. 42,3) y FEV1% (52,1 vs. 45,1) fueron numéricamente mayores en el grupo con esclerodermia, estas diferencias no alcanzaron significación estadística, sugiriendo una tendencia a una mejor preservación funcional en este grupo, pero sin implicaciones concluyentes.

Estos hallazgos se alinean con lo reportado en la literatura, donde la capacidad vital forzada (FVC%) se reconoce como el principal parámetro funcional utilizado en la evaluación pretrasplante de pacientes con EPI asociada a esclerodermia o fibrosis pulmonar idiopática. En la cohorte descrita por Nakayama et al. (2023)¹⁰⁸, los sujetos con ES en lista de espera para trasplante mostraron una mediana de FVC% basal de 55,1%, valor que refleja un compromiso funcional moderado a severo, comparable al observado en nuestro grupo de estudio. Además, se ha documentado que, tras el trasplante pulmonar, la FVC% mejora progresivamente, lo que refuerza su valor como marcador funcional y pronóstico en este contexto.

Por otro lado, los resultados del presente trabajo en cuanto a la relación FEV1/FVC —normal o levemente reducida— también son consistentes con el patrón funcional restrictivo característico de estas patologías, tal como lo han señalado estudios previos. Según Caron et al. (2018)¹²⁸, la relación FEV1/FVC permanece generalmente conservada en estos pacientes, en tanto que el deterioro funcional se expresa principalmente en la reducción de los volúmenes pulmonares, y no en una obstrucción al flujo espiratorio. Asimismo, Jacquerie et al. (2023)¹²⁹ destacaron la estabilidad de los parámetros funcionales —incluyendo FVC y FEV1/FVC— en pacientes con ES clínicamente estables, incluso con afectación intersticial leve o moderada.

Desde el punto de vista clínico, la FVC% constituye una herramienta importante tanto para la evaluación de la progresión de la enfermedad intersticial, como para la priorización de los candidatos al trasplante, en conjunto con otros parámetros como la DLCO, el puntaje LAS y la distancia caminada en seis minutos, como se ha argumentado previamente en el marco teórico¹³⁰. Su valor pronóstico se fundamenta en su correlación con la extensión del daño pulmonar y con la supervivencia a corto plazo, lo cual justifica su inclusión en los algoritmos de selección y seguimiento de estos sujetos.

Finalmente, en el presente estudio el uso de oxigenación por membrana extracorpórea como soporte previo al trasplante pulmonar fue poco frecuente en ambos grupos de estudio, con apenas tres sujetos que requirieron esta terapia (5 % del total). Si bien no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con esclerodermia y fibrosis pulmonar idiopática en cuanto a su utilización (3,3 % vs. 6,7 %, $p = 1,000$), sí se evidenció una diferencia significativa en la duración del soporte, siendo considerablemente mayor en sujetos con fibrosis pulmonar (mediana: 132 días) en comparación con los sujetos con esclerodermia (mediana: 0 días), con un valor de $p < 0,001$.

Estos resultados contrastan con lo reportado en diversas series internacionales, donde el ECMO se describe como una estrategia de puente al trasplante (bridge to transplant, BTT) cada vez más implementada en sujetos con enfermedad pulmonar avanzada. Por ejemplo, Bermudez et al. (2011)¹³¹ describen que, aunque el uso de ECMO antes del trasplante se asocia con mayor mortalidad perioperatoria, la supervivencia a mediano plazo puede ser aceptable en pacientes cuidadosamente seleccionados, con una mediana de duración del soporte de 3,2 días, cifra muy inferior a la observada en el subgrupo con fibrosis pulmonar de este estudio. De manera similar, Tipograf et al. (2019)¹³² documentan una tasa de éxito del 59 % para ECMO como BTT, con una mediana de supervivencia del 88 % al año, subrayando la relevancia de la selección y movilización precoz como factores pronósticos favorables.

Por otro lado, los hallazgos de este estudio se alinean parcialmente con lo reportado por Balasubramanian et al. (2024)¹³³, quienes en una revisión sistemática identificaron un uso mayoritario de ECMO como BTT en enfermedades intersticiales, pero también reportaron una alta mortalidad hospitalaria (37,8 %), especialmente asociada a mayor duración del soporte y uso de ECMO veno-venoso. En ese sentido, el tiempo prolongado en ECMO observado en sujetos con fibrosis pulmonar del presente estudio podría representar un factor de riesgo adicional, tal como advierten Shou et al. (2024)¹³⁴, quienes evidenciaron que una duración superior a 10 días incrementa significativamente la mortalidad en lista de espera, aunque no afecta la supervivencia postrasplante.

Desde una perspectiva fisiopatológica, como se argumenta en el marco teórico, la fibrosis pulmonar idiopática se asocia con una evolución más rápida y mayor deterioro funcional en comparación con la esclerodermia, lo que puede explicar la necesidad de soporte

prolongado con ECMO en estos sujetos. Además, la afectación extrapulmonar en la esclerodermia limita el uso de terapias invasivas prolongadas, lo que puede influir en una indicación más selectiva del ECMO en estos casos¹²⁵.

Finalmente, Trudzinski et al. (2016)¹³⁵ refuerzan la idea de que el ECMO en sujetos con EPI avanzada solo debe utilizarse en el contexto de una clara indicación para trasplante, ya que en ausencia de esta opción el pronóstico es desfavorable. En el presente estudio, todos los casos tratados con ECMO sí fueron llevados a trasplante, lo cual refleja una adecuada selección de candidatos, pero también subraya la importancia de evitar tiempos excesivos de soporte, especialmente en fibrosis pulmonar, para reducir la morbimortalidad en lista de espera.

En conjunto, estos hallazgos sugieren que, aunque el uso de ECMO en esta cohorte fue bajo, la duración prolongada en algunos casos podría representar un desafío clínico relevante. La evidencia disponible respalda la necesidad de un uso temprano, dirigido y limitado en el tiempo del ECMO como puente al trasplante, especialmente en sujetos con fibrosis pulmonar avanzada, para mejorar los desenlaces pre y postoperatorios. En la Tabla 63, se resumen todos los hallazgos comparativos previamente discutidos.

Tabla 63. Resumen comparativo de análisis exploratorio previo al trasplante pulmonar.

Características Clínicas	Resultados	Hallazgos de otros autores
Tipo de trasplante	Bilateral: 91,7% (100% FP, 83,3% ES)	Crespo et al.: 90,3% ES, 55,3% FP Fernández-Codina et al.: 73% ES
HAP (prevalencia)	ES: 60% FP: 50%	Rubio-Rivas et al.: 6,4% Avouac et al.: 9% RESCLE: 17,8%
Presión pulmonar media	ES: 37,3 mmHg FP: 27,8 mmHg (p = 0,033)	Yang et al.: 36,2 mmHg postejercicio Coghlan et al.: <25 mmHg basal
Ventilación mecánica pre-Tx	75% en ambos grupos	Pradère et al.: poco frecuente
Puntaje LAS	~40 puntos en ambos grupos	Chan et al. / Bernstein et al.: 47,2–47,6
6MWT (media)	>300 m en ambos grupos	Chan et al.: 281 m
Uso de corticoides pre-Tx	53,3% global ES: 50% FP: 56,7% Dosis media: 14,6 mg	McAnally et al.: dosis ≥ 20 mg $\uparrow$ riesgo de mortalidad Tuyls et al.: esteroides $\downarrow$ función del injerto
Gammagrafía pre-Tx	Distribución pareja entre pulmones	Sin estudios previos específicos en ES/FP
Función pulmonar (FVC%)	ES: 47,7% FP: 42,3%	Nakayama et al.: 55,1% basal Caron et al.: patrón restrictivo
Función pulmonar (FEV1/FVC)	Relación normal/levemente reducida	Jacquerie et al.: valores estables en ES leve/moderada Bermudez et al.: 3,2 días
ECMO pre-Tx (uso)	5% total (3 sujetos) Mayor duración en FP (132 días vs. 0)	Tipograf et al.: 59% éxito como BTT Balasubramanian et al.: 37,8% mortalidad

7.3 ANÁLISIS EXPLORATORIO INTRAOPERATORIO Y POSTERIOR A TRASPLANTE PULMONAR

Con respecto a las variables clínicas, paraclínicas y quirúrgicas recolectadas durante la fase intraoperatoria y postoperatorio, en el presente estudio se identificó que la técnica quirúrgica más utilizada durante el trasplante pulmonar fue la incisión tipo *clamshell*, aplicada en el 83,3 % de los casos, con una frecuencia absoluta del 100 % en el grupo con fibrosis pulmonar y del 66,7 % en el grupo con esclerodermia. En contraste, las

toracotomías anterolaterales se emplearon exclusivamente en sujetos con esclerodermia (33,3 %), resultando en una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p = 0,002$). Esta variabilidad puede estar influenciada por las particularidades anatómicas y fisiopatológicas asociadas a la esclerodermia, que podrían favorecer abordajes quirúrgicos menos invasivos cuando las condiciones lo permiten.

Al contrastar estos hallazgos con la literatura disponible, se observa que la técnica *clamshell* ha sido ampliamente validada en contextos de trasplante pulmonar bilateral y en cirugías torácicas de alta complejidad, particularmente cuando se requiere una exposición extensa del mediastino y ambas cavidades pleurales^{136,137}. Esta técnica ofrece ventajas en cuanto a acceso anatómico y control intraoperatorio, especialmente útil en pacientes con fibrosis avanzada o distorsión anatómica torácica, como ocurre en la fibrosis pulmonar idiopática. Sin embargo, se ha señalado que su uso puede asociarse a mayor morbilidad postoperatoria, incluyendo dolor torácico crónico, dehiscencia esternal e incremento en la duración de la ventilación mecánica^{137,138}. En este contexto, las toracotomías anterolaterales bilaterales sin sección esternal han emergido como una alternativa más conservadora, con beneficios en términos de recuperación funcional y menor tasa de complicaciones, siendo preferidas en algunos centros cuando la anatomía y la estabilidad hemodinámica del receptor lo permiten.

En cuanto al tiempo de isquemia pulmonar, el presente estudio no encontró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, tanto para el pulmón derecho como izquierdo. Las medianas de isquemia fueron comparables (310 minutos para ambos pulmones en el grupo con esclerodermia y 310/282,5 minutos en el grupo con fibrosis). Estos resultados son consistentes con lo reportado en la literatura especializada, donde se documenta que la técnica *clamshell*, a pesar de su complejidad, permite una implantación rápida del injerto y un control vascular eficiente, lo cual contribuye a mantener tiempos de isquemia similares o incluso menores respecto a abordajes mínimamente invasivos^{138,139}.

Cabe destacar que, si bien estudios previos sobre cirugía pulmonar en fibrosis o conectivopatías como la esclerodermia se han centrado en intervenciones diagnósticas como biopsias pulmonares —donde se favorece el uso de videotoracoscopia por su menor invasividad—, la extrapolación de estos abordajes al contexto del trasplante pulmonar es limitada debido a las mayores demandas técnicas de este procedimiento^{140,141}.

En otro orden de ideas, el uso intraoperatorio de CEC fue más frecuente en el grupo con esclerodermia (40 %) en comparación con el grupo con fibrosis pulmonar (23,3 %), sin diferencias estadísticamente significativas. Asimismo, el tiempo promedio de CEC fue ligeramente superior en pacientes con esclerodermia (187,4 minutos vs. 180,1 minutos), aunque esta diferencia tampoco alcanzó significancia estadística. En cuanto al uso de ECMO a la salida del trasplante, se observó una necesidad global de 11,7 %, sin variaciones significativas entre los grupos.

Estos hallazgos reflejan una tendencia selectiva en el uso de soporte extracorpóreo, coherente con lo reportado en la literatura. Por ejemplo, Bittner et al. (2012)¹⁴² identificaron que el uso de ECMO en el periodo perioperatorio puede asociarse a mayor riesgo de mortalidad temprana tras el trasplante pulmonar, con reducciones importantes en la supervivencia a 30 días, 90 días y 1 año. Este resultado sugiere que, si bien la ECMO representa una herramienta crítica en situaciones de inestabilidad hemodinámica o disfunción primaria del injerto, su implementación debe evaluarse cuidadosamente debido al impacto negativo potencial sobre la supervivencia inicial.

En contraste, Hoetzenecker et al. (2018)¹⁴³ demostraron que el uso sistemático de ECMO intraoperatoria e incluso su prolongación en el postoperatorio inmediato puede asociarse a mejores resultados de supervivencia a 1, 3 y 5 años. En ese estudio, la estrategia de ECMO profiláctica en trasplante pulmonar bilateral se asoció con una reducción de las complicaciones relacionadas con disfunción del injerto, en especial en casos con HAP o función limítrofe del injerto. En este contexto, los resultados del presente estudio, que muestran un uso moderado de CEC y de ECMO postoperatoria, parecen más cercanos a una estrategia selectiva según condiciones intraoperatorias, sin evidencia de su uso rutinario o anticipado.

Por su parte, Mulvihill et al. (2017)¹⁴⁴, en un análisis de base de datos nacional, reportaron que el uso de ECMO posterior al trasplante se asoció con una supervivencia a seis meses del 62,2 %, significativamente menor en sujetos que además requirieron terapia dialítica. Estos hallazgos enfatizan la relación entre el uso de ECMO y la disfunción multiorgánica, lo cual respalda la necesidad de limitar su aplicación a escenarios clínicos claramente definidos. En la cohorte actual, la baja tasa de ECMO postoperatoria (11,7 %) y su distribución homogénea entre grupos patológicos podría reflejar una adecuada selección

de candidatos y control perioperatorio, factores señalados en el marco teórico como determinantes clave en la optimización de resultados postrasplante.

Tian et al. (2025)¹⁴⁵ aportan una perspectiva adicional al mostrar que una mayor duración de ECMO postoperatoria predice de manera no lineal el tiempo prolongado de ventilación mecánica, lo cual puede aumentar la morbilidad y estancia en cuidados intensivos. Este aspecto no fue directamente evaluado en el presente estudio, pero debe considerarse en futuros análisis para identificar los umbrales críticos de duración del soporte extracorpóreo que pudieran anticipar complicaciones respiratorias o prolongación del destete ventilatorio.

Finalmente, Todd et al. (2017) informaron que el uso de ECMO como puente al trasplante en pacientes con fibrosis pulmonar avanzada puede ofrecer resultados comparables a los trasplantes convencionales, con tasas de supervivencia al año superiores al 90 %. En conjunto, los hallazgos del presente estudio confirman que el uso de CEC intraoperatoria y ECMO postoperatoria se emplea de forma segura y selectiva, sin diferencias relevantes entre sujetos con esclerodermia y fibrosis pulmonar, lo cual se alinea con las recomendaciones del marco teórico que abogan por estrategias individualizadas según estabilidad hemodinámica, función del injerto y comorbilidades. La integración de criterios funcionales, anatómicos y hemodinámicos para la indicación de soporte extracorpóreo constituye una práctica respaldada tanto por la evidencia actual como por los principios de optimización de resultados postrasplante.

En el presente estudio también se evidenció que la necesidad de revisión hemostática posterior al trasplante pulmonar fue infrecuente, observándose solo en el 3,3 % de los sujetos con esclerodermia y en el 16,7 % de aquellos con fibrosis pulmonar, sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Asimismo, la politransfusión intraoperatoria se presentó en el 33,3 % de los casos con esclerodermia y en el 26,7 % de los casos con fibrosis pulmonar, también sin diferencias significativas. En conjunto, estos hallazgos sugieren que ni el diagnóstico subyacente ni la presencia de ES condicionaron un mayor riesgo de sangrado intraoperatorio relevante en esta cohorte.

Cuando se comparan estos resultados con los de Cernak et al. (2019)¹⁴⁶, se observa que la incidencia global de transfusiones masivas en trasplante pulmonar fue del 27 %, proporción similar a la reportada en nuestra cohorte (30 %), lo cual indica concordancia

general con estudios de mayor escala. Sin embargo, Cernak et al. (2019)¹⁴⁶ describen un incremento significativo en la necesidad de transfusiones entre los sujetos que provenían de unidades de cuidados intensivos o que presentaban condiciones clínicas complejas, como HAP, bajo índice de masa corporal o requerimientos de soporte circulatorio. En cambio, nuestra cohorte, al estar constituida por sujetos seleccionados y operados en contexto electivo, no mostró una tasa elevada de revisiones hemostáticas ni una proporción desproporcionada de politransfusiones, incluso en el grupo con esclerodermia.

Por otro lado, la literatura médica consultada sobre trasplante pulmonar en pacientes con enfermedades intersticiales —incluyendo esclerodermia— no suele reportar de manera explícita la frecuencia de revisión hemostática ni desglosa los requerimientos transfusionales intraoperatorios en estos subgrupos específicos¹⁴⁷. Esta ausencia de datos comparativos limita la posibilidad de establecer asociaciones directas con nuestra muestra, pero también resalta la relevancia de los hallazgos obtenidos en el presente estudio como contribución al conocimiento sobre las complicaciones hemorrágicas en esta población.

Se ha descrito que los pacientes con esclerodermia pueden presentar alteraciones microvasculares, coagulopatías subclínicas y fibrosis tisular extensa, lo cual teóricamente podría incrementar el riesgo de sangrado quirúrgico o dificultar el control hemostático intraoperatorio^{148,149}. No obstante, los hallazgos del presente estudio no respaldan esta hipótesis en términos clínicamente relevantes, ya que los requerimientos de intervención hemostática y transfusiones no difirieron significativamente de aquellos observados en sujetos con fibrosis pulmonar idiopática, enfermedad que también cursa con distorsión vascular y parénquima pulmonar comprometido. Esta observación sugiere que la experiencia quirúrgica, la optimización perioperatoria y los criterios de selección podrían desempeñar un papel más determinante que la etiología de base en la ocurrencia de estas complicaciones.

Por otra parte, en el presente estudio, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con esclerodermia y fibrosis pulmonar en cuanto a los días de intubación, estancia en UCI ni duración total de la hospitalización posterior al trasplante pulmonar. Estos hallazgos coinciden parcialmente con lo reportado por Crespo et al. (2016)⁹⁹, quienes encontraron tiempos similares de estancia hospitalaria entre ambos grupos (medianas de 28 días), aunque con diferencias significativas en la duración de la

estancia en UCI, siendo mayor en sujetos con esclerodermia. En contraste, en nuestra cohorte, aunque los valores promedio y medianos de estancia en UCI fueron ligeramente más altos en el grupo con fibrosis pulmonar, esta diferencia no alcanzó significancia estadística.

Luo et al. (2025)¹⁵⁰, en un análisis retrospectivo a gran escala, reportaron que los sujetos con EPI asociada a conectivopatías no esclerodérmicas (EPI-CPNE) presentaron estancias postoperatorias significativamente más prolongadas que aquellos con fibrosis pulmonar idiopática, atribuyendo este hallazgo a un mayor riesgo de complicaciones extrapulmonares como el accidente cerebrovascular. Aunque el presente estudio no incluyó EPI-CPNE distintas de la esclerodermia, nuestros resultados coinciden en demostrar una tendencia hacia estancias hospitalarias prolongadas, con una mediana superior a 40 días en ambos grupos, lo que sugiere una complejidad clínica compartida.

En línea con lo anterior, González et al. (2021)¹⁵¹ observaron que complicaciones del pulmón nativo se asociaban con tiempos más prolongados de intubación, estancia en UCI y hospitalización, especialmente en pacientes sometidos a trasplante unipulmonar. Aunque el tipo de trasplante en nuestra muestra no se desagrega en esta sección, es posible que factores relacionados con la fisiopatología del parénquima pulmonar o comorbilidades extrapulmonares, especialmente en la esclerodermia, puedan contribuir a la prolongación del soporte ventilatorio y de la recuperación posquirúrgica, aun cuando no se traduzcan en diferencias estadísticamente significativas entre grupos.

Por otro lado, estudios recientes han resaltado la importancia de variables como el tiempo de ventilación mecánica y la oportunidad de traqueostomía en la evolución postoperatoria. Charland et al. (2024)¹⁵² demostraron que la traqueostomía precoz se asocia con menor estancia hospitalaria, mientras que Tran-Dinh et al. (2022)¹⁵³ mostraron que la ventilación prolongada ≥ 3 días incrementa la morbilidad a corto plazo. En nuestro estudio, la media de días de intubación superó con creces este umbral en ambos grupos, lo que podría reflejar una elevada carga de enfermedad pretrasplante o complicaciones intraoperatorias no registradas en esta sección, y subraya la necesidad de optimizar el destete ventilatorio en esta población.

En suma, aunque los tiempos de recuperación postoperatoria fueron similares entre sujetos con esclerodermia y fibrosis pulmonar, los valores absolutos reflejan una

recuperación prolongada y potencialmente compleja, lo cual es consistente con lo expuesto en la literatura. Esta evidencia respalda el planteamiento de que tanto la esclerodermia como la fibrosis pulmonar representan condiciones de alta complejidad que requieren un abordaje multidisciplinario intensivo en el periodo postrasplante, como se argumentó en el marco teórico al abordar las implicaciones de la afectación sistémica en la recuperación quirúrgica.

En otro orden de ideas, en el presente estudio se evidenció que el tiempo requerido para el retiro de grapas quirúrgicas fue significativamente mayor en sujetos con esclerodermia en comparación con aquellos con fibrosis pulmonar, con una media de 44,2 días frente a 29,4 días, respectivamente ($p = 0,017$). Este hallazgo sugiere una posible diferencia en la dinámica de cicatrización postquirúrgica entre ambas poblaciones, lo cual podría estar vinculado a las alteraciones microvasculares y del tejido conectivo propias de la esclerodermia, tal como ha sido descrito en la literatura del marco teórico, donde se indica que esta enfermedad se caracteriza por fibrosis dérmica, disfunción vascular y compromiso tisular sistémico, factores que podrían ralentizar el proceso de epitelización y cierre de heridas quirúrgicas.

Sin embargo, la literatura científica revisada no ofrece datos específicos sobre el tiempo promedio para el retiro de grapas en pacientes sometidos a trasplante pulmonar, ni en sujetos con esclerodermia ni en aquellos con fibrosis pulmonar idiopática. En estudios generales de cirugía torácica, se ha reportado que el retiro de grapas suele realizarse entre los 10 y 14 días postoperatorios, pero este intervalo no ha sido validado en poblaciones con enfermedades del tejido conectivo ni en escenarios de trasplante, lo cual resalta la relevancia del presente hallazgo y plantea la necesidad de generar evidencia específica sobre el manejo de heridas quirúrgicas en estos contextos clínicos.

En cuanto al uso de VAC, su aplicación fue poco frecuente en ambos grupos, sin diferencias significativas entre sujetos con esclerodermia (10%) y fibrosis pulmonar (6,7%) ($p = 1,000$). Aunque su uso fue limitado —empleado en solo cinco sujetos del total—, se observó que estos pacientes presentaron tiempos clínico-quirúrgicos más prolongados en comparación con quienes no recibieron la terapia: intubación media de 42 días, retiro de grapas a los 50,6 días, estancia hospitalaria promedio de 80,3 días y tiempo entre trasplante y evento de 23,8 meses. A pesar de estas diferencias, los análisis estadísticos no evidenciaron significación ($p > 0,05$), lo cual podría atribuirse al pequeño

tamaño de la muestra que recibió esta intervención. Este bajo porcentaje podría deberse a la adecuada evolución postoperatoria en la mayoría de los casos, o bien al manejo conservador de las complicaciones de la herida quirúrgica en este tipo de población. Aun así, múltiples estudios han demostrado que la terapia VAC es eficaz para el tratamiento de infecciones profundas de la herida post-toracotomía y favorece la cicatrización en pacientes con complicaciones, reduciendo la estancia hospitalaria, la morbilidad postoperatoria y la necesidad de procedimientos quirúrgicos adicionales¹⁵⁴⁻¹⁵⁷.

Si bien en el presente estudio no se documentó un uso extendido de esta intervención, su eficacia en escenarios torácicos complejos y en poblaciones vulnerables ha sido ampliamente respaldada. Esto refuerza la idea de que, ante una evolución desfavorable o retraso en la cicatrización —especialmente en sujetos con esclerodermia—, la implementación oportuna de VAC podría constituir una herramienta terapéutica útil y segura.

Desde el punto de vista fisiopatológico, el retardo en el retiro de grapas observado en los sujetos con esclerodermia puede interpretarse como consecuencia de las alteraciones del colágeno, la angiogénesis defectuosa y la hipovascularización de los tejidos, características intrínsecas a esta enfermedad. Este fenómeno guarda coherencia con lo expuesto por González et al. (2015)¹⁵¹ y los fundamentos del marco teórico, que destacan la relevancia del compromiso cutáneo y subcutáneo en la evolución posquirúrgica de pacientes esclerodérmicos.

Finalmente, en la presente investigación no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores de captación gammagráfica entre los sujetos con esclerodermia y aquellos con fibrosis pulmonar, tanto para el pulmón derecho como para el izquierdo, lo que indica una distribución homogénea de la perfusión tras el trasplante en ambos grupos diagnósticos. Estos hallazgos son consistentes con estudios previos que destacan la utilidad de la gammagrafía de ventilación-perfusión (V/Q) como una herramienta funcional para evaluar la integridad y simetría del injerto pulmonar, especialmente en la fase postoperatoria temprana¹⁵⁸. Si bien en nuestro estudio no se evidenció una asociación entre los patrones de captación y eventos de disfunción, investigaciones como las de Mohanka et al. (2021)¹⁵⁹ han documentado que hallazgos específicos en gammagrafía —como el atrapamiento aéreo— pueden correlacionarse con un peor pronóstico funcional y mayor mortalidad a largo plazo, especialmente cuando se

acompaña de un FEV1% disminuido. No obstante, dichos efectos parecen manifestarse a mediano y largo plazo, mientras que los datos de nuestro estudio corresponden al seguimiento funcional inicial.

Respecto a los parámetros funcionales respiratorios, las medias de FEV1% y FVC% fueron comparables entre los grupos, sin diferencias estadísticamente significativas, mientras que la relación FEV1/FVC fue mayor en el grupo con esclerodermia, alcanzando significancia estadística. Esta última observación sugiere una mejor relación ventilatoria postoperatoria en estos sujetos, posiblemente vinculada a diferencias en la mecánica respiratoria o menor afectación bronquial previa. Estudios previos como el de Mason et al. (2008)¹⁶⁰ y el de Mohanka et al. (2020)¹⁶¹ han reportado que, en general, los valores de FEV1% y FVC% tras trasplante bilateral suelen alcanzar entre 65–75% y 66–68% del predicho, respectivamente, cifras muy similares a las observadas en nuestra cohorte. De igual forma, Mason et al. (2012)¹⁶² y Belloli et al. (2015)¹⁶³ han señalado que una relación FEV1/FVC conservada o incluso elevada se observa frecuentemente en el primer año postrasplante, en ausencia de obstrucción significativa, lo que también se alinea con los hallazgos del presente estudio.

La evidencia disponible indica que un valor de FVC% inferior al 80% durante el primer año postrasplante puede asociarse con mayor mortalidad a largo plazo¹⁶⁴. En este sentido, aunque los valores promedio de FVC% en ambos grupos de nuestro estudio se encontraron por debajo de este umbral, no se observaron diferencias intergrupales, lo que sugiere un patrón funcional respiratorio posquirúrgico similar en sujetos con esclerodermia y fibrosis pulmonar. Finalmente, la mejor relación VEF1/FVC observada en el grupo con esclerodermia podría asociarse con un patrón ventilatorio más preservado, posiblemente influenciado por una menor tendencia a la obstrucción de la vía aérea distal, aspecto ya planteado en el marco teórico en relación con las particularidades fisiopatológicas de la enfermedad.

En conjunto, los resultados obtenidos confirman que tanto la gammagrafía como los parámetros funcionales respiratorios ofrecen información complementaria para el seguimiento postrasplante, y sugieren que el diagnóstico de base (esclerodermia vs. fibrosis pulmonar) no condiciona diferencias relevantes en la distribución perfusoria o en la mayoría de los parámetros ventilatorios en la fase temprana, aunque se observan ventajas discretas en la eficiencia ventilatoria en sujetos con esclerodermia (Tabla 64).

Características Intervencionales	Resultados	Hallazgos de otros autores
Incisión Clamshell (%)	83,3% global (100% fibrosis, 66,7% esclerodermia)	Park et al. (2023): preferida para exposición amplia, pero con mayor morbilidad
Toracotomía anterolateral (%)	33,3% en esclerodermia	Park et al. (2023): alternativa conservadora para anatomías favorables
Tiempo de isquemia (min)	310 min en ambos grupos	Marczin et al. (2016): tiempos similares en técnicas complejas
Uso CEC (%)	40% esclerodermia vs. 23,3% fibrosis	Hoetzenecker et al. (2018): ECMO mejora supervivencia si profiláctico; Mulvihill et al. (2017): ↑ mortalidad con ECMO + diálisis
Duración CEC (min)	187,4 vs. 180,1	No reportado directamente
Uso ECMO postoperatoria (%)	11,7% global	Todd et al. (2017): ECMO como puente es seguro; Mulvihill et al. (2017): 62,2% supervivencia a 6 meses con ECMO + diálisis
Politransfusión intraoperatoria (%)	30% global	Cernak et al. (2019): 27% global; ↑ si ingreso en UCI o soporte circulatorio
Revisión hemostática (%)	3,3% ES vs. 16,7% FP (no sig.)	No reportado con frecuencia por diagnóstico; estimado <10%
Tiempo de intubación (días)	Media >3 días en ambos grupos	Tran-Dinh et al. (2022): ≥3 días aumenta morbilidad postoperatoria
Estancia en UCI	Levemente mayor en FP (no sig.)	Crespo et al. (2016): UCI más prolongada en esclerodermia
Estancia hospitalaria (mediana días)	Mediana >40 días en ambos grupos	Luo et al. (2025): EPI-CPNE con estancia más prolongada
Retiro de grapas (días)	44,2 días ES vs. 29,4 FP (p=0,017)	≤14 días en cirugía torácica general – sin datos específicos por enfermedad
Uso de VAC (%)	5 sujetos (10% ES, 6,7% FP)	VAC útil en infecciones profundas – Routledge et al. (2005); De Caridi et al. (2016)
Captación gammagráfica (simetría)	Homogénea entre grupos	Mohanka et al. (2021): hallazgos funcionales predicen FEV1 bajo a largo plazo
FEV1% postrasplante (media)	65–75%	Mason et al. (2008), Mohanka et al. (2020): promedio 65–75%
FVC% postrasplante (media)	66–68%	Mason et al. (2008): promedio 66–68%
Relación FEV1/FVC (media)	Mayor en esclerodermia (p=0,015)	Belloli et al. (2015): elevada o conservada en el primer año postrasplante

Tabla 64. Análisis exploratorio intraoperatorio y posterior a trasplante pulmonar.

7.4. COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS

Los hallazgos del presente estudio muestran que la disfunción primaria del injerto (PGD) ocurrió en el 46,7% del total de los sujetos sometidos a trasplante pulmonar, siendo esta complicación considerablemente más frecuente en aquellos con fibrosis pulmonar (80%) en comparación con los sujetos con esclerodermia (13,3%), diferencia que resultó estadísticamente significativa ($p < 0,001$). Estamarcada discrepancia entre ambos grupos

podría estar relacionada con diferencias fisiopatológicas subyacentes, como las alteraciones inmunológicas sistémicas y microvasculares propias de la esclerodermia, que podrían influir en una menor respuesta inflamatoria al injerto en comparación con la fibrosis pulmonar idiopática.

Al contrastar estos resultados con lo reportado por Ju et al. (2022)¹⁶⁵, se observa una diferencia sustancial, ya que en su estudio se halló una mayor incidencia de PGD en pacientes con enfermedades del tejido conectivo asociadas a EPI (EPI-ETC), con una frecuencia del 90,3% frente al 70,4% en sujetos con fibrosis pulmonar idiopática, mostrando significancia estadística ($p = 0,03$). Esta divergencia con el presente estudio podría explicarse por las variaciones en la clasificación de enfermedades, la definición de PGD utilizada y las características de los centros trasplantadores. Específicamente, en el estudio de Ju et al., no se discrimina entre los diferentes subtipos de enfermedades del tejido conectivo, lo que incluye cuadros con mayor compromiso inflamatorio sistémico que la esclerodermia pura, lo cual podría haber incrementado la tasa general de PGD en ese grupo.

Por otro lado, Natalini et al. (2021)¹⁶⁶, en una cohorte multicéntrica de sujetos trasplantados, no encontraron diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de PGD grado 3 entre pacientes con EPI-ETC (32,7%) y fibrosis pulmonar idiopática (28,9%) (OR ajustado 1,12; $p = 0,69$), resultado más acorde con las cifras globales observadas en esta investigación. Esto respalda la idea de que la presencia de enfermedad autoinmune no implica necesariamente un mayor riesgo de disfunción primaria del injerto, y que otros factores, como el estado clínico pretrasplante, el tipo de trasplante y la técnica quirúrgica, podrían tener mayor peso en la aparición de PGD.

Asimismo, los estudios de Diamond et al. (2013)¹⁶⁷ y Liu et al. (2014)¹⁶⁸ identifican factores de riesgo específicos para PGD como la HAP, el uso de circulación extracorpórea, el trasplante unipulmonar, el índice de masa corporal elevado y antecedentes de tabaquismo del donante, sin señalar la esclerodermia como un factor de riesgo independiente. En este contexto, es destacable que en el presente estudio los sujetos con fibrosis pulmonar mostraron una mayor tasa de PGD, lo cual podría estar en consonancia con el metaanálisis de Liu et al., que identificó la fibrosis pulmonar idiopática como un factor de riesgo significativo (OR 1,78).

De esta forma, se reconoce que la disfunción primaria del injerto representa una forma de lesión pulmonar aguda que ocurre en las primeras 72 horas tras el trasplante, relacionada con mecanismos de isquemia-reperfusión, activación inmunológica y disfunción endotelial. Dado que la esclerodermia se asocia a una alteración crónica del endotelio y fibrosis del lecho vascular, es posible que esta alteración previa mitigue parcialmente la respuesta inflamatoria aguda del injerto en comparación con los sujetos con fibrosis pulmonar, en quienes la reperfusión puede desencadenar un daño alveolar difuso más intenso.

Además, en el presente estudio, el rechazo agudo del injerto se observó en más de la mitad de los sujetos trasplantados, sin diferencias estadísticamente significativas entre quienes tenían diagnóstico de esclerodermia y los que padecían fibrosis pulmonar idiopática (63,3% vs. 51,7%; $p = 0,523$). Sin embargo, al analizar el tipo de rechazo, se evidenció una mayor frecuencia de rechazo celular en los sujetos con esclerodermia (76,7%) en comparación con los de fibrosis pulmonar (53,3%), con una tendencia hacia la significancia estadística ($p = 0,049$). Este hallazgo sugiere un posible patrón inmunológico diferencial en la población esclerodérmica.

Aun así, el análisis de los tiempos clínico-quirúrgicos no evidenció diferencias significativas entre los pacientes que presentaron rechazo agudo ($n = 32$) y aquellos que no lo presentaron ($n = 24$). Variables como el tiempo de isquemia, los días de estancia en UCI, duración de la intubación, retiro de grapas quirúrgicas, hospitalización y seguimiento global fueron similares en ambos grupos. La mediana del tiempo total de seguimiento fue de 44,8 meses en pacientes con rechazo frente a 46,7 meses en aquellos sin rechazo ($p = 0,963$), lo que sugiere que, en este estudio, la presencia de rechazo agudo no condicionó un curso clínico significativamente más complejo ni alteró de manera relevante la supervivencia postoperatoria.

Estos hallazgos son parcialmente consistentes con lo reportado por Crespo et al. (2016)⁹⁹, quienes no hallaron diferencias significativas en la supervivencia libre de rechazo agudo celular entre pacientes con esclerodermia y aquellos con fibrosis pulmonar. No obstante, en su análisis, los sujetos con esclerodermia presentaron una mejor supervivencia libre de bronquiolitis obliterante en comparación con los del grupo con fibrosis, lo que sugiere una posible ventaja a largo plazo en relación con el rechazo crónico en esta población.

De forma similar, Miele et al. (2016)⁸⁵ encontraron que los pacientes con esclerodermia presentaban tasas de rechazo agudo comparables a las de otros grupos diagnósticos, incluso en presencia de disfunción esofágica severa. En su análisis multivariado, el diagnóstico de esclerodermia no se asoció con un mayor riesgo de rechazo agudo clínicamente significativo, lo que refuerza la idea de que esta condición no debería ser considerada una contraindicación absoluta para el trasplante pulmonar.

Sin embargo, en contraste con lo anterior, Saggar et al. (2010)¹⁶⁹ reportaron una mayor incidencia de episodios de rechazo agudo grado ≥ 2 en pacientes con esclerodermia, con una razón de riesgo (HR) de 2,91 ($p = 0,007$), lo que indica una susceptibilidad aumentada al rechazo en esta población. Aunque en el presente estudio no se evidenció una diferencia estadísticamente significativa en el rechazo agudo total, la tendencia observada en el rechazo celular podría sugerir una vulnerabilidad inmunológica similar a la descrita por Saggar, que requeriría un seguimiento inmunológico más estrecho.

Desde la perspectiva fisiopatológica, los sujetos con esclerodermia pueden presentar alteraciones inmunológicas sistémicas persistentes incluso después del trasplante, que predisponen a una activación linfocitaria más robusta frente a antígenos del injerto, favoreciendo la aparición de rechazo celular. Adicionalmente, las alteraciones microvasculares y la disfunción endotelial propias de la esclerodermia podrían contribuir a una mayor sensibilización inmunológica y a mecanismos inflamatorios más activos tras el injerto¹⁷⁰.

En cuanto al rechazo crónico, se evidenció que los sujetos con esta complicación ($n = 9$) presentaron un tiempo total significativamente mayor entre el trasplante y el evento (media: 64,6 meses) en comparación con aquellos sin rechazo ($n = 47$; media: 41,6 meses; $p = 0,008$). Esta diferencia podría atribuirse a la naturaleza progresiva y tardía del rechazo crónico, en la que la supervivencia prolongada representa una condición necesaria para su aparición clínica. No se observaron diferencias en los tiempos inmediatos postoperatorios entre ambos grupos, lo que sugiere que el rechazo crónico no está relacionado con la evolución quirúrgica temprana, sino con procesos inmunológicos y funcionales que se desarrollan a lo largo del tiempo. Esto concuerda con el modelo fisiopatológico, en el cual la disfunción crónica del injerto se considera una manifestación inmunomediada de lenta progresión, influenciada por múltiples factores, incluyendo

episodios previos de rechazo agudo, infecciones, incompatibilidad HLA y factores autoinmunes subyacentes¹⁷⁰.

Adicionalmente, en la presente investigación se observó una mayor proporción de infecciones de herida y dehiscencia en sujetos con esclerodermia en comparación con aquellos con fibrosis pulmonar idiopática, aunque estas diferencias no alcanzaron significación estadística. La infección de herida se presentó en el 11,7% del total de la muestra, siendo más común en el grupo con esclerodermia (20% vs. 3,3%). Asimismo, la dehiscencia de herida fue detectada en el 15% de los trasplantados, con una discreta predominancia en sujetos con esclerodermia (16,7% vs. 13,3%), y un 6,7% del total requirió intervención quirúrgica.

Más allá de su distribución por grupo diagnóstico, se evidenció que las infecciones de herida se asociaron con un curso clínico considerablemente más complejo. Los pacientes que presentaron infección mostraron tiempos significativamente mayores en variables clave como estancia en UCI (61,6 vs. 35,1 días; $p = 0,048$), retiro de grapas (51,1 vs. 34,7 días; $p = 0,034$) y hospitalización (94,1 vs. 53,1 días; $p = 0,014$). Además, el tiempo entre el trasplante y el evento fue significativamente menor en quienes desarrollaron infección (16,5 vs. 49 meses; $p = 0,007$), lo cual podría sugerir un impacto adverso precoz de esta complicación en la evolución postoperatoria. En el caso de la dehiscencia de herida, si bien no se observaron diferencias estadísticamente significativas en variables quirúrgicas como el tiempo de isquemia o el retiro de grapas, sí se identificó una estancia hospitalaria más prolongada (77,1 vs. 54,5 días) y un seguimiento posoperatorio acortado (15,7 vs. 50,7 meses; $p = 0,001$), hallazgo que refuerza su asociación con desenlaces menos favorables.

De forma concordante, los pacientes que requirieron intervención quirúrgica por dehiscencia de herida presentaron tiempos clínico-quirúrgicos más prolongados, con diferencias estadísticamente significativas en variables como retiro de grapas (56,2 vs. 35,4 días; $p = 0,043$) y estancia hospitalaria (87,5 vs. 55,8 días; $p = 0,037$), así como una tendencia hacia mayor duración de intubación (43,2 vs. 31 días; $p = 0,056$). Estos resultados refuerzan la premisa de que las complicaciones de la herida quirúrgica no solo afectan la recuperación inmediata, sino también la duración y complejidad del proceso postoperatorio.

Estos hallazgos concuerdan parcialmente con lo reportado por Khan et al. (2013)¹⁷¹, quienes identificaron que la infección constituyó una de las principales causas de muerte postrasplante en pacientes con esclerodermia, al igual que en sujetos con HAP idiopática o enfermedades intersticiales difusas. Del mismo modo, Massad et al. (2005)¹⁷², en un análisis multicéntrico de 47 sujetos con ES trasplantados, documentaron que la infección fue la causa más frecuente de mortalidad tardía, lo que refuerza la idea de que este grupo presenta mayor vulnerabilidad frente a complicaciones infecciosas, incluso en ausencia de diferencias estadísticamente significativas en estudios individuales.

Por otra parte, Pan et al. (2024)¹⁷³ y Guo et al. (2022)¹⁷⁴ demostraron que las técnicas quirúrgicas modernas de cierre y el uso de dispositivos especializados pueden disminuir significativamente el riesgo de infección y dehiscencia, lo cual sugiere que la evolución postoperatoria podría depender tanto de factores intrínsecos del sujeto como de variables técnicas relacionadas con el cierre de la incisión quirúrgica. Aunque el presente estudio no analizó el tipo de técnica de sutura empleada, es posible que, en el grupo con esclerodermia, dada la afectación del tejido conectivo y la pobre vascularización dérmica secundaria al compromiso microvascular, exista una mayor predisposición a complicaciones en la cicatrización.

En el contexto fisiopatológico, la esclerodermia se caracteriza por fibrosis dérmica progresiva, compromiso vascular, y alteración de la matriz extracelular, lo que conlleva una disminución de la capacidad regenerativa cutánea. Estos mecanismos explican la mayor incidencia de complicaciones como la dehiscencia y la infección, aún en ausencia de diferencias estadísticas, lo cual podría estar vinculado a un tamaño muestral limitado o a intervenciones clínicas que mitigaron el riesgo (por ejemplo, profilaxis antibiótica intensiva o cuidados postoperatorios reforzados).

Por otra parte, en la presente investigación también se observó una diferencia estadísticamente significativa en la frecuencia de paresia frénica entre los sujetos con fibrosis pulmonar (50%) y aquellos con esclerodermia (16,7%), lo que sugiere una mayor vulnerabilidad a esta complicación en el primer grupo. Este hallazgo contrasta parcialmente con los reportes de Hernández-Hernández et al. (2022)¹⁷⁵, quienes identificaron una incidencia global de paresia frénica del 43,3% en receptores de trasplante pulmonar, sin asociar la complicación a una etiología pulmonar específica, sino a factores quirúrgicos como el tipo de trasplante, el uso de incisión tipo clamshell, la

necesidad de adhesiolisis mediastinal y el implante en el hemitórax derecho. En este sentido, la mayor frecuencia de paresia en sujetos con fibrosis pulmonar podría estar relacionada con una mayor complejidad técnica del procedimiento quirúrgico, dado el carácter fibrosante, retráctil y adherencial de esta EPI.

Asimismo, LoMauro et al. (2020)¹⁷⁶ describieron disfunción diafragmática persistente tras el trasplante pulmonar, con evidencia de debilidad funcional y contractilidad reducida, cuya resolución puede tardar hasta un año. Aunque estos autores no hallaron una etiología primaria clara, plantearon como mecanismos plausibles la neurapraxia o axonotmesis secundaria a la manipulación quirúrgica directa, al uso de hipotermia tópica con hielo o a la tracción inadvertida del nervio frénico durante el abordaje mediastinal. Tales mecanismos serían particularmente relevantes en casos de fibrosis pulmonar avanzada, en los que las distorsiones anatómicas y la extensa fibrosis pleuroparietal dificultan la disección segura del injerto, favoreciendo el trauma neural.

Los hallazgos del presente estudio complementan esta perspectiva fisiopatológica, ya que los pacientes con paresia frénica presentaron una mayor frecuencia de la complicación, además de una evolución postoperatoria considerablemente más prolongada. Específicamente, estos sujetos mostraron tiempos significativamente mayores de estancia en unidad de cuidados intensivos (55,9 vs. 29,4 días; $p = 0,004$), días de intubación (49,8 vs. 24,2; $p = 0,012$) y estancia intrahospitalaria (72,9 vs. 50,4 días; $p = 0,005$), lo cual subraya el impacto funcional y clínico de esta complicación respiratoria. Dado que la paresia frénica puede comprometer severamente la mecánica ventilatoria, prolongar el destete de la ventilación mecánica y predisponer a complicaciones infecciosas y musculoesqueléticas, su identificación temprana y manejo específico adquieren relevancia en el contexto del trasplante pulmonar, particularmente en pacientes con reserva funcional disminuida¹⁷⁷.

En conjunto, estos resultados destacan la necesidad de vigilancia estrecha de la función diafragmática en el postoperatorio inmediato, así como la evaluación preoperatoria de factores de riesgo quirúrgico que puedan predisponer a la disfunción frénica, especialmente en el subgrupo de sujetos con fibrosis pulmonar avanzada. Además, refuerzan la importancia de establecer protocolos de rehabilitación respiratoria intensiva en aquellos con paresia frénica diagnosticada, a fin de optimizar su recuperación clínica y funcional.

Por otro lado, la gastroparesia se presentó en el 56,7% de los sujetos con fibrosis pulmonar y en el 40% de los sujetos con esclerodermia, aunque sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas. Estas cifras concuerdan con lo reportado por Hirji et al. (2017)¹⁷⁸, quienes identificaron una prevalencia de gastroparesia del 57% en una cohorte amplia de trasplantados, sin diferencias en la supervivencia entre los afectados y no afectados. Similarmente, Blackett et al. (2022)¹⁷⁹ documentaron una incidencia de 17,4% dentro de los tres años posteriores al trasplante, asociando esta complicación con mayor riesgo de disfunción crónica del injerto, aunque sin identificar factores predictivos clínicos robustos más allá de la raza.

Particularmente en sujetos con enfermedades del tejido conectivo, como la esclerodermia, se ha descrito un riesgo teórico aumentado de dismotilidad gastrointestinal. No obstante, en el presente estudio, los sujetos con esclerodermia no presentaron una mayor frecuencia de gastroparesia comparado con fibrosis pulmonar, lo que coincide con los resultados de Blackett et al. (2022)¹⁷⁹ y Raviv et al. (2012)¹⁸⁰, quienes enfatizan la dificultad para predecir qué pacientes desarrollarán esta complicación postoperatoria. Además, la presencia de gastroparesia fue reportada como un hallazgo común también en fibrosis pulmonar, sin evidencias claras de que la etiología pulmonar influya por sí sola en la aparición del trastorno digestivo.

Desde un enfoque clínico evolutivo, los hallazgos del presente estudio revelaron que los sujetos con gastroparesia presentaron una evolución postoperatoria más prolongada, evidenciada por una estancia intrahospitalaria media significativamente mayor (74,4 vs. 42,4 días; $p = 0,002$), así como mayor duración de intubación (33,4 vs. 23,1 días; $p = 0,003$). Si bien las diferencias en el tiempo de retiro de grapas no alcanzaron significación estadística, también fueron superiores en este grupo (31,4 vs. 26,3 días; $p = 0,091$), lo que refuerza la posible relación entre la dismotilidad gástrica y una recuperación más lenta en el contexto del trasplante.

Finalmente, aunque la disfunción del nervio vago ha sido propuesta como una posible causa de gastroparesia postrasplante, tanto en fibrosis como en enfermedades del tejido conectivo¹⁷⁸, nuestros hallazgos refuerzan la idea de una fisiopatología multifactorial que incluye tanto factores neurogástricos como intervenciones quirúrgicas. Desde el enfoque fisiopatológico descrito en el marco teórico, esta disautonomía posoperatoria podría ser secundaria a isquemia intraoperatoria o a lesión por tracción de ramas vagales,

exacerbando los tiempos de recuperación y condicionando complicaciones digestivas que impactan la duración de la hospitalización y la estabilidad nutricional del sujeto trasplantado.

En relación con la afectación dérmica, los hallazgos del presente estudio evidencian que esta condición fue significativamente más frecuente en sujetos con esclerodermia (76,7 %) en comparación con aquellos con fibrosis pulmonar (0 %), lo cual era esperable dada la naturaleza sistémica de la esclerodermia. Este hallazgo cobra relevancia no solo como marcador diagnóstico, sino también por su posible impacto en la evolución postoperatoria. En el análisis comparativo de los tiempos clínico-quirúrgicos, se observó que los pacientes con afectación dérmica presentaron mayores promedios en variables como intubación (33,2 vs. 11,3 días), retiro de grapas (48,7 vs. 30,8 días) y estancia hospitalaria (39,1 vs. 29,4 días), aunque estas diferencias no alcanzaron significación estadística. No obstante, las tendencias observadas (valores *p* entre 0,046 y 0,059) podrían sugerir una asociación clínica relevante que merece mayor exploración.

Estos resultados se alinean con lo reportado por Tejwani et al. (2019)¹⁸¹, quienes describieron un espectro amplio de complicaciones dermatológicas en receptores de trasplante pulmonar, especialmente en pacientes inmunosuprimidos con enfermedades autoinmunes. De forma complementaria, De Rosa et al. (2021)¹⁸² informaron una prevalencia de hasta 87 % de diagnósticos dermatológicos postoperatorios en receptores de trasplante cardíaco y pulmonar, destacando queratosis actínica y cáncer de piel como las afecciones más comunes. Aunque estos estudios se centraron en manifestaciones cutáneas posteriores al trasplante, los hallazgos de esta investigación refuerzan la importancia de considerar la afectación dérmica como parte del compromiso multisistémico preexistente en la esclerodermia, lo que podría influir en decisiones relacionadas con el régimen inmunosupresor, la vigilancia dermatológica especializada y la planificación de intervenciones preventivas ante posibles complicaciones cutáneas postoperatorias.

En cuanto a la afectación renal, en el presente estudio se observó una prevalencia de 43,3 % en sujetos con esclerodermia y de 30 % en aquellos con fibrosis pulmonar, sin diferencias estadísticamente significativas. Estos valores, elevados en ambos grupos, coinciden con lo reportado por Grins et al. (2025)¹⁸³, quienes documentaron una incidencia de lesión renal aguda (LRA) del 42 % posterior al trasplante pulmonar,

asociada a un pronóstico clínico menos favorable. Asimismo, Lee y Ying (2025)¹⁸⁴, en un metaanálisis reciente, identificaron a la fibrosis pulmonar como un factor predisponente para el desarrollo de LRA, lo cual también se reflejó en la proporción observada en este subgrupo.

Desde el análisis de los tiempos clínico-quirúrgicos, los sujetos con afectación renal mostraron tiempos de isquemia más cortos, especialmente en el pulmón derecho, con una diferencia estadísticamente significativa (296,2 vs. 346,5 minutos; $p = 0,049$). Sin embargo, no se hallaron diferencias relevantes en los restantes indicadores postoperatorios, como estancia en UCI, intubación, retiro de grapas o duración de la hospitalización. Esta reducción en los tiempos de isquemia podría reflejar un esfuerzo quirúrgico por minimizar el estrés isquémico en pacientes con función renal comprometida, aunque su impacto clínico debe interpretarse con cautela. Estudios previos, como los de Hellemons et al. (2012)¹⁸⁵ y Puttarajappa et al. (2019)¹⁸⁶ destacan que la disfunción renal es una complicación persistente a lo largo del tiempo, influenciada por factores preoperatorios, técnicas quirúrgicas e inmunosupresión. Estos hallazgos refuerzan el planteamiento teórico de que la afectación renal en el contexto del trasplante pulmonar es multifactorial y no necesariamente dependiente del diagnóstico de base, sino más bien del contexto perioperatorio y del tratamiento inmunosupresor administrado.

Respecto a la afectación cardíaca y vascular, los resultados obtenidos muestran proporciones similares entre los grupos, sin alcanzar significación estadística. Esto podría explicarse por la coexistencia de compromiso cardiovascular tanto en la esclerodermia como en la fibrosis pulmonar, donde las alteraciones hemodinámicas, la HAP asociada y la afectación endotelial juegan un papel común^{184,187,188}. El marco fisiopatológico de ambas enfermedades contempla, en distintos grados, la participación vascular y cardíaca, lo que limita la posibilidad de establecer diferencias claras entre ambas condiciones solo a partir de su frecuencia de aparición tras el trasplante.

Además, el análisis de los tiempos clínico-quirúrgicos no reveló diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con y sin afectación cardíaca en variables como los tiempos de isquemia pulmonar, estancia en UCI, intubación, retiro de grapas, hospitalización o duración del seguimiento postoperatorio. Estos hallazgos sugieren que la presencia de compromiso cardíaco pretrasplante no se asoció con un impacto diferencial en la evolución temporal postquirúrgica en esta cohorte^{189,190}.

En cuanto a la afectación vascular, tampoco se evidenciaron diferencias relevantes en la mayoría de los tiempos analizados. No obstante, se observó una diferencia estadísticamente significativa en el tiempo de retiro de grapas, que fue mayor en sujetos con afectación vascular ($p = 0,035$), lo que podría indicar un proceso de cicatrización más lento o complejo en este subgrupo. Esta observación podría relacionarse con el compromiso endotelial y la disfunción microvascular característica de ambas patologías de base, que afectaría la regeneración tisular postoperatoria incluso en ausencia de diferencias marcadas en otros indicadores clínicos^{191,192}.

Por otra parte, en el presente estudio, la tasa global de dehiscencia de la sutura bronquial fue baja (6,7 %), sin observarse diferencias estadísticamente significativas entre los sujetos con esclerodermia (3,3 %) y aquellos con fibrosis pulmonar (10 %). Asimismo, al comparar los tiempos clínico-quirúrgicos según la presencia de dehiscencia bronquial, se identificó una tendencia hacia valores más elevados en todos los parámetros (tiempos de isquemia, estancia en UCI, duración de la intubación, retiro de grapas y hospitalización), aunque sin alcanzar significación estadística. Estos hallazgos coinciden en parte con lo reportado por Schweiger et al. (2020)¹⁹³, quienes, en una serie amplia de más de 2900 anastomosis, documentaron una baja incidencia de complicaciones anastomóticas (1,56 %) y resaltaron que la técnica estandarizada con sutura continua proporcionaba buenos resultados, sin impacto adverso en la supervivencia a largo plazo.

En cuanto al tipo de técnica empleada, tampoco se evidenció una asociación significativa entre el uso de sutura continua o de puntos sueltos y la aparición de dehiscencia bronquial. Sin embargo, los sujetos con sutura continua mostraron una mediana de estancia hospitalaria levemente mayor (48,5 vs. 42 días), sin diferencias relevantes en los demás indicadores evaluados. Estos resultados contrastan parcialmente con los obtenidos por Levy et al. (2022)¹⁹⁴, quienes encontraron una menor incidencia de complicaciones bronquiales en aquellos con técnica de puntos sueltos (6,9 %) frente a la continua (15,2 %), con una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,017$). La falta de significancia en nuestra serie podría atribuirse al tamaño muestral limitado, que reduce la potencia estadística para detectar diferencias reales. Asimismo, otros factores no controlados, como la experiencia del equipo quirúrgico, las características anatómicas del receptor o eventos intercurrentes, pueden haber influido en los resultados obtenidos, como han sido previamente modelados por Olland et al. (2017)¹⁹⁵.

Adicionalmente, el uso previo de antifibróticos en sujetos con fibrosis pulmonar podría ser un factor subestimado en la aparición de complicaciones anastomóticas. Mackintosh et al. (2019)¹⁹⁶ encontraron una mayor frecuencia de dehiscencia bronquial en receptores con exposición reciente a pirfenidona o nintedanib (7,5 % vs. 2,2 %), aunque sin significación estadística. Este posible efecto negativo en la cicatrización podría estar relacionado con la inhibición de vías proregenerativas, como la señalización TGF- β , implicada en el remodelado tisular posquirúrgico, tal como se describe en el marco teórico del presente estudio.

En conjunto, los hallazgos actuales respaldan la idea de que, aunque la incidencia de dehiscencia bronquial continúa siendo baja, su aparición podría estar modulada por un conjunto de variables que exceden la técnica quirúrgica en sí. Entre ellas se encuentran factores sistémicos como la oxigenación y perfusión del injerto, la respuesta inmunológica, la presencia de infecciones, y el uso de terapias antifibróticas.

Finalmente, en la presente investigación la mortalidad observada en pacientes con ES (40%) y fibrosis pulmonar (33,3%) posterior al trasplante pulmonar no mostró diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Estos resultados se alinean parcialmente con la literatura, donde diversos estudios han reportado tasas de supervivencia a 1 año que oscilan entre el 73% y el 83% para enfermedades intersticiales pulmonares, y hasta un 86% a los 5 años en cohortes seleccionadas^{92,99,124,150,169}. De acuerdo con los reportes de la OPTN/SRTR, la supervivencia a 1 año tras trasplante pulmonar en adultos en Estados Unidos ronda el 88,5%, lo cual representa una tasa más favorable que la observada en esta cohorte, aunque deben considerarse las diferencias contextuales y de tamaño muestral¹⁹⁷.

En el caso de sujetos con enfermedades reumatológicas autoinmunes, como la ES, algunos estudios sugieren un riesgo ligeramente mayor de complicaciones o mortalidad postrasplante en comparación con otras formas de enfermedad intersticial, aunque sin alcanzar diferencias significativas en supervivencia a corto plazo^{84,198}. En nuestro estudio, aunque se observó una proporción algo mayor de mortalidad en el grupo con ES, la ausencia de significación estadística limita la posibilidad de concluir una diferencia clínicamente relevante. Este hallazgo concuerda con lo reportado por autores que destacan la viabilidad del trasplante pulmonar en este subgrupo, siempre que se cumplan criterios de selección rigurosos.

En cuanto al tiempo de espera en lista de trasplante, se encontró una media de 52,3 días en pacientes con ES y 38,1 días en los de fibrosis pulmonar, sin diferencias significativas. Estos valores se sitúan por debajo de las medianas reportadas en estudios internacionales, donde se han descrito tiempos de espera de hasta 6,5 meses para trasplante de donante vivo y más de dos años para donante fallecido en algunas regiones asiáticas¹⁰⁸. En contraste, el informe OPTN/SRTR de 2025 refiere que el 62,6% de los pacientes accedieron al trasplante en menos de 3 meses, y el 81,2% lo hicieron durante el primer año, lo cual sitúa a nuestra cohorte en un contexto de acceso relativamente eficiente al injerto, al menos en términos cronológicos¹⁹⁷.

Respecto a la puntuación ACR/EULAR, este parámetro no mostró variabilidad en el grupo con ES (media de 15 puntos) y no fue aplicable en el grupo con fibrosis pulmonar, dada su función como criterio de clasificación diagnóstica en enfermedades del tejido conectivo. Aunque no existen reportes en la literatura que utilicen esta puntuación como desenlace postrasplante, su inclusión en este estudio puede servir como descriptor basal para caracterizar la gravedad inmunológica en sujetos con ES. No obstante, tal como se establece en la literatura, los sistemas empleados actualmente para priorización y evaluación en trasplante pulmonar son el LAS y, más recientemente, el Composite Allocation Score, los cuales integran parámetros funcionales y pronósticos más específicos para este procedimiento¹⁹⁷.

En conjunto, estos hallazgos confirman que la mortalidad y el tiempo de espera en pacientes con ES y fibrosis pulmonar sometidos a trasplante pulmonar son comparables con lo reportado en otras series internacionales. La ausencia de diferencias estadísticamente significativas sugiere que, bajo condiciones controladas y adecuada selección preoperatoria, la ES no representa una contraindicación per se para el trasplante pulmonar, en concordancia con los planteamientos teóricos que destacan la importancia de la evaluación integral del sujeto más allá del diagnóstico de base. En la tabla 65 se resume el análisis comparativo previamente discutido.

Complicaciones post-operatorias	Resultados	Hallazgos de otros autores
Disfunción primaria del injerto (PGD)	46,7% (80% en fibrosis pulmonar vs. 13,3% en esclerodermia; $p < 0,001$)	Ju et al. (2022): 90,3% en EPI-ETC vs. 70,4% en FPI; $p = 0,03$. Natalini et al. (2021): 32,7% en EPI-ETC vs. 28,9% en FPI; $p = 0,69$. Liu et al. (2014): FPI como factor de riesgo (OR 1,78).
Rechazo agudo del injerto	63,3% en esclerodermia vs. 51,7% en fibrosis pulmonar; $p = 0,523$ (rechazo celular: 76,7% vs. 53,3%; $p = 0,049$)	Crespo et al. (2016): Sin diferencias en rechazo agudo celular, pero mejor supervivencia libre de bronquiolitis obliterante en ES. Miele et al. (2016): Tasa de rechazo similar en ES vs. Otros. Saggar et al. (2010): Mayor incidencia de rechazo agudo ≥ 2 en ES (HR 2,91; $p = 0,007$). Khan et al. (2013): Infección como principal causa de muerte postrasplante en ES.
Infección de herida	11,7% total (20% en esclerodermia vs. 3,3% en fibrosis pulmonar)	Massad et al. (2005): Infección, causa más frecuente de muerte tardía en ES. Pan et al. (2024), Guo et al. (2022): Mejores técnicas de cierre reducen riesgo.
Paresia frénica	50% en fibrosis pulmonar vs. 16,7% en esclerodermia; p significativa	Hernández-Hernández et al. (2022): Incidencia global del 43,3%; sin asociación por etiología. LoMauro et al. (2020): Resolución puede tardar hasta 1 año; causas quirúrgicas comunes.
Gastroparesia	56,7% en fibrosis pulmonar vs. 40% en esclerodermia	Hirji et al. (2017): 57% en trasplantados; Blackett et al. (2022): Incidencia del 17,4% en 3 años; riesgo de disfunción crónica del injerto; Raviv et al. (2012): Prevalencia significativa, sin predictores clínicos claro.
Dehiscencia bronquial	6,7% total (3,3% ES vs. 10% FPI); sin diferencias significativas	Schweiger et al. (2020): Incidencia 1,56% con sutura continua; Levy et al. (2022): 15,2% con sutura continua vs. 6,9% con puntos sueltos ($p = 0,017$); Mackintosh et al. (2019): Mayor dehiscencia en uso reciente de antifibróticos (7,5% vs. 2,2%).
Mortalidad postrasplante	40% en esclerodermia vs. 33,3% en fibrosis pulmonar; sin significación estadística	OPTN/SRTR (2025): Supervivencia a 1 año del 88,5%; Otros estudios: Supervivencia 1 año entre 73–83%; hasta 86% a 5 años en cohortes seleccionadas.

Tabla 65. Resumen comparativo de las complicaciones postoperatorias.

7.5. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

El presente estudio evaluó la supervivencia postrasplante pulmonar en sujetos con diagnóstico de fibrosis pulmonar y esclerodermia, revelando una media de supervivencia de 83,36 meses y una mediana de 74,67 meses. A nivel temporal, la supervivencia a los 12 meses alcanzó el 86,6% y a los 60 meses se situó en 66,7%, con una reducción progresiva hasta estabilizarse en 29,2% hacia los 144 meses. Esta evolución refleja una sobrevida considerable en esta población, con mejor pronóstico observado en sujetos con esclerodermia, quienes mantuvieron una mayor proporción de supervivientes y menor densidad de eventos de exitus a lo largo del seguimiento.

Tales hallazgos son congruentes con los reportes de Crespo et al. (2016)⁹⁹, quienes al comparar una cohorte de 72 pacientes con esclerodermia y 311 con fibrosis pulmonar, encontraron que la supervivencia postrasplante a 1 y 5 años no difirió significativamente entre ambos grupos (81% vs. 79% al primer año; 66% vs. 58% al quinto año). Esta similitud sugiere que la esclerodermia, a pesar de su naturaleza sistémica, no constituye un factor independiente de mal pronóstico, y que su presencia no debería representar una contraindicación absoluta para el trasplante en sujetos seleccionados adecuadamente. En nuestra cohorte, la mayor proporción de supervivencia en el grupo con esclerodermia incluso refuerza la noción de que ciertos fenotipos de esta enfermedad pueden beneficiarse en mayor medida del procedimiento.

Además, estudios como el de Sottile et al. (2013)¹⁴⁷ respaldan esta posición al demostrar que sujetos con EPI-ES no presentan diferencias en la supervivencia global ni en la libertad de síndrome de bronquiolitis obliterante en comparación con sujetos trasplantados por enfermedades intersticiales no relacionadas con tejido conectivo. De hecho, se observó una menor tasa de rechazo agudo en el grupo con EPI-ES, hallazgo que podría explicarse por alteraciones inmunológicas propias de esta enfermedad que conllevan una menor reactividad alógena, aunque este aspecto aún requiere mayor investigación.

Por otra parte, Pradère et al. (2018)⁹², al analizar una cohorte multicéntrica europea de 90 pacientes con esclerodermia, reportaron tasas de supervivencia del 81% al año y del 61% a los cinco años. Si bien identificaron una tendencia a peor supervivencia cuando coexistían HAP y sexo femenino, la sobrevida general fue comparable a la de otras enfermedades pulmonares intersticiales. Esta observación también se refleja en nuestro análisis descriptivo, donde no se evidenciaron eventos de exitus tempranos asociados específicamente al sexo o a la coexistencia de HAP, aunque se reconoce la limitación del tamaño muestral para establecer asociaciones significativas.

Complementariamente, Khan et al. (2013)¹⁷¹, en una revisión sistemática de estudios observacionales, describieron supervivencias postrasplante en pacientes con esclerodermia que oscilaron entre 59% y 93% al primer año, y entre 46% y 79% a los tres años. Esta variabilidad se vincula con factores contextuales como el tipo de trasplante (unilateral, bilateral o cardiopulmonar), la edad al momento del procedimiento, y la experiencia del centro trasplantador. Aun así, los autores concluyen que los desenlaces a

corto y mediano plazo son comparables a los de otras enfermedades como la HAP idiopática o la fibrosis pulmonar idiopática, confirmando que los sujetos con esclerodermia pueden ser considerados candidatos viables.

Asimismo, el trabajo de Chan et al. (2018)¹¹⁷ añade evidencia al indicar que la supervivencia a 5 años en pacientes con esclerodermia que reciben trasplante pulmonar bilateral no difiere significativamente de la de aquellos con otras formas de enfermedad pulmonar restrictiva (65,4% vs. 66,5%, $p = 0,608$). Este resultado reafirma que, bajo una adecuada evaluación pretrasplante, que incluya el estado funcional, comorbilidades extrapulmonares y función esofágica, es posible obtener resultados clínicos equivalentes en poblaciones de mayor riesgo inmunológico.

En cuanto al contexto asiático, Nakayama et al. (2023)¹⁰⁸ aportan datos relevantes al mostrar una tasa de supervivencia a 5 años del 86,2% en pacientes con EPI-EStrasplantados en Japón. Esta cifra supera ampliamente las tasas de supervivencia descritas en otros contextos, y plantea la hipótesis de que las características genéticas, los protocolos inmunosupresores o la atención posoperatoria intensiva podrían incidir en estos resultados. Aunque no se evaluó la etnicidad en nuestra muestra, este tipo de hallazgos refuerzan la importancia de los factores contextuales y de las políticas de selección específicas.

Por último, Shitrit et al. (2009)¹²⁵, en un análisis que incluyó casos desde 1986 hasta 2006, reportaron tasas de supervivencia de 72% y 55% a los dos y cinco años, respectivamente, con función pulmonar postrasplante conservada (FEV1 media del 67%). A pesar de tratarse de series con menor representatividad poblacional, sus hallazgos iniciales contribuyeron a cuestionar la idea de que la esclerodermia era una contraindicación absoluta para el trasplante, abriendo el camino a investigaciones posteriores con diseños más robustos.

En síntesis, los hallazgos del presente estudio se alinean con la evidencia acumulada en la literatura internacional, reafirmando que la esclerodermia no representa por sí sola una barrera para el trasplante pulmonar y que, en ciertos casos, podría incluso asociarse a una evolución más favorable que la observada en sujetos con fibrosis pulmonar idiopática (Tabla 66). Estos resultados sustentan la importancia de una evaluación pretrasplante integral, donde la selección no se base exclusivamente en la etiología de base, sino en una

valoración holística del riesgo-beneficio individual, el estado funcional, el grado de afectación extrapulmonar, y el potencial de rehabilitación postoperatoria. Desde una perspectiva teórica, estos hallazgos reafirman los conceptos expuestos sobre medicina traslacional, selección de candidatos y enfoque centrado en el sujeto, promoviendo una práctica clínica basada en la evidencia que reconozca la heterogeneidad de los pacientes con enfermedades autoinmunes complejas como la esclerodermia.

Estudio / Autor	Supervivencia reportada	Características principales	Comparación con el presente estudio
Presente estudio	12 meses: 86,6% 60 meses: 66,7% Mediana: 74,7 meses	-	-
Crespo et al. (2016)	12 meses: 81% (escl.) vs. 79% (FP) 60 meses: 66% (escl.) vs. 58% (FP)	No hubo diferencias significativas entre ambos grupos; seguimiento prolongado.	Resultados similares; refuerzan que la esclerodermia no es contraindicación absoluta.
Sottile et al. (2013)	No diferencias significativas en sobrevida ni bronquiolitis obliterante	EPI por esclerodermia vs. EPI no conectiva; menor rechazo agudo en esclerodermia.	Coincide en resultados favorables para esclerodermia; hallazgos inmunológicos posibles.
Pradère et al. (2018)	12 meses: 81% 60 meses: 61%	Cohorte europea de esclerodermia; peor pronóstico si coexistía HAP y sexo femenino.	Tasas comparables; sin hallazgos significativos por HAP o sexo en este estudio.
Khan et al. (2013)	12 meses: 59–93% 36 meses: 46–79%	Revisión sistemática de múltiples estudios; variabilidad según centro, edad, técnica.	Resultados intermedios dentro del rango reportado; consistentes con trasplante bilateral.
Chan et al. (2018)	60 meses: 65,4% (escl.) vs. 66,5% (otras EPR)	Evaluación funcional y esofágica pretrasplante como factor clave.	Resultados similares; destaca la importancia de la selección integral de candidatos.
Nakayama et al. (2023)	60 meses: 86,2%	Serie japonesa de EPI-ES; protocolos estrictos y posible influencia genética.	Supervivencia superior; plantea hipótesis sobre factores étnicos y contextuales.
Shitrit et al. (2009)	24 meses: 72% 60 meses: 55% FEV1: 67%	Estudio histórico; primeras series con función pulmonar conservada postrasplante.	Resultados ligeramente inferiores, pero consistentes con evolución positiva.
Hayes et al. (2015)	Mediana: 60,4 meses (HAP+) vs. 61,4 meses (HAP-)	Registro UNOS en fibrosis pulmonar; HAP no afecta significativamente supervivencia.	Concordancia total con ausencia de impacto de la HAP en este estudio.
Villavicencio et al. (2018)	No especifica tasas, pero señala diferencia solo en trasplante unipulmonar con HAP ≥ 30 mmHg	HAP solo afectó negativamente si era severa y con injerto único.	Cohorte con trasplante mayoritariamente bilateral; resultados coincidentes.

Tabla 66. Resumen del análisis de supervivencia.

7.5.1. Análisis de supervivencia según presencia de hipertensión pulmonar

Los resultados del presente estudio indican que la presencia de HAP no se asoció con una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia postrasplante pulmonar, ya sea al compararse mediante curvas de Kaplan-Meier ($p = 0,61$) o al analizar la mediana de supervivencia (47,77 meses en sujetos con HAP vs. 74,67 meses sin HAP). Esta ausencia de impacto clínico relevante también fue respaldada por la regresión de Cox univariante, la cual reveló una razón de riesgo (HR) de 0,9961 (IC 95%: 0,9732–1,019; $p = 0,741$), sugiriendo que la presión de la arteria pulmonar no tuvo un efecto significativo sobre el riesgo de mortalidad.

Estos hallazgos son consistentes con lo reportado por Hayes et al. (2015)¹⁹⁹, quienes, en un análisis del registro UNOS, no observaron diferencias en la mediana de supervivencia entre pacientes con fibrosis pulmonar con y sin HAP (60,4 vs. 61,4 meses; $p = 0,876$), ni tampoco en las tasas de supervivencia a 1, 3 y 5 años. Del mismo modo, Villavicencio et al. (2018)²⁰⁰ concluyeron que la HAP solo afectaba negativamente la supervivencia cuando la presión arterial pulmonar era ≥ 30 mmHg y se realizaba un trasplante unipulmonar, pero no en el contexto de trasplante bipulmonar, tipo de intervención predominante en la presente cohorte. Así, se refuerza la idea de que, bajo ciertos parámetros clínicos y quirúrgicos, la HAP no constituye un factor pronóstico adverso determinante en el postrasplante pulmonar.

En el caso particular de los sujetos con esclerodermia, nuestros resultados tampoco mostraron un impacto significativo de la HAP sobre la supervivencia. Esto concuerda con el estudio multicéntrico europeo de Pradère et al. (2018)⁹², donde la HAP como indicación de trasplante se asoció solo con una tendencia a peor pronóstico (HR 1,90; IC 95%: 0,96–3,92; $p = 0,06$), sin alcanzar significancia estadística. Sin embargo, dicho estudio advierte que el riesgo se incrementa cuando la HAP se combina con el sexo femenino, lo que podría señalar subgrupos específicos con mayor vulnerabilidad y que ameritan análisis más estratificados.

Desde una perspectiva fisiopatológica, como se abordó en el marco teórico, la HAP en la esclerodermia o en la fibrosis pulmonar refleja el daño vascular pulmonar crónico y puede coexistir con deterioro de la función ventricular derecha, lo que incrementa la complejidad del manejo perioperatorio (Tabla 66). No obstante, como sugieren los

presentes hallazgos y los estudios comparados, cuando el trasplante se realiza en centros con experiencia y criterios rigurosos de selección, la HAP no debe ser considerada una contraindicación absoluta, sino un factor de riesgo manejable dentro del proceso trasplantológico. Finalmente, aunque nuestros datos revelan una mediana de supervivencia menor en los sujetos con HAP, esta diferencia no alcanzó significación estadística. Esto podría explicarse por el tamaño muestral limitado, la heterogeneidad de las formas clínicas de HAP incluidas, o la eficacia de las intervenciones perioperatorias, lo cual resalta la importancia de evaluar estos factores en futuros estudios multicéntricos con mayor potencia estadística.

7.6. ANÁLISIS DE FUNCIONALIDAD PULMONAR PRE/POST INTERVENCIÓN

En el presente estudio se observaron cambios relevantes en los parámetros funcionales respiratorios tras el trasplante pulmonar, particularmente en la FVC% y el VEF1%, los cuales evidenciaron una disminución significativa en el análisis ajustado por modelos mixtos. Este hallazgo contrasta con lo reportado en múltiples cohortes internacionales, donde se describe una mejoría progresiva de la función pulmonar durante los primeros 6 a 12 meses posteriores al trasplante. Por ejemplo, Nakayama et al. (2023)¹⁰⁸ documentaron un aumento sostenido de la FVC% en pacientes con esclerodermia e EPI, pasando de una mediana de 55,1% antes del trasplante a 65,8% a los seis meses y 80,3% al año, lo que evidencia una recuperación funcional consistente en el tiempo .

Del mismo modo, Mason et al. (2008)¹⁶⁰ y Mohanka et al. (2020)¹⁶¹ reportaron valores promedio de FEV1% y FVC% entre 65% y 75% durante el primer año postrasplante, subrayando que no alcanzar una FVC% superior al 80% se asocia con mayor mortalidad a tres años . En contraste, los valores postrasplante del presente estudio —aunque superiores a los basales en el análisis descriptivo— evidenciaron una caída estadísticamente significativa en el análisis longitudinal, sugiriendo un posible deterioro funcional en el seguimiento temprano o una recuperación más lenta en la muestra evaluada. Esta discrepancia puede explicarse por factores como la heterogeneidad basal de los sujetos, la evolución clínica posoperatoria, la presencia de complicaciones como disfunción primaria del injerto o la variabilidad en los regímenes inmunosupresores utilizados, aspectos que también han sido identificados por Belloli et al. (2015)¹⁶³ y Schultz et al. (2020)¹⁶⁴ como moduladores del comportamiento funcional postrasplante .

En cuanto a la relación VEF1/FVC, se mantuvo relativamente estable tras la intervención, sin diferencias estadísticamente significativas. Este hallazgo concuerda con la literatura previa, donde se ha señalado que la relación VEF1/FVC suele permanecer dentro de rangos normales o discretamente reducidos en trasplante pulmonar, dada la predominancia de un patrón restrictivo más que obstructivo^{128,162}. Sin embargo, en el presente estudio, se identificó una diferencia significativa en esta relación entre los grupos de enfermedad de base ($p = 0,004$), lo que sugiere que el tipo de afección pretrasplante podría influir en la mecánica ventilatoria posoperatoria. Este patrón diferencial entre fibrosis pulmonar y esclerodermia puede estar relacionado con la fisiopatología específica de cada entidad: mientras que la fibrosis idiopática genera una restricción difusa con mayor pérdida de compliance pulmonar, la esclerodermia puede tener un compromiso más mixto, incluyendo afectación de la musculatura respiratoria o la caja torácica, lo que influye en la dinámica ventilatoria, como ha sido detallado en estudios de fisiopatología funcional y seguimiento postrasplante.

Respecto a la gammagrafía pulmonar, los cambios observados tras el trasplante fueron discretos y no alcanzaron significación estadística, aunque se identificaron ligeras variaciones opuestas entre el pulmón derecho e izquierdo. Estos hallazgos se alinean parcialmente con lo descrito por Yamamoto et al. (2020)²⁰¹ y Tsai et al. (2017)¹⁵⁸, quienes demostraron que la gammagrafía de ventilación-perfusión puede evidenciar alteraciones funcionales del injerto, como atrapamiento aéreo o disfunción crónica unilateral, sin necesariamente asociarse con cambios inmediatos en la función global. En particular, la utilidad de esta técnica radica en su capacidad para detectar fenómenos locales de redistribución del flujo o áreas de hipoperfusión, incluso cuando los parámetros espirométricos globales no muestran alteraciones marcadas. Asimismo, el estudio de Belmaati et al. (2012)²⁰² mostró que la gammagrafía a tres meses del trasplante no se correlacionaba con la función pulmonar a 12 meses, lo que refuerza la idea de que los cambios gammagráficos deben interpretarse en conjunto con el contexto clínico y funcional.

Finalmente, la evolución funcional similar entre sujetos con fibrosis pulmonar y esclerodermia —exceptuando la diferencia puntual en la relación VEF1/FVC— resalta el comportamiento equiparable de ambas condiciones tras el trasplante, lo cual ha sido también sugerido por estudios previos que comparan pronóstico postrasplante entre estos

grupos. La ausencia de interacción significativa entre grupo y tiempo en los parámetros principales respalda la hipótesis de que, a pesar de las diferencias etiopatogénicas, la respuesta funcional al trasplante es comparable en términos globales, al menos en el corto plazo.

En conjunto, los resultados del presente estudio refuerzan la necesidad de un seguimiento funcional estrecho y personalizado tras el trasplante pulmonar, con especial atención a la trayectoria individual de los parámetros espirométricos y gammagráficos, tal como se establece en las recomendaciones clínicas internacionales y en el marco fisiopatológico descrito previamente (Tabla 67). La integración de técnicas de imagen, pruebas funcionales respiratorias y marcadores clínicos permite una evaluación más completa del injerto y contribuye a una mejor estratificación del riesgo en estos sujetos complejos.

Estudio / Autor	Resultados de función pulmonar postrasplante	Observaciones clave	Comparación con el presente estudio
Presente estudio	FVC% y VEF1% disminuyeron significativamente en el análisis ajustado; relación VEF1/FVC sin cambios relevantes globales; diferencia significativa entre grupos de base ($p = 0,004$).		
Nakayama et al. (2023)	FVC% aumentó de 55,1% a 65,8% a 6 meses y 80,3% al año.	Mejora progresiva en sujetos con esclerodermia y EPI; recuperación funcional evidente.	Evolución funcional superior; destaca posibilidad de diferencias poblacionales o protocolos de manejo.
Mason et al. (2008)	FVC% y VEF1% entre 65%–75% durante el primer año postrasplante.	No alcanzar FVC% >80% se asocia con mayor mortalidad a 3 años.	Valores promedio superiores; enfatiza la importancia de alcanzar parámetros funcionales óptimos.
Mohanka et al. (2020)	FEV1% y FVC% promedio también entre 65%–75% en primer año.	Se correlacionan con menor riesgo de disfunción crónica del injerto.	Coincide con Mason et al.; evolución más favorable que la observada en este estudio.
Belloli et al. (2015)	Factores como disfunción primaria del injerto y variación inmunosupresora influyen en recuperación funcional.	Identifican causas de deterioro funcional temprano.	Coincide con la hipótesis explicativa del presente estudio sobre las causas del descenso funcional.
Schultz et al. (2020)	Subrayan variabilidad en la función postrasplante según el centro, técnica y paciente.	Factores institucionales y del receptor modulan la evolución funcional.	Refuerza la necesidad de considerar contexto clínico al interpretar los resultados funcionales.
Yamamoto et al. (2020)	Gammagrafía evidenció atrapamiento aéreo o hipoperfusión no reflejada en espirometría.	Útil para identificar disfunción local no detectable con pruebas globales.	Coincide parcialmente con las variaciones observadas en gammagrafía sin significancia estadística.
Tsai et al. (2017)	Gammagrafía útil para detectar disfunción unilateral del injerto.	Complemento diagnóstico funcional más allá de la espirometría.	Coincide con uso clínico sugerido en el presente estudio.
Belmaati et al. (2012)	Gammagrafía a los 3 meses no predijo función a 12 meses.	Cambios gammagráficos deben integrarse al contexto clínico.	Concordancia total con la interpretación clínica integrada propuesta en este estudio.

Tabla 67. Análisis de funcionalidad pulmonar pre/post intervención.

7.7. ANÁLISIS AFECTACIÓN DÉRMICA

En el presente estudio, se observó que el 15% de los sujetos sometidos a trasplante pulmonar presentó dehiscencia de la herida quirúrgica. Al comparar la ocurrencia de esta complicación entre los pacientes con y sin afectación dérmica, se encontró que el 55,6% de quienes tenían compromiso cutáneo desarrollaron dehiscencia, frente al 35,3% en el grupo sin afectación dérmica. A pesar de esta diferencia numéricamente considerable, no se alcanzó significación estadística ($p = 0,284$), lo cual podría estar influenciado por el tamaño de muestra o la variabilidad clínica de los casos.

Estos hallazgos se alinean con lo reportado en la literatura, donde se ha documentado que la inmunosupresión crónica en pacientes trasplantados conlleva un riesgo elevado de complicaciones dérmicas, especialmente infecciones cutáneas y neoplasias como el carcinoma escamocelular y basocelular, con una incidencia acumulada superior al 30% a cinco años¹⁸². Aunque estos estudios se han centrado en el riesgo oncológico y la afectación dermatológica difusa, los resultados del presente análisis sugieren una posible asociación clínica entre estas alteraciones dérmicas y la integridad de la cicatrización quirúrgica, lo cual es coherente desde el punto de vista fisiopatológico.

Asimismo, la literatura ha descrito que la dehiscencia de herida tras incisiones torácicas utilizadas en trasplante pulmonar (como el abordaje clamshell o la toracotomía) se asocia a factores como inmunosupresión intensa, malnutrición, diabetes mellitus y cierre torácico diferido^{203,204}. Si bien estos factores no fueron controlados directamente en este análisis, la tendencia observada refuerza la necesidad de vigilancia de la cicatrización en pacientes con afectación dérmica evidente, quienes podrían constituir un subgrupo de mayor riesgo. La dehiscencia, además de afectar la recuperación posoperatoria, puede asociarse con infecciones profundas y complicaciones que requieren intervenciones quirúrgicas adicionales, elevando la morbilidad y prolongando la estancia hospitalaria²⁰⁵.

En este contexto, si bien no se evidenció una asociación estadísticamente significativa, los hallazgos del presente estudio respaldan la necesidad de un enfoque preventivo e individualizado en sujetos con antecedentes de afecciones dérmicas, integrando estrategias de cuidado dermatológico y evaluación periódica de la cicatrización en el protocolo posoperatorio. La integración de equipos multidisciplinarios que incluyan dermatología, cirugía torácica y medicina interna podría contribuir a optimizar los

resultados en esta población vulnerable. Además, considerando la fisiopatología de la cicatrización en contexto inmunosuprimido, estos hallazgos invitan a futuras investigaciones con muestras más amplias para validar esta relación de forma concluyente.

En general, los resultados del presente estudio también pueden contextualizarse en el marco de evidencia más reciente. Así, Khan et al. (2025)²⁰⁶ informaron que los receptores con enfermedad intersticial asociada a conectivopatías presentaron tasas similares de fracaso del aloinjerto, mortalidad global, complicaciones intrahospitalarias y rechazo agudo en comparación con los sujetos con fibrosis pulmonar idiopática, lo que respalda la viabilidad del trasplante pulmonar en este subgrupo. De manera concordante, Yamaguchi et al. (2025)²⁰⁷, en una serie japonesa que comparó enfermedad intersticial asociada a conectivopatías con neumonías intersticiales idiopáticas, observaron una mayor frecuencia de complicaciones respiratorias y gastrointestinales perioperatorias en el grupo autoinmune, pero una supervivencia postrasplante a largo plazo comparable entre ambos grupos. Estos hallazgos refuerzan la idea de que la mayor complejidad clínica perioperatoria no necesariamente se traduce en un peor pronóstico global cuando la selección de candidatos y el manejo postoperatorio son adecuados.

En el caso particular de la esclerodermia, esta interpretación resulta especialmente pertinente, ya que su naturaleza multisistémica ha sido históricamente motivo de cautela al momento de un transplante. Sin embargo, la evidencia más reciente sugiere que el problema no radica tanto en el diagnóstico en sí mismo como en la adecuada estratificación del riesgo extrapulmonar, la identificación de complicaciones gastrointestinales y vasculares, y la optimización del seguimiento funcional. En esta misma línea, Esposito et al. (2025)²⁰⁸, en una revisión reciente sobre enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica, subrayan que aún persisten vacíos importantes en estratificación pronóstica, monitorización y selección terapéutica, y proponen avanzar hacia enfoques de mayor precisión basados en función pulmonar, imagen y perfil clínico. Por ello, nuestros hallazgos, aun condicionados por el tamaño muestral limitado, se insertan dentro de una línea de evidencia emergente que favorece una valoración individualizada del riesgo trasplantológico, más que la exclusión del trasplante basada de forma aislada en la etiología autoinmune de base.

7.8. LIMITACIONES Y FORTALEZAS

Entre las principales limitaciones del presente estudio debe señalarse el tamaño muestral reducido, condicionado por la baja frecuencia de sujetos con esclerodermia sometidos a trasplante pulmonar y por el carácter unicéntrico de la cohorte. Esta circunstancia puede haber limitado la potencia estadística para detectar diferencias entre grupos en algunas variables clínicamente relevantes, aumentando el riesgo de errores tipo II. Asimismo, aunque el diseño pareado permitió una comparación más equilibrada con los sujetos con fibrosis pulmonar, el número final de casos obliga a interpretar con cautela las asociaciones no significativas, especialmente en complicaciones de baja frecuencia o en subanálisis específicos. No obstante, esta limitación es inherente al estudio de enfermedades complejas y poco prevalentes en el contexto de la investigación, por lo que los hallazgos obtenidos conservan interés clínico y generan hipótesis pertinentes para futuras investigaciones multicéntricas.

Entre los puntos de fuerza del estudio destaca, en primer lugar, la inclusión de una cohorte bien caracterizada de sujetos con esclerodermia sometidos a trasplante pulmonar, comparada con un grupo de fibrosis pulmonar idiopática mediante emparejamiento 1:1, lo cual mejora la validez de la comparación. En segundo lugar, se incorporó una evaluación amplia que abarcó variables pretrasplante, intraoperatorias, postoperatorias, funcionales y de supervivencia, permitiendo una aproximación integral al fenómeno estudiado. En tercer lugar, el análisis combinó estimaciones descriptivas, modelos de supervivencia y evaluación longitudinal de parámetros funcionales, lo que aportó una visión más completa de la evolución clínica tras el trasplante. Finalmente, el estudio aborda una temática de alta relevancia y escasa representación en la literatura, particularmente en lo referente al impacto de la afectación extrapulmonar, la cicatrización quirúrgica y la evolución funcional en sujetos con esclerodermia.

8. CONCLUSIONES

Las conclusiones de nuestro estudio son las siguientes:

1. La supervivencia global postrasplante en sujetos con esclerodermia fue de 85,2% al primer año, 68,2% a los cinco años, y 34,1% a los diez años, con una mediana de supervivencia de 95 meses. Estos resultados sugieren una supervivencia comparable a la observada en sujetos con fibrosis pulmonar, lo que apoya la viabilidad del trasplante pulmonar como alternativa terapéutica en esta población.
2. La hipertensión arterial pulmonar (HAP) estuvo presente en el 41% de los sujetos con esclerodermia sometidos a trasplante pulmonar. No se observó una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de HAP y la mortalidad en el análisis de regresión univariante, lo que indica que la HAP no constituyó un factor pronóstico independiente de mortalidad en esta cohorte.
3. Las complicaciones extrapulmonares gastrointestinales, tales como reflujo gastroesofágico severo, hipomotilidad esofágica y desnutrición, se asociaron con una mayor estancia hospitalaria postoperatoria. Los sujetos con dos o más complicaciones extrapulmonares prolongaron su estancia en comparación con aquellos con menos complicaciones.
4. Se evidenció una mejoría funcional significativa luego del trasplante pulmonar, con incrementos notables en FVC (promedio pre 45% vs post 79%), VEF1 (promedio pre 48% vs post 76%) y la relación VEF1/FVC. Además, se documentó recuperación funcional mediante gammagrafía, con reducción de la hipoperfusión bilateral y redistribución simétrica del flujo pulmonar.
5. La presencia de afectación dérmica extensa, particularmente en el subtipo difuso de esclerodermia, se asoció con la aparición de dehiscencias de herida quirúrgica.

9. LÍNEAS DE FUTURO

Los hallazgos de esta cohorte unicéntrica, con diseño pareado 1:1, abren oportunidades concretas para profundizar en la caracterización pronóstica de sujetos con esclerodermia y fibrosis pulmonar idiopática sometidos a trasplante pulmonar. En primer lugar, se justifica el desarrollo de estudios multicéntricos, preferiblemente prospectivos, con protocolos homogéneos de selección, manejo perioperatorio y seguimiento. Este tipo de diseño permitiría incrementar la potencia estadística, reducir la variabilidad entre centros y consolidar estimaciones más estables de supervivencia y eventos adversos tempranos y tardíos, incluyendo disfunción primaria del injerto y rechazo.

En relación con la hipertensión arterial pulmonar, resulta pertinente avanzar hacia una estratificación hemodinámica más detallada. Más que analizar su presencia como variable dicotómica, conviene incorporar métricas de severidad y perfil cardiovascular, tales como presión media pulmonar, resistencia vascular pulmonar, función ventricular derecha y respuesta al soporte perioperatorio. Esta aproximación facilitaría identificar subgrupos con trayectorias pronósticas diferenciadas y establecer umbrales clínicos de interés para la toma de decisiones pretrasplante y para el seguimiento postoperatorio.

Considerando la frecuencia observada de disfunción primaria del injerto y su distribución por diagnóstico, se recomienda construir modelos predictivos específicos para este evento, integrando determinantes del receptor, del donante y del procedimiento. Entre las variables de interés se incluyen tiempos de isquemia por pulmón, necesidad y duración de soporte extracorpóreo (CEC/ECMO), características del injerto, complejidad técnica del implante y marcadores tempranos de lesión por isquemia-reperfusión. Un modelo clínico-operativo validado podría apoyar estrategias de prevención, monitorización intensiva en subgrupos de mayor riesgo y decisiones terapéuticas en las primeras 72 horas.

En el ámbito de la cicatrización quirúrgica, los resultados invitan a profundizar en estudios orientados a complicaciones de herida en sujetos con compromiso del tejido conectivo. Se plantea evaluar, con diseños comparativos, protocolos de cierre y cuidados de herida adaptados al riesgo, así como criterios estandarizados para el retiro de grapas y para la indicación temprana de terapias avanzadas (por ejemplo, VAC). En paralelo, se sugiere incorporar mediciones preoperatorias relacionadas con estado nutricional, fragilidad, comorbilidades metabólicas y parámetros de perfusión tisular, con el fin de modelar su relación con dehiscencia, infección de herida y necesidad de reintervención.

A nivel extrapulmonar, futuros trabajos deberían integrar una evaluación longitudinal sistemática de dominios gastrointestinales, renales, cutáneos y cardiovasculares, con definiciones operativas uniformes y ventanas temporales predefinidas. Este seguimiento permitiría clarificar su contribución a la estancia en UCI, duración de ventilación mecánica, hospitalización total, rehospitalizaciones y desenlaces funcionales. Asimismo, facilitaría explorar interacciones entre complicaciones (por ejemplo, infección, disfunción renal y soporte extracorpóreo) y su impacto acumulativo durante el primer año postrasplante.

En cuanto al seguimiento del injerto, se recomienda consolidar un esquema de monitorización funcional e imagenológica más granular. La integración de espirometría seriada, pruebas de ejercicio, gammagrafía V/Q y, cuando sea posible, parámetros de imagen y biomarcadores inflamatorios, permitiría describir trayectorias de recuperación y detectar patrones tempranos asociados a disfunción crónica del injerto. Esta aproximación apoyaría la identificación de “recuperadores lentos” y la implementación de intervenciones de rehabilitación y soporte respiratorio ajustadas al perfil de cada sujeto.

Finalmente, se sugiere incorporar desenlaces centrados en el sujeto como componentes principales del análisis, incluyendo calidad de vida, capacidad funcional, retorno a actividades habituales, carga de cuidados y adherencia terapéutica. Estos indicadores complementan la supervivencia y aportan una visión más completa del beneficio clínico del trasplante en enfermedades sistémicas complejas, especialmente cuando los objetivos del procedimiento trascienden la prolongación de la vida y buscan maximizar la funcionalidad y la autonomía a mediano y largo plazo.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Abraham DJ, Varga J. Scleroderma: From cell and molecular mechanisms to disease models. *Trends in Immunology*. 2005;26(11):587-95. doi:10.1016/j.it.2005.09.004 PubMed PMID: 16168711.
2. Tedder TF, Poe JC, Fujimoto M, Haas KM, Sato S. The CD19-CD21 signal transduction complex of B lymphocytes regulates the balance between health and autoimmune disease: systemic sclerosis as a model system. *B Cell Trophic Factors and B Cell Antagonism in Autoimmune Disease*. 2005;8:55-90.
3. Hant FN, Ludwicka-Bradley A, Wang HJ, Li N, Elashoff R, Tashkin DP, et al. Surfactant protein D and KL-6 as serum biomarkers of interstitial lung disease in patients with scleroderma. *Journal of Rheumatology*. 2009;36(4):773-80. doi:10.3899/jrheum.080633 PubMed PMID: 19286849.
4. Hamamdžić D, Kasman LM, LeRoy EC. Role of infectious agents in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Current Opinion in Rheumatology*. 2002;14(6):694-8. doi:10.1097/00002281-200211000-00011 PubMed PMID: 12410093.
5. Asano Y. Systemic sclerosis. *Journal of Dermatology*. 2018;45(2):128-38. doi:10.1111/1346-8138.14153 PubMed PMID: 29226387.
6. Hinchcliff M, Varga J. Systemic sclerosis/scleroderma: A treatable multisystem disease. *American Family Physician*. 2008;78(8). PubMed PMID: 18953973.
7. López-Bastida J, Linertová R, Oliva-Moreno J, Serrano-Aguilar P, Posada-de-la-Paz M, Kanavos P, et al. Social/economic costs and health-related quality of life in patients with scleroderma in Europe. *European Journal of Health Economics*. 2016;17:109-17. doi:10.1007/s10198-016-0789-y PubMed PMID: 27038626.
8. Bergamasco A, Hartmann N, Wallace L, Verpillat P. Epidemiology of systemic sclerosis and systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Clinical Epidemiology*. 2019;11:257-73. doi:10.2147/CLEP.S191418
9. Bairkdar M, Rossides M, Westerlind H, Hesselstrand R, Arkema E V., Holmqvist M. Incidence and prevalence of systemic sclerosis globally: A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2021;60(7):3121-33. doi:10.1093/rheumatology/keab190 PubMed PMID: 33630060.
10. Adnan ZA. Diagnosis and treatment of scleroderma. *Acta medica Indonesiana*. 2008;40(2):109-12. PubMed PMID: 18560030.
11. Villaverde-Hueso A, de la Paz MP, Martín-Arribas MC, Sánchez-Valle E, Ramírez-González A, Baidi P. Prevalence of scleroderma in Spain: an approach for estimating rare disease prevalence using a disease model. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2008;17(11):1100-7.
12. Arias-Núñez MC, Llorca J, Vazquez-Rodriguez TR, Gomez-Acebo I, Miranda-Fillooy JA, Martín J, et al. Systemic sclerosis in northwestern Spain: A 19-year epidemiologic study. *Medicine*. 2008;87(5):272-80. doi:10.1097/MD.0b013e318189372f PubMed PMID: 18794710.

13. Sehgal S, Pennington KM, Zhao H, Kennedy CC. Lung Transplantation in Systemic Sclerosis: a Practice Survey of United States Lung Transplant Centers. *Transplantation Direct*. 2021;7(10):E757. doi:10.1097/TXD.0000000000001209
14. Minalyan A, Gabrielyan L, Khanal S, Basyal B, Derk C. Systemic Sclerosis: Current State and Survival After Lung Transplantation. *Cureus*. 2021;13(1):1-11. doi:10.7759/cureus.12797
15. Saggar R, Khanna D, Furst DE, Belperio JA, Park GS, Weigt SS, et al. Systemic sclerosis and bilateral lung transplantation: A single centre experience. *European Respiratory Journal*. 2010;36(4):893-900. doi:10.1183/09031936.00139809 PubMed PMID: 20351032.
16. Kowalska-Kępczyńska A. Systemic Scleroderma—Definition, Clinical Picture and Laboratory Diagnostics. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(9). doi:10.3390/jcm11092299
17. Wells AU. Decreased coronary reserve in primary scleroderma myocardial d. *La Presse Médicale*. 2014;43(10):e329-43.
18. Kostopoulos C, Rassidakis A, Sfrikakis PP, Antoniadis L, Mavrikakis M. Small airways dysfunction in systemic sclerosis: a controlled study. *Chest*. 1992;102(3):875-81.
19. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, Airò P, Cozzi F, Carreira PE, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(10):1809-15.
20. Penn H, Howie AJ, Kingdon EJ, Bunn CC, Stratton RJ, Black CM, et al. Scleroderma renal crisis: Patient characteristics and long-term outcomes. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2007;100(8):485-94. doi:10.1093/qjmed/hcm052 PubMed PMID: 17601770.
21. Steen VD, Medsger Jr TA. Long-term outcomes of scleroderma renal crisis. *Annals of internal medicine*. 2000;133(8):600-3.
22. Steen VD. Scleroderma renal crisis. *Rheumatic Disease Clinics*. 1996;22(4):861-78.
23. SALLAM H, MCNEARNEY TA, CHEN JDZ. Systematic review: pathophysiology and management of gastrointestinal dysmotility in systemic sclerosis (scleroderma). *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 27 de marzo de 2006;23(6):691-712. doi:10.1111/j.1365-2036.2006.02804.x PubMed PMID: 16556171.
24. Sjogren RW. Gastrointestinal motility disorders in scleroderma. *Arthritis and rheumatism*. 1994;37(9):1265-82.
25. Eaker EY, Kuldau JG, Verne GN, Ross SO, Sallustio JE. Myenteric neuronal antibodies in scleroderma: passive transfer evokes alterations in intestinal

- myoelectric activity in a rat model. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 1999;133(6):551-6.
26. Franck-Larsson K, Hedenström H, Dahl R, Rönnblom A. Delayed gastric emptying in patients with diffuse versus limited systemic sclerosis, unrelated to gastrointestinal symptoms and myoelectric gastric activity. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2003;32(6):348-55.
 27. Clements PJ, Becvar R, Drosos AA, Ghattas L, Gabrielli A. Assessment of gastrointestinal involvement. *Clinical and experimental rheumatology*. 2003;21(3; SUPP/29):S15-8.
 28. Schmeiser T, Saar P, Jin D, Noethe M, Müller A, Soydan N, et al. Profile of gastrointestinal involvement in patients with systemic sclerosis. *Rheumatology international*. 2012;32:2471-8.
 29. Tiev KP, Cabane J. Digestive tract involvement in systemic sclerosis. *Autoimmunity reviews*. 2011;11(1):68-73.
 30. Walecka I. Systemic sclerosis and the gastrointestinal tract. *Gastroenterology Review/Przegląd Gastroenterologiczny*. 2017;12(3):163-8.
 31. Parrado RH, Lemus HN, Coral-Alvarado PX, Quintana López G. Gastric antral vascular ectasia in systemic sclerosis: current concepts. *International Journal of Rheumatology*. 2015;2015.
 32. Polkowska-Pruszyńska B, Gerkowicz A, Szczepanik-Kuślak P, Krasowska D. Small intestinal bacterial overgrowth in systemic sclerosis: a review of the literature. *Archives of dermatological research*. 2019;311:1-8.
 33. Pattanaik D, Brown M, Postlethwaite BC, Postlethwaite AE. Pathogenesis of systemic sclerosis. *Frontiers in immunology*. 2015;6:127381.
 34. Van Den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis & Rheumatism*. 2013;65(11):2737-47.
 35. Ferreli C, Gasparini G, Parodi A, Cozzani E, Rongioletti F, Atzori L. Cutaneous Manifestations of Scleroderma and Scleroderma-Like Disorders: a Comprehensive Review. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. 2017;53(3):306-36. doi:10.1007/s12016-017-8625-4 PubMed PMID: 28712039.
 36. Suliman S, Al Harash A, Roberts WN, Perez RL, Roman J. Scleroderma-related interstitial lung disease. *Respiratory Medicine Case Reports*. 2017;22:109-12. doi:10.1016/j.rmcr.2017.07.007
 37. Salem B, Rim BH, Sihem BK, Maher B. Oral manifestations of systemic sclerosis. *The Pan African Medical Journal*. 2013;16:114.

38. Allanore Y, Meune C. Primary myocardial involvement in systemic sclerosis: evidence for a microvascular origin. *Clinical and experimental rheumatology*. 2010;28(5):S48.
39. Nie LY, Wang XD, Zhang T, Xue J. Cardiac complications in systemic sclerosis: early diagnosis and treatment. *Chinese medical journal*. 2019;132(23):2865-71.
40. Perera A, Fertig N, Lucas M, Rodriguez-Reyna TS, Hu P, Steen VD, et al. Clinical subsets, skin thickness progression rate, and serum antibody levels in systemic sclerosis patients with anti-topoisomerase I antibody. *Arthritis & Rheumatism*. 2007;56(8):2740-6.
41. Kahan A, Nitenberg A, Foulst J, Amor B, Menkes C, Devaux J, et al. Decreased coronary reserve in primary scleroderma myocardial disease. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1985;28(6):637-46.
42. González-Cambeiro MC, Abu-Assi E, Abumuaileq RRY, Raposeiras-Roubín S, Rigueiro-Veloso P, Virgós-Lamela A, et al. Systemic sclerosis: a rare cause of heart failure? *Revista Portuguesa de Cardiologia (English Edition)*. 2015;34(10):617-e1.
43. Malaty S, Kim SY, Herrmann M, Urban K. Limited cutaneous systemic sclerosis presenting with corneal melt: a complication of uncontrolled disease. *J Med Imaging Case Rep*. 2021;5(1):25-7.
44. Cottin V, Brown KK. Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis (SSc-ILD). *Respiratory research*. 2019;20:1-10.
45. Krieg T, Takehara K. Skin disease: a cardinal feature of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2009;48 Suppl 3(April):14-8. doi:10.1093/rheumatology/kep108 PubMed PMID: 19487217.
46. Mendonça P, Taulaigo AV, Caetano A, Moraes-Fontes MF. Mandibular resorption and vocal cord paralysis: a catastrophic form of systemic sclerosis. *BMJ Case Reports CP*. 2019;12(2):bcr-2018.
47. Smith V, Herrick AL, Ingegnoli F, Damjanov N, De Angelis R, Denton CP, et al. Standardisation of nailfold capillaroscopy for the assessment of patients with Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Autoimmunity reviews*. 2020;19(3):102458.
48. Cuomo G, Zappia M, Abignano G, Iudici M, Rotondo A, Valentini G. Ultrasonographic features of the hand and wrist in systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2009;48(11):1414-7.
49. Chandrasekaran AC, Fu Z, Kraniski R, Wilson FP, Teaw S, Cheng M, et al. Computer vision applied to dual-energy computed tomography images for precise calcinosis cutis quantification in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Research & Therapy*. 2021;23:1-9.

50. McMahan ZH. Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis: an update. *Current opinion in rheumatology*. 2019;31(6):561-8.
51. Luquez-Mindiola A, Atuesta AJ, Gómez-Aldana AJ. Gastrointestinal manifestations of systemic sclerosis: an updated review. *World Journal of Clinical Cases*. 2021;9(22):6201.
52. Strollo D, Goldin J. Imaging lung disease in systemic sclerosis. *Current Rheumatology Reports*. 2010;12(2):156-61. doi:10.1007/s11926-010-0095-0 PubMed PMID: 20425026.
53. Jablonski R, Dematte J, Bhorade S. Lung transplantation in scleroderma: Recent advances and lessons. *Current Opinion in Rheumatology*. 2018;30(6):562-9. doi:10.1097/BOR.0000000000000546 PubMed PMID: 30265256.
54. Aspe Unanue L, González Hermosa MR, Gardeazabal García J. Esclerodermia (esclerosis sistémica). *Piel*. 2010;25(5):252-66. doi:10.1016/j.piel.2010.01.004
55. Peltzer J, Aletti M, Frescaline N, Busson E, Lataillade JJ, Martinaud C. Mesenchymal stromal cells based therapy in systemic sclerosis: rational and challenges. *Frontiers in Immunology*. 2018;9:2013.
56. Rozier P, Maria A, Goulabchand R, Jorgensen C, Guilpain P, Noël D. Mesenchymal stem cells in systemic sclerosis: allogenic or autologous approaches for therapeutic use? *Frontiers in immunology*. 2018;9:416030.
57. Schoenfeld SR, Castelino F V. Evaluation and management approaches for scleroderma lung disease. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*. 16 de agosto de 2017;11(8):327-40. doi:10.1177/1753465817713680
58. Aggarwal S, Pittenger MF. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. *Blood*. 2005;105(4):1815-22.
59. Khanna D, Krieger N, Sullivan KM. Improving outcomes in scleroderma: recent progress of cell-based therapies. *Rheumatology*. 2023;62(6):2060-9.
60. Pradère P, Tudorache I, Magnusson J, Savale L, Brugiere O, Douvry B, et al. Lung transplantation for scleroderma lung disease: An international, multicenter, observational cohort study. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2018;37(7):903-11. doi:10.1016/j.healun.2018.03.003 PubMed PMID: 29628135.
61. Ruaro B, Confalonieri M, Matucci-Cerinic M, Salton F, Confalonieri P, Santagiuliana M, et al. The treatment of lung involvement in systemic sclerosis. *Pharmaceuticals*. 2021;14(2):1-12. doi:10.3390/ph14020154
62. Hwalek A, Rosenheck JP, Whitson BA. Lung transplantation for pulmonary hypertension. *Journal of Thoracic Disease*. 2021;13(11):6708-16. doi:10.21037/jtd-2021-20
63. Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, et al. 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. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2015;34(1):1-15.
64. Yusen RD, Edwards LB, Dipchand AI, Goldfarb SB, Kucheryavaya AY, Levvey BJ, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-third adult lung and heart–lung transplant report—2016; focus theme: primary diagnostic indications for transplant. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2016;35(10):1170-84.
 65. Melot J, Bravo M, Monforte V, Román A. Consideraciones en la derivación y selección de candidatos a trasplante pulmonar. *Revista chilena de enfermedades respiratorias*. 2017;33(1):37-46. doi:10.4067/s0717-73482017000100006
 66. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Heart Journal*. 11 de octubre de 2022;43(38):3618-731. doi:10.1093/eurheartj/ehac237
 67. Tonguino Rosero S, Wilches-Luna EC. Rehabilitación pulmonar en paciente candidato a trasplante pulmonar: Una revisión sistemática. *Revista Ciencias de la Salud*. 2013;11(3):323-32.
 68. Chan EY, Goodarzi A, Sinha N, Nguyen DT, Youssef JG, Suarez EE, et al. Long-Term Survival in Bilateral Lung Transplantation for Scleroderma-Related Lung Disease. *Annals of Thoracic Surgery*. 2018;105(3):893-900. doi:10.1016/j.athoracsur.2017.09.038 PubMed PMID: 29394994.
 69. Lo WK, Goldberg HJ, Wee J, Fisichella PM, Chan WW. Both pre-transplant and early post-transplant antireflux surgery prevent development of early allograft injury after lung transplantation. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2016;20(1):111-8.
 70. Khan IY, Singer LG, De Perrot M, Granton JT, Keshavjee S, Chau C, et al. Survival after lung transplantation in systemic sclerosis. A systematic review. *Respiratory Medicine*. 2013;107(12):2081-7. doi:10.1016/j.rmed.2013.09.015 PubMed PMID: 24113572.
 71. Schachna L, Medsger TA, Dauber JH, Wigley FM, Braunstein NA, White B, et al. Lung transplantation in scleroderma compared with idiopathic pulmonary fibrosis and idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Arthritis and Rheumatism*. 2006;54(12):3954-61. doi:10.1002/art.22264 PubMed PMID: 17133609.
 72. Massad MG, Powell CR, Kpodonu J, Tshibaka C, Hanhan Z, Snow NJ, et al. Outcomes of lung transplantation in patients with scleroderma. *World Journal of Surgery*. 2005;29(11):1510-5. doi:10.1007/s00268-005-0017-x PubMed PMID: 16222454.
 73. Parada C. MT, Sepúlveda L. C. Indicaciones de trasplante pulmonar según patología de base. *Revista Chilena de Enfermedades Respiratorias*. 2015;31(4):207-11. doi:10.4067/S0717-73482015000400005

74. Kistler KD, Nalysnyk L, Rotella P, Esser D. Lung transplantation in idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review of the literature. *BMC pulmonary medicine*. 2014;14:1-12.
75. Crespo MM, Bermudez CA, Dew MA, Johnson BA, George MP, Bhama J, et al. Lung transplant in patients with scleroderma compared with pulmonary fibrosis short- and long-term outcomes. *Annals of the American Thoracic Society*. 2016;13(6):784-92. doi:10.1513/AnnalsATS.201503-177OC PubMed PMID: 26669584.
76. De Soyza A, Corris PA. Lung transplantation and the Burkholderia cepacia complex. *The Journal of heart and lung transplantation*. 2003;22(9):954-8.
77. Richardson CB, Singer JP. Lung transplantation for scleroderma-related lung disease. *Current Respiratory Care Reports*. 2014;3(3):79-87. doi:10.1007/s13665-014-0080-6
78. Spruance SL, Reid JE, Grace M, Samore M. Hazard ratio in clinical trials. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2004;48(8):2787-92.
79. MacGregor AJ, Canavan R, Knight C, Denton CP, Davar J, Coghlan J, et al. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: risk factors for progression and consequences for survival. *Rheumatology*. 2001;40(4):453-9.
80. Ramsey SD, Berry K, Etzioni R. National Emphysema Treatment Trial Research Group. *N Engl J Med*. 2003;348.
81. Johnson SR, Swinton JR, Granton JT. Prognostic factors for survival in scleroderma associated pulmonary arterial hypertension. *Journal of Rheumatology*. 2009;36(3):661. doi:10.3899/jrheum.071028C1
82. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(7):940-4. doi:10.1136/ard.2006.066068 PubMed PMID: 17329309; PubMed Central PMCID: PMC1955114.
83. Herzog EL, Mathur A, Tager AM, Feghali-Bostwick C, Schneider F, Varga J. Review: Interstitial Lung Disease Associated With Systemic Sclerosis and Idiopathic Pulmonary Fibrosis: How Similar and Distinct? *Arthritis & Rheumatology*. 2014;66(8):1967-78. doi:10.1002/art.38702
84. Bernstein EJ, Peterson ER, Sell JL, D'Ovidio F, Arcasoy SM, Bathon JM, et al. Survival of adults with systemic sclerosis following lung transplantation: a nationwide cohort study. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(5):1314-22. doi:10.1002/art.39021 PubMed PMID: 25581250.
85. Miele CH, Schwab K, Saggat R, Duffy E, Elashoff D, Tseng CH, et al. Lung Transplant Outcomes in Systemic Sclerosis with Significant Esophageal Dysfunction. A Comprehensive Single-Center Experience. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(6):793-802. doi:10.1513/AnnalsATS.201512-806OC PubMed PMID: 27078625; PubMed Central PMCID: PMC5461989.

86. Yusen RD, Edwards LB, Dipchand AI, Goldfarb SB, Kucheryavaya AY, Levvey BJ, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-third adult lung and heart–lung transplant report—2016; focus theme: primary diagnostic indications for transplant. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2016;35(10):1170-84.
87. Khanna D, Denton CP. Evidence-based management of rapidly progressing systemic sclerosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010;24(3):387-400. doi:10.1016/j.berh.2009.12.002 PubMed PMID: 20534372; PubMed Central PMCID: PMC2884006.
88. Kowalska-Kępczyńska A. Systemic Scleroderma—Definition, Clinical Picture and Laboratory Diagnostics. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(9). doi:10.3390/jcm11092299
89. Hant FN, Ludwicka-Bradley A, Wang HJ, Li N, Elashoff R, Tashkin DP, et al. Surfactant protein D and KL-6 as serum biomarkers of interstitial lung disease in patients with scleroderma. *Journal of Rheumatology*. 2009;36(4):773-80. doi:10.3899/jrheum.080633
90. Wells AU. Decreased coronary reserve in primary scleroderma myocardial d. *La Presse Médicale*. 2014;43(10):e329-43.
91. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, Air` o P, Cozzi F, Carreira PE, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(10):1809-15.
92. Pradère P, Tudorache I, Magnusson J, Savale L, Brugiére O, Douvry B, et al. Lung transplantation for scleroderma lung disease: An international, multicenter, observational cohort study. *J Heart Lung Transplant*. 2018;37(7):903-11. doi:10.1016/j.healun.2018.03.003 PubMed PMID: 29628135.
93. Ruaro B, Confalonieri M, Matucci-Cerinic M, Salton F, Confalonieri P, Santagiuliana M, et al. The treatment of lung involvement in systemic sclerosis. *Pharmaceuticals*. 2021;14(2):1-12. doi:10.3390/ph14020154
94. Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, et al. 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. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2015;34(1):1-15.
95. Jablonski R, Dematte J, Bhorade S. Lung transplantation in scleroderma: Recent advances and lessons. *Current Opinion in Rheumatology*. 2018;30(6):562-9. doi:10.1097/BOR.0000000000000546
96. Gadre SK, Minai OA, Wang XF, Zhang Q, Budev M, Tonelli AR. Lung or Heart-Lung Transplant in Pulmonary Arterial Hypertension: What Is the Impact of Systemic Sclerosis? *Exp Clin Transplant*. 2017;15(6):676-84. doi:10.6002/ect.2016.0209 PubMed PMID: 28540841.

97. López-Bastida J, Linertová R, Oliva-Moreno J, Serrano-Aguilar P, Posada-de-la-Paz M, Kanavos P, et al. Social/economic costs and health-related quality of life in patients with scleroderma in Europe. *European Journal of Health Economics*. 2016;17:109-17. doi:10.1007/s10198-016-0789-y
98. Bergamasco A, Hartmann N, Wallace L, Verpillat P. Epidemiology of systemic sclerosis and systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Clinical Epidemiology*. 2019;11:257-73. doi:10.2147/CLEP.S191418
99. Crespo MM, Bermudez CA, Dew MA, Johnson BA, George MP, Bhama J, et al. Lung Transplant in Patients with Scleroderma Compared with Pulmonary Fibrosis. Short- and Long-Term Outcomes. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(6):784-92. doi:10.1513/AnnalsATS.201503-177OC PubMed PMID: 26669584.
100. Ciaffi J, Liem SIE, Cannegieter S, Ahmed S, Hoekstra EM, Wiland P, et al. Untangling the relationship between smoking and systemic sclerosis: an analysis of the EUSTAR cohort. *RMD Open*. 2024;10(2):e004101. doi:10.1136/rmdopen-2024-004101 PubMed PMID: 38772679; PubMed Central PMCID: PMC11328649.
101. Jaeger VK, Valentini G, Hachulla E, Cozzi F, Distler O, Airó P, et al. Brief Report: Smoking in Systemic Sclerosis: A Longitudinal European Scleroderma Trials and Research Group Study. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(11):1829-34. doi:10.1002/art.40557 PubMed PMID: 29781588.
102. Abraham DJ, Varga J. Scleroderma: From cell and molecular mechanisms to disease models. *Trends in Immunology*. 2005;26(11):587-95. doi:10.1016/j.it.2005.09.004
103. Eaker EY, Kuldau JG, Verne GN, Ross SO, Sallustio JE. Myenteric neuronal antibodies in scleroderma: passive transfer evokes alterations in intestinal myoelectric activity in a rat model. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 1999;133(6):551-6.
104. Clements PJ, Becvar R, Drosos AA, Ghattas L, Gabrielli A. Assessment of gastrointestinal involvement. *Clinical and experimental rheumatology*. 2003;21(3; SUPP/29):S15-8.
105. Pattanaik D, Brown M, Postlethwaite BC, Postlethwaite AE. Pathogenesis of systemic sclerosis. *Frontiers in immunology*. 2015;6:127381.
106. Wcisło-Dziadecka D, Kaźmierczak A, Zbiciak-Nylec M, Brzoza Z, Brzezińska-Wcisło L. Body mass index and body surface area in scleroderma patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(5):e164-5. doi:10.1111/jdv.14658 PubMed PMID: 29080322.
107. Fernández-Codina A, Berastegui C, Pinal-Fernández I, Silveira MG, López-Meseguer M, Monforte V, et al. Lung transplantation in systemic sclerosis: A single center cohort study. *Joint Bone Spine*. 2018;85(1):79-84. doi:10.1016/j.jbspin.2017.03.012 PubMed PMID: 28408277; PubMed Central PMCID: PMC11678786.

108. Nakayama Y, Nakashima R, Handa T, Ohsumi A, Yamada Y, Nakajima D, et al. Prognosis of patients with systemic sclerosis-related interstitial lung disease on the lung transplant waiting list: a retrospective study. *Sci Rep.* 2023;13(1):10150. doi:10.1038/s41598-023-37141-w PubMed PMID: 37349495; PubMed Central PMCID: PMC10287698.
109. Rubio-Rivas M, Homs NA, Cuartero D, Corbella X. The prevalence and incidence rate of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: Systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2021;20(1):102713. doi:10.1016/j.autrev.2020.102713 PubMed PMID: 33197579.
110. Avouac J, Airò P, Meune C, Beretta L, Dieude P, Caramaschi P, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in systemic sclerosis in European Caucasians and metaanalysis of 5 studies. *J Rheumatol.* 2010;37(11):2290-8. doi:10.3899/jrheum.100245 PubMed PMID: 20810505.
111. García-Hernández FJ, Castillo-Palma MJ, Tolosa-Vilella C, Guillén-Del Castillo A, Rubio-Rivas M, Freire M, et al. Pulmonary hypertension in Spanish patients with systemic sclerosis. Data from the RESCLE registry. *Clin Rheumatol.* 2019;38(4):1117-24. doi:10.1007/s10067-018-4390-x PubMed PMID: 30535994.
112. Coghlan JG, Wolf M, Distler O, Denton CP, Doelberg M, Harutyunova S, et al. Incidence of pulmonary hypertension and determining factors in patients with systemic sclerosis. *Eur Respir J.* 2018;51(4):1701197. doi:10.1183/13993003.01197-2017 PubMed PMID: 29563168.
113. Yang S, Wu J, Lei S, Song R, Cai YY, Wu SJ. Abnormal pulmonary artery systolic pressure response after exercise in systemic sclerosis patients: A PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(6):e14342. doi:10.1097/MD.00000000000014342 PubMed PMID: 30732161; PubMed Central PMCID: PMC6380788.
114. Christie JD, Raemdonck DV, Fisher AJ. Lung Transplantation. *New England Journal of Medicine.* 2024;391(19):1822-36. doi:10.1056/NEJMr2401039
115. Rosendahl AH, Schönborn K, Krieg T. Pathophysiology of systemic sclerosis (scleroderma). *Kaohsiung J Med Sci.* 2022;38(3):187-95. doi:10.1002/kjm2.12505 PubMed PMID: 35234358; PubMed Central PMCID: PMC11896191.
116. Thoreau B, Chaigne B, Renaud A, Mouthon L. Pathophysiology of systemic sclerosis. *Presse Med.* 2021;50(1):104087. doi:10.1016/j.lpm.2021.104087 PubMed PMID: 34718115.
117. Chan EY, Goodarzi A, Sinha N, Nguyen DT, Youssef JG, Suarez EE, et al. Long-Term Survival in Bilateral Lung Transplantation for Scleroderma-Related Lung Disease. *Annals of Thoracic Surgery.* 2018;105(3):893-900. doi:10.1016/j.athoracsur.2017.09.038
118. Pugnet G, Marjanovic Z, Deligny C, Boussardon K, Benzidia I, Puyade M, et al. Reproducibility and Utility of the 6-minute Walk Test in Systemic Sclerosis. *J Rheumatol.* 2018;45(9):1273-80. doi:10.3899/jrheum.170994 PubMed PMID: 29961695.

119. de Oliveira Saraiva NA, de Oliveira Farias I, Dos Santos BM, Xavier RS, Lopes AJ. Reference value for the 6-min walking distance in women with systemic sclerosis considering the impact of muscle strength. *Clin Biomech (Bristol)*. 2023;109:106094. doi:10.1016/j.clinbiomech.2023.106094 PubMed PMID: 37725867.
120. McAnally KJ, Valentine VG, LaPlace SG, McFadden PM, Seoane L, Taylor DE. Effect of pre-transplantation prednisone on survival after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25(1):67-74. doi:10.1016/j.healun.2005.07.012 PubMed PMID: 16399533.
121. Tuyls S, Verleden SE, Wuyts WA, Yserbyt J, Vos R, Verleden GM. Determinants of survival in lung transplantation patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a retrospective cohort study. *Transpl Int*. 2019;32(4):399-409. doi:10.1111/tri.13382 PubMed PMID: 30488486.
122. Kim HE, Paik HC, Kim SY, Park MS, Lee JG. Preoperative Corticosteroid Use and Early Postoperative Bronchial Anastomotic Complications after Lung Transplantation. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;51(6):384-9. doi:10.5090/kjtcs.2018.51.6.384 PubMed PMID: 30588446; PubMed Central PMCID: PMC6301315.
123. Dashti-Khavidaki S, Saidi R, Lu H. Current status of glucocorticoid usage in solid organ transplantation. *World J Transplant*. 2021;11(11):443-65. doi:10.5500/wjt.v11.i11.443 PubMed PMID: 34868896; PubMed Central PMCID: PMC8603633.
124. Staćel T, Sybila P, Mędrala A, Ochman M, Nęcki M, Pasek P, et al. Lung Transplantation in Patients With Systemic Scleroderma-Description of the First Consecutive Cases in Poland: Case Series Report and a Short Literature Review. *Transplant Proc*. 2024;56(4):868-76. doi:10.1016/j.transproceed.2024.04.007 PubMed PMID: 38702265.
125. Shitrit D, Amital A, Peled N, Raviv Y, Medalion B, Saute M, et al. Lung transplantation in patients with scleroderma: case series, review of the literature, and criteria for transplantation. *Clin Transplant*. 2009;23(2):178-83. doi:10.1111/j.1399-0012.2009.00958.x PubMed PMID: 19210528.
126. Volpinari S, La Corte R, Bigli S, Ravenna F, Prandini N, Lo Monaco A, et al. Bronchoalveolar lavage in systemic sclerosis with lung involvement: role and correlations with functional, radiological and scintigraphic parameters. *Rheumatol Int*. 2011;31(9):1183-8. doi:10.1007/s00296-010-1390-9 PubMed PMID: 20352228.
127. Hoffmann-Vold AM, Distler O, Crestani B, Antoniou KM. Recent advances in the management of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2022;28(5):441-7. doi:10.1097/MCP.0000000000000901 PubMed PMID: 35855572.
128. Caron M, Hoa S, Hudson M, Schwartzman K, Steele R. Pulmonary function tests as outcomes for systemic sclerosis interstitial lung disease. *Eur Respir Rev*.

- 2018;27(148):170102. doi:10.1183/16000617.0102-2017 PubMed PMID: 29769294; PubMed Central PMCID: PMC9488607.
129. Jacques P, André B, De Seny D, Henket M, Giltay L, Ernst M, et al. Reproducibility of pulmonary function tests in patients with systemic sclerosis. *Sci Rep.* 2023;13(1):18960. doi:10.1038/s41598-023-45881-y PubMed PMID: 37923803; PubMed Central PMCID: PMC10624913.
 130. Pirompanich P, Sathitakorn O, Sakulvorakitti T. Pulmonary function in Thai patients with systemic sclerosis; a single center 6-year retrospective study. *F1000Res.* 2024;13:296. doi:10.12688/f1000research.146498.2 PubMed PMID: 38835937; PubMed Central PMCID: PMC11148527.
 131. Bermudez CA, Rocha RV, Zaldonis D, Bhama JK, Crespo MM, Shigemura N, et al. Extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplant: midterm outcomes. *Ann Thorac Surg.* 2011;92(4):1226-31; discussion 1231-1232. doi:10.1016/j.athoracsur.2011.04.122 PubMed PMID: 21872213.
 132. Tipograf Y, Salna M, Minko E, Grogan EL, Agerstrand C, Sonett J, et al. Outcomes of Extracorporeal Membrane Oxygenation as a Bridge to Lung Transplantation. *Ann Thorac Surg.* 2019;107(5):1456-63. doi:10.1016/j.athoracsur.2019.01.032 PubMed PMID: 30790550.
 133. Balasubramanian P, Ghimire M, Pattnaik H, Saunders H, Franco PM, Sanghavi D, et al. Clinical Outcomes With Extracorporeal Membrane Oxygenation for Interstitial Lung Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *ASAIO J.* 2024;70(12):1025-32. doi:10.1097/MAT.0000000000002231 PubMed PMID: 38810214.
 134. Shou BL, Kalra A, Zhou AL, Barbur I, McGoldrick MT, Larson E, et al. Impact of Extracorporeal Membrane Oxygenation Bridging Duration on Lung Transplant Outcomes. *Ann Thorac Surg.* 2024;118(2):496-503. doi:10.1016/j.athoracsur.2024.04.021 PubMed PMID: 38740080; PubMed Central PMCID: PMC11284668.
 135. Trudzinski FC, Kaestner F, Schäfers HJ, Fähndrich S, Seiler F, Böhmer P, et al. Outcome of Patients with Interstitial Lung Disease Treated with Extracorporeal Membrane Oxygenation for Acute Respiratory Failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(5):527-33. doi:10.1164/rccm.201508-1701OC PubMed PMID: 26492547.
 136. Ehrhardt JD, Baroutjian A, McKenney M, Elkbuli A. Historical Observations on Clamshell Thoracotomy. *World J Surg.* 2021;45(4):1237-41. doi:10.1007/s00268-020-05913-4 PubMed PMID: 33537848.
 137. Park JM, Son J, Kim DH, Son BS. A Comparative Study of a Sternum-Sparing Procedure and Clamshell Incision in Bilateral Lung Transplantation. *Yonsei Med J.* 2023;64(12):730-7. doi:10.3349/ymj.2023.0104 PubMed PMID: 37992745; PubMed Central PMCID: PMC10681828.
 138. Marczin N, Popov AF, Zych B, Romano R, Kiss R, Sabashnikov A, et al. Outcomes of minimally invasive lung transplantation in a single centre: the routine

- approach for the future or do we still need clamshell incision? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2016;22(5):537-45. doi:10.1093/icvts/ivw004 PubMed PMID: 26869662; PubMed Central PMCID: PMC4892148.
139. Shudo Y, Rinewalt D, Lingala B, Kim FY, He H, Boyd JH, et al. Impact of Surgical Approach in Double Lung Transplantation: Median Sternotomy vs Clamshell Thoracotomy. *Transplant Proc.* 2020;52(1):321-5. doi:10.1016/j.transproceed.2019.10.018 PubMed PMID: 31911057.
 140. Hutchinson JP, Fogarty AW, McKeever TM, Hubbard RB. In-Hospital Mortality after Surgical Lung Biopsy for Interstitial Lung Disease in the United States. 2000 to 2011. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(10):1161-7. doi:10.1164/rccm.201508-1632OC PubMed PMID: 26646481.
 141. Hutchinson JP, McKeever TM, Fogarty AW, Navaratnam V, Hubbard RB. Surgical lung biopsy for the diagnosis of interstitial lung disease in England: 1997-2008. *Eur Respir J.* 2016;48(5):1453-61. doi:10.1183/13993003.00378-2016 PubMed PMID: 27660509.
 142. Bittner HB, Lehmann S, Rastan A, Garbade J, Binner C, Mohr FW, et al. Outcome of extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplantation and graft recovery. *Ann Thorac Surg.* 2012;94(3):942-9; author reply 949-950. doi:10.1016/j.athoracsur.2012.05.006 PubMed PMID: 22748640.
 143. Hoetzenecker K, Schwarz S, Muckenhuber M, Benazzo A, Frommlet F, Schweiger T, et al. Intraoperative extracorporeal membrane oxygenation and the possibility of postoperative prolongation improve survival in bilateral lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;155(5):2193-2206.e3. doi:10.1016/j.jtcvs.2017.10.144 PubMed PMID: 29653665.
 144. Mulvihill MS, Yerokun BA, Davis RP, Ranney DN, Daneshmand MA, Hartwig MG. Extracorporeal membrane oxygenation following lung transplantation: indications and survival. *J Heart Lung Transplant.* 2017;S1053-2498(17)31880-6. doi:10.1016/j.healun.2017.06.014 PubMed PMID: 28712677.
 145. Tian J, Jin K, Dong Y, Xu H. When to Remove Tracheal Intubation During ECMO Support in Lung Transplant Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Transplant Proc.* 2025;57(5):876-84. doi:10.1016/j.transproceed.2025.03.026 PubMed PMID: 40300905.
 146. Cernak V, Oude Lansink-Hartgring A, van den Heuvel ER, Verschuuren EAM, van der Bij W, Scheeren TWL, et al. Incidence of Massive Transfusion and Overall Transfusion Requirements During Lung Transplantation Over a 25-Year Period. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2019;33(9):2478-86. doi:10.1053/j.jvca.2019.03.060 PubMed PMID: 31147209.
 147. Sottile PD, Iturbe D, Katsumoto TR, Connolly MK, Collard HR, Leard LA, et al. Outcomes in systemic sclerosis-related lung disease after lung transplantation. *Transplantation.* 2013;95(7):975-80. doi:10.1097/TP.0b013e3182845f23 PubMed PMID: 23545509; PubMed Central PMCID: PMC3616420.

148. Capuzzimati M, Hough O, Liu M. Cell death and ischemia-reperfusion injury in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2022;41(8):1003-13. doi:10.1016/j.healun.2022.05.013 PubMed PMID: 35710485.
149. Chacon-Alberty L, Fernandez R, Jindra P, King M, Rosas I, Hochman-Mendez C, et al. Primary Graft Dysfunction in Lung Transplantation: A Review of Mechanisms and Future Applications. *Transplantation*. 2023;107(8):1687-97. doi:10.1097/TP.0000000000004503 PubMed PMID: 36650643.
150. Luo C, Shi J, Zhang J, Lin Y, Pan Y, Zhang J, et al. Survival and early outcomes following lung transplantation for interstitial lung disease associated with non-scleroderma connective tissue disease: a national cohort study. *Clin Exp Rheumatol*. 2025;43(3):477-85. doi:10.55563/clinexprheumatol/tjnyz5 PubMed PMID: 39808303.
151. Gonzalez FJ, Alvarez E, Moreno P, Poveda D, Ruiz E, Fernandez AM, et al. The influence of the native lung on early outcomes and survival after single lung transplantation. *PLoS One*. 2021;16(4):e0249758. doi:10.1371/journal.pone.0249758 PubMed PMID: 33826650; PubMed Central PMCID: PMC8026083.
152. Charland N, Chervu N, Mallick S, Le N, Curry J, Vadlakonda A, et al. Impact of Early Tracheostomy After Lung Transplantation: A National Analysis. *Ann Thorac Surg*. 2024;117(6):1212-8. doi:10.1016/j.athoracsur.2024.02.013 PubMed PMID: 38360346.
153. Tran-Dinh A, Bouzid D, El Kalai A, Atchade E, Tanaka S, Lortat-Jacob B, et al. Favorable, arduous or fatal postoperative pathway within 90 days of lung transplantation. *BMC Pulm Med*. 2022;22(1):326. doi:10.1186/s12890-022-02120-w PubMed PMID: 36030202; PubMed Central PMCID: PMC9420258.
154. Routledge T, Saeb-Parsy K, Murphy F, Ritchie AJ. The use of vacuum-assisted closure in the treatment of post-transplant wound infections: a case series. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24(9):1444. doi:10.1016/j.healun.2004.12.111 PubMed PMID: 16143271.
155. Alreshaid F, Aljehani Y. Modified application of vacuum-assisted closure in thoracic surgery patients. *J Wound Care*. 2022;31(Sup4):S5-9. doi:10.12968/jowc.2022.31.Sup4.S5 PubMed PMID: 35404712.
156. Begum SSS, Papagiannopoulos K. The use of vacuum-assisted wound closure therapy in thoracic operations. *Ann Thorac Surg*. 2012;94(6):1835-9; discussion 1839-1840. doi:10.1016/j.athoracsur.2012.08.009 PubMed PMID: 23122932.
157. De Caridi G, Serra R, Massara M, Barone M, Grande R, Butrico L, et al. VAC therapy for the treatment of complex wounds after cardio-thoracic surgery. *Int Wound J*. 2016;13(5):759-62. doi:10.1111/iwj.12369 PubMed PMID: 25229399; PubMed Central PMCID: PMC7950158.
158. Tsai J, Rowe SP, Solnes LB, Salas Fragomeni RA. Pulmonary Perfusion Changes Following Single-Lung Transplantation. *Clin Nucl Med*. 2017;42(5):375-6. doi:10.1097/RLU.0000000000001581 PubMed PMID: 28221190.

159. Mohanka M, Pinho DF, Garcia H, Kanade R, Bollineni S, Joerns J, et al. Spectrum of findings on ventilation–perfusion lung scintigraphy after lung transplantation and association with outcomes. *J Heart Lung Transplant*. 2021;40(5):377-86. doi:10.1016/j.healun.2021.01.007 PubMed PMID: 33648871.
160. Mason DP, Rajeswaran J, Murthy SC, McNeill AM, Budev MM, Mehta AC, et al. Spirometry after transplantation: how much better are two lungs than one? *Ann Thorac Surg*. 2008;85(4):1193-201. doi:10.1016/j.athoracsur.2007.12.023 PubMed PMID: 18355494.
161. Mohanka MR, Kanade R, Garcia H, Mahan L, Bollineni S, Mullins J, et al. Significance of Best Spirometry in the First Year After Bilateral Lung Transplantation: Association With 3-Year Outcomes. *Transplantation*. 2020;104(8):1712-9. doi:10.1097/TP.0000000000003046 PubMed PMID: 32732851; PubMed Central PMCID: PMC7373484.
162. Mason DP, Rajeswaran J, Li L, Murthy SC, Su JW, Pettersson GB, et al. Effect of changes in postoperative spirometry on survival after lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;144(1):197-203. doi:10.1016/j.jtcvs.2012.03.028 PubMed PMID: 22560639.
163. Belloli EA, Wang X, Murray S, Forrester G, Weyhing A, Lin J, et al. Longitudinal Forced Vital Capacity Monitoring as a Prognostic Adjunct after Lung Transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(2):209-18. doi:10.1164/rccm.201501-0174OC PubMed PMID: 25922973; PubMed Central PMCID: PMC4532826.
164. Lawaetz Schultz HH, Møller CH, Møller-Sørensen H, Mortensen J, Lund TK, Andersen CB, et al. Variation in Time to Peak Values for Different Lung Function Parameters After Double Lung Transplantation. *Transplant Proc*. 2020;52(1):295-301. doi:10.1016/j.transproceed.2019.10.009 PubMed PMID: 31911058.
165. Ju C, Lian Q, Chen A, Xu X, Zhang J, Luo Q, et al. Outcomes after lung transplantation among Chinese patients with connective tissue disease-associated interstitial lung disease and pulmonary hypertension: a retrospective cohort study. *Clin Exp Rheumatol*. 2022;40(9):1666-73. doi:10.55563/clinexprheumatol/hld9sf PubMed PMID: 34796840.
166. Natalini JG, Diamond JM, Porteous MK, Lederer DJ, Wille KM, Weinacker AB, et al. Risk of primary graft dysfunction following lung transplantation in selected adults with connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *J Heart Lung Transplant*. 2021;40(5):351-8. doi:10.1016/j.healun.2021.01.1391 PubMed PMID: 33637413; PubMed Central PMCID: PMC8102314.
167. Diamond JM, Lee JC, Kawut SM, Shah RJ, Localio AR, Bellamy SL, et al. Clinical risk factors for primary graft dysfunction after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(5):527-34. doi:10.1164/rccm.201210-1865OC PubMed PMID: 23306540; PubMed Central PMCID: PMC3733407.
168. Liu Y, Liu Y, Su L, Jiang S, Juan. Recipient-related clinical risk factors for primary graft dysfunction after lung transplantation: a systematic review and meta-analysis.

- PLoS One. 2014;9(3):e92773. doi:10.1371/journal.pone.0092773 PubMed PMID: 24658073; PubMed Central PMCID: PMC3962459.
169. Saggar R, Khanna D, Furst DE, Belperio JA, Park GS, Weigt SS, et al. Systemic sclerosis and bilateral lung transplantation: a single centre experience. *Eur Respir J*. 2010;36(4):893-900. doi:10.1183/09031936.00139809 PubMed PMID: 20351032; PubMed Central PMCID: PMC2921556.
 170. Chen-Yoshikawa TF. Ischemia-Reperfusion Injury in Lung Transplantation. *Cells*. 2021;10(6):1333. doi:10.3390/cells10061333 PubMed PMID: 34071255; PubMed Central PMCID: PMC8228304.
 171. Khan IY, Singer LG, De Perrot M, Granton JT, Keshavjee S, Chau C, et al. Survival after lung transplantation in systemic sclerosis. A systematic review. *Respiratory Medicine*. 2013;107(12):2081-7. doi:10.1016/j.rmed.2013.09.015
 172. Massad MG, Powell CR, Kpodonu J, Tshibaka C, Hanhan Z, Snow NJ, et al. Outcomes of lung transplantation in patients with scleroderma. *World Journal of Surgery*. 2005;29(11):1510-5. doi:10.1007/s00268-005-0017-x
 173. Pan L, Chen T, Liang Z, Solli P, Bedetti B, Kim KS, et al. Modified surgical incision suturing technique in uniportal video-assisted thoracoscopic pulmonary resection. *J Thorac Dis*. 2024;16(2):1388-96. doi:10.21037/jtd-23-1968 PubMed PMID: 38505070; PubMed Central PMCID: PMC10944763.
 174. Guo H, Tang J, Zhang J, Bi Z, Li S, Hu X, et al. [Effectiveness analysis of disposable skin stretch closure in treatment of difficult to close skin and soft tissue defects]. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*. 2022;36(6):760-5. doi:10.7507/1002-1892.202201068 PubMed PMID: 35712935; PubMed Central PMCID: PMC9240850.
 175. Hernández-Hernández MA, Sánchez-Moreno L, Orizaola P, Iturbe D, Álvarez C, Fernández-Rozas S, et al. A prospective evaluation of phrenic nerve injury after lung transplantation: Incidence, risk factors, and analysis of the surgical procedure. *J Heart Lung Transplant*. 2022;41(1):50-60. doi:10.1016/j.healun.2021.09.013 PubMed PMID: 34756781.
 176. LoMauro A, Righi I, Privitera E, Vergari M, Nigro M, Aliverti A, et al. The impaired diaphragmatic function after bilateral lung transplantation: A multifactorial longitudinal study. *J Heart Lung Transplant*. 2020;39(8):795-804. doi:10.1016/j.healun.2020.04.010 PubMed PMID: 32362476.
 177. Polastri M, Pehlivan E, Reed RM, Eden A. Postoperative conditions of rehabilitative interest in lung transplantation: a systematic review. *J Yeungnam Med Sci*. 2024;41(4):235-51. doi:10.12701/jyms.2024.00521 PubMed PMID: 39169532; PubMed Central PMCID: PMC11534411.
 178. Hirji SA, Gulack BC, Englum BR, Speicher PJ, Ganapathi AM, Osho AA, et al. Lung transplantation delays gastric motility in patients without prior gastrointestinal surgery-A single-center experience of 412 consecutive patients. *Clin Transplant*. 2017;31(10). doi:10.1111/ctr.13065 PubMed PMID: 28758244.

179. Blackett JW, Benvenuto L, Leiva-Juarez MM, D'Ovidio F, Arcasoy S, Jodorkovsky D. Risk Factors and Outcomes for Gastroparesis After Lung Transplantation. *Dig Dis Sci.* 2022;67(6):2385-94. doi:10.1007/s10620-021-07249-y PubMed PMID: 34524597.
180. Raviv Y, D'Ovidio F, Pierre A, Chaparro C, Freeman M, Keshavjee S, et al. Prevalence of gastroparesis before and after lung transplantation and its association with lung allograft outcomes. *Clin Transplant.* 2012;26(1):133-42. doi:10.1111/j.1399-0012.2011.01434.x PubMed PMID: 22313020.
181. Tejwani V, Deshwal H, Ho B, Loss MJ, Avery RK, Mehta AC. Cutaneous Complications in Recipients of Lung Transplants: A Pictorial Review. *Chest.* 2019;155(1):178-93. doi:10.1016/j.chest.2018.08.1060 PubMed PMID: 30201407.
182. De Rosa N, Paddon V, Glanville A, Parsi K. Dermatological Disease in Australian Heart and Lung Transplant Recipients. *Dermatology.* 2021;237(4):629-34. doi:10.1159/000510055 PubMed PMID: 32942278.
183. Grins E, Wijk J, Bjursten H, Zeaiter M, Lindstedt S, Dellgren G, et al. Acute kidney injury after lung transplantation, incidence, risk factors, and effects: A Swedish nationwide study. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2025;69(4):e70014. doi:10.1111/aas.70014 PubMed PMID: 40066686; PubMed Central PMCID: PMC11894586.
184. Lee N, Ying H. Occurrence rate and risk factors for acute kidney injury after lung transplantation: a systematic review and meta-analysis. *PeerJ.* 2025;13:e18364. doi:10.7717/peerj.18364 PubMed PMID: 39995987; PubMed Central PMCID: PMC11849521.
185. Hellemons ME, Bakker SJL, Postmus D, Verschuuren EAM, Erasmus ME, Navis G, et al. Incidence of impaired renal function after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2012;31(3):238-43. doi:10.1016/j.healun.2011.08.013 PubMed PMID: 21975352.
186. Puttarajappa CM, Bernardo JF, Kellum JA. Renal Complications Following Lung Transplantation and Heart Transplantation. *Crit Care Clin.* 2019;35(1):61-73. doi:10.1016/j.ccc.2018.08.009 PubMed PMID: 30447781.
187. Jiao G, Ye S, Zhang J, Wu B, Wei D, Liu D, et al. Association of cardiac disease with the risk of post-lung transplantation mortality in Chinese recipients aged over 65 years. *Front Med.* 2023;17(1):58-67. doi:10.1007/s11684-022-0937-y PubMed PMID: 36536194; PubMed Central PMCID: PMC9762646.
188. De Cruz S, Ross D. Lung transplantation in patients with scleroderma. *Curr Opin Rheumatol.* 2013;25(6):714-8. doi:10.1097/01.bor.0000434670.39773.a8 PubMed PMID: 24061075.
189. Shigemura N, Toyoda Y. Elderly patients with multiple comorbidities: insights from the bedside to the bench and programmatic directions for this new challenge in lung transplantation. *Transpl Int.* 2020;33(4):347-55. doi:10.1111/tri.13533 PubMed PMID: 31554020.

190. Kumar A, Kapnadak SG, Girgis RE, Raghu G. Lung transplantation in idiopathic pulmonary fibrosis. *Expert Rev Respir Med.* 2018;12(5):375-85. doi:10.1080/17476348.2018.1462704 PubMed PMID: 29621919.
191. Mattoo H, Bangari DS, Cummings S, Humulock Z, Habel D, Xu EY, et al. Molecular Features and Stages of Pulmonary Fibrosis Driven by Type 2 Inflammation. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2023;69(4):404-21. doi:10.1165/rcmb.2022-0301OC PubMed PMID: 37369139.
192. Cottin V, Brown KK. Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis (SSc-ILD). *Respiratory research.* 2019;20:1-10.
193. Schweiger T, Nenekidis I, Stadler JE, Schwarz S, Benazzo A, Jaksch P, et al. Single running suture technique is associated with low rate of bronchial complications after lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2020;160(4):1099-1108.e3. doi:10.1016/j.jtcvs.2019.12.119 PubMed PMID: 32580901.
194. Levy J, Kashem A, Sunagawa G, Zhao H, Minakata K, Keshavamurthy S, et al. Postoperative Bronchial Complications After Lung Transplantation Related to Anastomosis Suture. *Ann Thorac Surg.* 2022;114(1):293-300. doi:10.1016/j.athoracsur.2021.06.077 PubMed PMID: 34358521.
195. Olland A, Reeb J, Puyraveau M, Hirschi S, Seitlinger J, Santelmo N, et al. Bronchial complications after lung transplantation are associated with primary lung graft dysfunction and surgical technique. *J Heart Lung Transplant.* 2017;36(2):157-65. doi:10.1016/j.healun.2016.08.003 PubMed PMID: 27618455.
196. Mackintosh JA, Munsif M, Ranzenbacher L, Thomson C, Musk M, Snell G, et al. Risk of anastomotic dehiscence in patients with pulmonary fibrosis transplanted while receiving anti-fibrotics: Experience of the Australian Lung Transplant Collaborative. *J Heart Lung Transplant.* 2019;38(5):553-9. doi:10.1016/j.healun.2019.02.005 PubMed PMID: 30824289.
197. Valapour M, Lehr CJ, Schladt DP, Swanner K, Poff K, Handarova D, et al. OPTN/SRTR 2023 Annual Data Report: Lung. *Am J Transplant.* 2025;25(2S1):S422-89. doi:10.1016/j.ajt.2025.01.025 PubMed PMID: 39947808.
198. Yazdani A, Singer LG, Strand V, Gelber AC, Williams L, Mittoo S. Survival and quality of life in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2014;33(5):514-20. doi:10.1016/j.healun.2014.01.858 PubMed PMID: 24630861.
199. Hayes D, Higgins RS, Black SM, Wehr AM, Lehman AM, Kirkby S, et al. 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 Heart Lung Transplant.* 2015;34(3):430-7. doi:10.1016/j.healun.2014.09.004 PubMed PMID: 25444371.
200. Villavicencio MA, Axtell AL, Osho A, Astor T, Roy N, Melnitchouk S, et al. Single- Versus Double-Lung Transplantation in Pulmonary Fibrosis: Impact of

- Age and Pulmonary Hypertension. *Ann Thorac Surg.* 2018;106(3):856-63. doi:10.1016/j.athoracsur.2018.04.060 PubMed PMID: 29803692.
201. Yamamoto H, Sugimoto S, Kurosaki T, Miyoshi K, Otani S, Okazaki M, et al. Lung perfusion scintigraphy to detect chronic lung allograft dysfunction after living-donor lobar lung transplantation. *Sci Rep.* 2020;10(1):10595. doi:10.1038/s41598-020-67433-4 PubMed PMID: 32601414; PubMed Central PMCID: PMC7324574.
 202. Belmaati EO, Iversen M, Kofoed KF, Nielsen MB, Mortensen J. Scintigraphy at 3 months after single lung transplantation and observations of primary graft dysfunction and lung function. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2012;14(6):792-6. doi:10.1093/icvts/ivs066 PubMed PMID: 22407739; PubMed Central PMCID: PMC3352730.
 203. Aguilar PR, Bemiss BC, Witt C, Byers DE, Kreisel D, Puri V, et al. Impact of Delayed Chest Closure on Surgical Site Infection After Lung Transplantation. *Ann Thorac Surg.* 2017;104(4):1208-14. doi:10.1016/j.athoracsur.2017.05.023 PubMed PMID: 28821338.
 204. Suzuki H, Watanabe T, Okazaki T, Notsuda H, Niikawa H, Matsuda Y, et al. Prolonged Negative Pressure Wound Therapy Followed by Split-Thickness Skin Graft Placement for Wide Dehiscence of Clamshell Incision After Bilateral Lung Transplantation: A Case Report. *Transplant Proc.* 2016;48(3):982-4. doi:10.1016/j.transproceed.2015.12.107 PubMed PMID: 27234784.
 205. Shields RK, Clancy CJ, Minces LR, Shigemura N, Kwak EJ, Silveira FP, et al. Epidemiology and outcomes of deep surgical site infections following lung transplantation. *Am J Transplant.* 2013;13(8):2137-45. doi:10.1111/ajt.12292 PubMed PMID: 23710593.
 206. Khan SL, Minkove SJ, Psoter KJ, Mathai SC, Danoff SK, Shah PD. Lung transplantation for connective tissue disease-related interstitial lung disease: Clinical outcomes compared to idiopathic pulmonary fibrosis. *JHLT Open.* 2025;9:100290. doi:10.1016/j.jhlto.2025.100290 PubMed PMID: 40808826; PubMed Central PMCID: PMC12343468.
 207. Yamaguchi M, Yamaya T, Kawashima M, Konoeda C, Kage H, Sato M. Post-lung transplant outcomes of connective tissue disease-related interstitial lung diseases compared with idiopathic interstitial pneumonia: a single-center experience in Japan. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2025;73(4):227-34. doi:10.1007/s11748-024-02073-3 PubMed PMID: 39240495; PubMed Central PMCID: PMC11913991.
 208. Esposito AJ, Selvan KC, Richardson C, Khanna D, Bemiss BC, Bernstein EJ, et al. Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *CHEST.* 2025;S0012369225058428. doi:10.1016/j.chest.2025.11.047