

Trabajo de Fin de Grado
Grado en Medicina

Trasplante pulmonar: Estado actual en el adulto

Autor:

Markel Aitor Arregui Martin

Director:

Prof. Ignacio García-Alonso Montoya

© 2019, Markel Aitor Arregui Martin

Leioa, 15 de abril de 2019

INDICE

1.	INTRODUCCIÓN	1
2.	OBJETIVOS	3
3.	MATERIAL Y METODOS	3
	2.1 Estrategia de búsqueda.....	4
4.	RESULTADOS.....	5
	4.1 TÉCNICAS QUIRÚRGICAS.....	5
	4.1.1 Equipo y material de extracción.....	5
	4.1.2 Extracción del injerto	6
	4.1.3 Preservación del injerto.....	9
	4.1.4 Cirugía del implante.....	10
	4.2 DONANTES	17
	4.2.1 Criterios que debe satisfacer el donante.....	17
	4.2.2 Obtención de conformidad.....	18
	4.2.3 Emparejamiento donante-receptor	19
	4.2.4 Tipos de donantes.....	20
	4.2.5 Evolución de número de donantes	21
	4.2.6 Evolución por tipo de donante	22
	4.3 INDICACIONES	23
	4.3.1 Patologías susceptibles de trasplante pulmonar	23
	4.3.2 Características de los pacientes susceptibles de trasplante	25
	4.3.3 Contraindicaciones	26
	4.3.4 Indicaciones por patologías.....	28
	4.3.5 Valoración del candidato.....	31
	4.4 COMPLICACIONES.....	32
	4.4.1 Complicaciones de la vía aérea.....	32

4.4.2 Lesión del nervio frénico	33
4.4.3 Derrame pleural.....	33
4.4.4 Embolia pulmonar.....	33
4.4.5 Infecciones	33
4.4.6 Rechazo hiperagudo y agudo	35
4.4.7 Rechazo crónico o bronquiolitis obliterante	36
4.4.8 Neoplasias	37
4.4.9 Otras complicaciones	38
4.4.10 Datos del Registro de la ISHLT	38
4.4.11 Reingresos por complicaciones.....	39
4.5 SUPERVIVENCIA	40
4.5.1 Global y por tipo de trasplante.....	40
4.5.2 Era del trasplante.....	41
4.5.3 En función de la indicación.....	41
4.5.4 Volumen del centro	42
4.5.5 Inmunosupresión de inducción	43
4.5.6 Tiempo en lista de espera y mortalidad asociada.....	44
4.5.4 Motivo de defunción	45
5. CONCLUSIONES	47
6. BIBLIOGRAFIA	48
7. INDICE DE FIGURAS.....	51

1. INTRODUCCIÓN

El trasplante pulmonar se ha convertido en el tratamiento de elección para aquellos pacientes con patología pulmonar avanzada o estadios finales de su enfermedad. Esta técnica quirúrgica tiene como objetivo el tratamiento de pacientes con enfermedades respiratorias terminales que no son susceptibles de ser manejadas con tratamiento médico y/o quirúrgico convencional y con expectativas de vida inferiores a los dos años. Debemos de recordar que estamos hablando de una opción de tratamiento y no de un método de curación. De esta manera, el paciente debe de asumir unas nuevas responsabilidades en su condición de transplantado.

Este trabajo recoge las actualizaciones de los diferentes organismos encargados de las recomendaciones a nivel nacional e internacional acerca de las indicaciones del trasplante, y de la selección de donante. Además, recoge las complicaciones más frecuentes, gráficas de supervivencia y una breve descripción de las técnicas quirúrgicas utilizadas.

Existen tres tipos de trasplante torácico donde se ve involucrado el pulmón: el trasplante unipulmonar, el bipulmonar y el cardiopulmonar donde además de los dos pulmones, se trasplanta también el corazón. La tendencia actual, además de realizar el trasplante de pulmón, es el trasplante multiorgánico, donde diferentes órganos son trasplantados simultáneamente con el fin de tratar diferentes estados irreversibles al mismo tiempo. La sociedad internacional de trasplante de corazón y pulmón (ISHLT) registró 64.803 trasplantes de pulmón (TP) y 4.054 trasplantes cardiopulmonares hasta el 30 de junio de 2017¹.

En lo que a nuestro territorio se refiere, en el año 2006 se creó el registro español de trasplante pulmonar (RETP) con el objetivo de recopilar toda la información relacionada con la cirugía del TP. De la misma manera la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) es la entidad estatal que recoge, centraliza y analiza todos los datos de los diferentes registros de órganos y tejidos que ocurren en los diferentes hospitales de nuestro país. Para facilitar a los centros transplantadores el volcado de datos, se creó una base de datos (SURUS) online².

“La base de datos del RETP está inscrita en la Agencia Española de Protección de Datos con el número de registro 2100491808, publicado en el BOE número 00003 04/01/2010 bajo resolución del 16/12/2009 de la Organización Nacional de Trasplantes y con acreditación ISO 27001:2007 (Certificado del Sistema de Gestión de la Seguridad de la Información) con número de registro ES-SI-0033/2008. Todo ello garantiza que el RETP cumple con los requisitos que establece la Ley Orgánica de Protección de Datos 15/1999.”

El tratamiento del TP no está exento de complicaciones. Los pacientes deberán seguir un riguroso protocolo de mantenimiento y realizarán cambios en sus hábitos de vida en pro de mantener el injerto el mayor tiempo posible. Aun así las infecciones, así como la toxicidad medicamentosa o un posible rechazo se puede presentar de manera repentina. Es por ello, que la selección de donantes, y más aún, la de candidatos debe ser uno de los pilares fundamentales para obtener unos buenos resultados. Está demostrado que este tratamiento prolonga significativamente la supervivencia y mejora la calidad de vida de muchos pacientes.

En 1981 se realizó el primer trasplante cardiopulmonar completo en la Universidad de Stanford, Dos años más tarde, en 1983 el Doctor Joel Cooper realizó el primer trasplante unipulmonar a un paciente con fibrosis pulmonar idiopática (FPI) llegando a sobrevivir 6,5 años³. En 1986 se lleva a cabo el primer trasplante bipulmonar, realizando la anastomosis a nivel de la tráquea. En 1990 de nuevo se vuelve a realizar un trasplante bipulmonar pero esta vez la técnica quirúrgica cambia, ya que las anastomosis se realizan en cada bronquio principal, permitiendo que el primer pulmón trasplantado ventile mientras se trasplanta el otro, reduciendo de esta manera el tiempo de circulación extra corpórea. De esta manera, esta técnica se convierte en la más utilizada a nivel mundial⁴. Este mismo año, se realiza el primer trasplante de pulmón en España. Desde entonces, cada año ha ido creciendo el número de intervenciones en diferentes centros hospitalarios, llegando a la cifra de 363 trasplantes en el año 2017 según la ONT, estableciendo un nuevo máximo histórico en el registro.

A día de hoy, pese a que la supervivencia global del trasplante unipulmonar sea más baja que la del bipulmonar, se sigue realizando, ya que con un solo donante dos

personas pueden ser beneficiadas, siendo las principales indicaciones de TP la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la FPI, la hipertensión pulmonar idiopática (HTPI), la fibrosis quística (FQ) y las enfermedades intersticiales.

Además de las indicaciones citadas anteriormente, también se incluyen, pero con un índice de trasplante mucho menor, las siguientes enfermedades: enfermedades del tejido conectivo, bronquiolitis constrictiva, linfangioleiomiomatosis, hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatías congénitas, sarcoidosis, histiocitosis de células de Langerhans ...⁵

2. OBJETIVOS

El objetivo establecido para esta revisión bibliográfica ha sido realizar una actualización sobre el estado de la cuestión en el TP. Y más en concreto:

- Conocer las indicaciones del trasplante de pulmón.
- Conocer la técnica quirúrgica que se está llevando a cabo en la actualidad.
- Conocer las características de los donantes.
- Conocer las complicaciones que surgen tras el trasplante pulmonar.
- Conocer la supervivencia de este tratamiento.

3. MATERIAL Y METODOS

La búsqueda de información para este trabajo de fin de grado se ha llevado a cabo en diferentes fuentes que voy a citar a continuación.

La ONT como entidad gestora estatal de la obtención y utilización de órganos, tejidos y células. Coordinan a nivel nacional, comunidad autónoma, incluso inter hospitalariamente todos los procesos relacionados con el trasplante. La entidad pertenece al Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad del gobierno de España.

La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), es la sociedad científica que agrupa a neumólogos, cirujanos torácicos, enfermería y fisioterapia

respiratoria, donde entre sus objetivos destacan el fomento del progreso científico y el asesoramiento a personas, entidades y organismos.

“The International Society for Heart and Lung Transplantation” (ISHLT) es la entidad internacional, sin ánimo de lucro, que se encarga de mejorar la atención de pacientes con enfermedades cardíacas o pulmonares avanzadas mediante trasplantes, asistencia mecánica y terapias novedosas. Realizan el registro internacional de los trasplantes de corazón y pulmón.

Además de obtener información de los 3 organismos más importantes en referencia al trasplante pulmonar, se ha realizado una búsqueda a través de diferentes plataformas de internet: PubMed, Embase, Ovid y Cochrane desde enero de 1980 a diciembre de 2018.

2.1 Estrategia de búsqueda

Se han utilizado los siguientes criterios de búsqueda:

- Lung transplant
- Indications
- Donor
- Complication
- Surgical techniques
- Survival
- Review

Después de varias pruebas, se aceptaron las siguientes combinaciones de los anteriores criterios:

- ((Lung transplant) AND indications) AND review
- ((Lung transplant) AND donor) AND review
- ((Lung transplant) AND complication) AND review
- ((Lung transplant) AND surgical techniques) AND review
- ((Lung transplant) AND survival) AND review

Tras estas búsquedas y debido al gran número de artículos recuperados, se limitó como nuevo filtro, que las palabras introducidas en el campo de búsqueda fueran parte del título del artículo.

De los artículos encontrados se seleccionaron aquellos que cumplieron los siguientes criterios:

- Acceso libre (a través de la Biblioteca de la UPV/EHU) al texto completo
- Texto completo disponible en inglés o castellano

Se descartaron aquellos que, a pesar de cumplir los criterios anteriores, tras la lectura del

resumen se comprobó que su contenido no se ajustaba a la finalidad del presente trabajo.

Los artículos seleccionados han sido referenciados en el apartado Bibliografía al final de este trabajo.

4. RESULTADOS

A continuación se presentan los resultados obtenidos de las diferentes publicaciones, artículos, guías, manuales y registros de los organismos descritos en el apartado de “Materiales y métodos” de este trabajo.

Los resultados están divididos en 5 apartados: Técnicas quirúrgicas, donantes, indicaciones, complicaciones y supervivencia.

4.1 TÉCNICAS QUIRÚRGICAS

Hablar de técnica quirúrgica en la cirugía de trasplante siempre implica considerar dos actuaciones diferentes (como mínimo): obtención del órgano a injertar y realización del implante del mismo. Me ocuparé en primer lugar de las cuestiones relativas a la obtención del injerto para, en un segundo apartado, ocuparme de describir las diferentes opciones quirúrgicas disponibles para su implante.

4.1.1 Equipo y material de extracción.

A continuación, se detalla un ejemplo del material que puede ser utilizado para la cirugía de extracción del injerto:

- Bolsa de extracción pulmonar: sistema en “Y”, 4 bolsas intestinales, 1 separador Finochietto, 1 clamp de aorta, 2 pinzas largas de de Bakey, 1 tijera

larga de Metzemaum, 1 Porta fino, sierra y pila, TEA-30 y 4 cargas, 2 torniquetes rojos.

- Suturas: 1 set de ligaduras de seda nº1, 3 sedas nº1 con aguja triangular, 1 prolene de 4-0, 1 cera para huesos.
- Muestras: 3 tubos rojos con gel, 2 tubos malva, 1 tubo de recogida por aspiración de secreciones, 2 frascos de hemocultivos, 1 bote para recogida de ganglios y 1 bote para recogida de un fragmento de bazo.
- Nevera: hielo, 3 sueros fisiológicos fríos de 1L, 2 bolsas de Perfadex(R)(de 2800ml), 2 ampollas de Alprostadyl ® (PGE1), suero glucosado al 5%.

4.1.2 Extracción del injerto

A continuación, voy a explicar cuáles son los pasos que se llevan a cabo en la cirugía actual desde que el donante y el receptor son seleccionados.

Todo el proceso comienza tras el fallecimiento de una persona susceptible de ser donante de pulmón, que en la gran mayoría de casos suele ser por muerte encefálica, aunque cada vez más se utilizan donantes en asistolia como veremos en el apartado “tipos de donante”. Debemos de recordar que en la cirugía de extracción siempre se va a intentar extraer los dos pulmones ya que con un donante dos receptores pueden ser tratados.

Una vez que el equipo llega al hospital donde se encuentra el potencial donante fallecido, éste, se pone en contacto con el coordinador de trasplantes del hospital. Este equipo, habitualmente está compuesto por cirujanos torácicos y vasculares y es el que se va a encargar de extraer el órgano (en la mayoría de los casos).

Los datos que se han enviado previamente se confirman (Causa de la defunción, estabilidad hemodinámica del paciente, grupo sanguíneo, medidas de los pulmones y los antecedentes patológicos). Debemos de tener en cuenta que la cirugía de implante siempre va a ser más complicada que la de extracción.

La realización de una fibrobroncoscopia, es recomendable con el fin de aspirar secreciones, observar cuerpos extraños o posible patología que se haya podido pasar por alto con la realización de las demás pruebas (Radiografía anteroposterior de tórax).

Se vuelve a realizar una gasometría con FiO_2 100% y PEEP de 5, confirmando que la pO_2 se mantiene en valores superiores a 300-350.

Una vez realizadas las comprobaciones descritas anteriormente se comienza con la intervención quirúrgica propiamente dicha. Se realiza una incisión longitudinal para realizar una esternotomía media con el fin de poder visualizar tanto la región mediastínica como los campos pulmonares de la manera más adecuada posible. En caso de que la cirugía que se vaya a realizar se acompañe de la extracción cardiaca, será el cirujano cardiaco el responsable de iniciar la misma, de lo contrario si el target son los pulmones, será el cirujano torácico el encargado. Una vez se llegue al esternón, antes de abrir la región ósea con la sierra mecánica, se solicita al anestesista que realice una maniobra de apnea con el fin de no lesionar el parénquima pulmonar. Una vez abierta la caja torácica, se abrirán las pleuras y se realizara una valoración visual y manual para detectar posibles (atelectasias, tumores...) causas que puedan provocar una interrupción del procedimiento.

Una vez comprobado el buen estado del pulmón o los pulmones, lo más importante será conservar las características fisiológicas y morfológicas del órgano, así como, intentar que transcurra el menor tiempo posible entre la extracción y la implantación ya que los dos problemas principales a los que se enfrenta un órgano cuando es extraído de un cuerpo son la isquemia y la reperfusión. Actualmente para tiempos de isquemia menores a las 6-8 horas los resultados son satisfactorios.⁶⁻⁸

Una vez llegados a este punto, se hepariniza al paciente y se instila la solución de preservación pulmonar. Es en este momento cuando comienza la isquemia fría. Se abre la aurícula izquierda (AI) y se visualizan desde dentro de la cavidad cardiaca, más concretamente de la aurícula izquierda las venas pulmonares. Se continúa la sección por el surco interauricular. Tras ello, se realiza la extracción cardiaca dejando un rodete de tejido muscular de la AI de al menos 3-5 mm, que incluya las cuatro venas pulmonares, con un margen suficiente de pared auricular para la realización de la sutura con la aurícula del receptor. Se seccionan las venas cavas, la arteria pulmonar a nivel de la bifurcación y la aorta descendente. El resto de aurícula y corazón completo se retiran dejando en el lecho, la cara posterior de la AI.

Tras retirar el corazón, y tener un campo más amplio, se separan los pulmones del mediastino liberando todas las adherencias pleuropulmonares que existan, movilizándolo el pulmón izquierdo hacia el campo derecho y posteriormente ambos pulmones hacia el izquierdo. Para finalizar se secciona la tráquea manteniendo los pulmones en insuflación media. Se extraen los pulmones a una mesa del quirófano donde se comprueba el correcto estado del injerto.

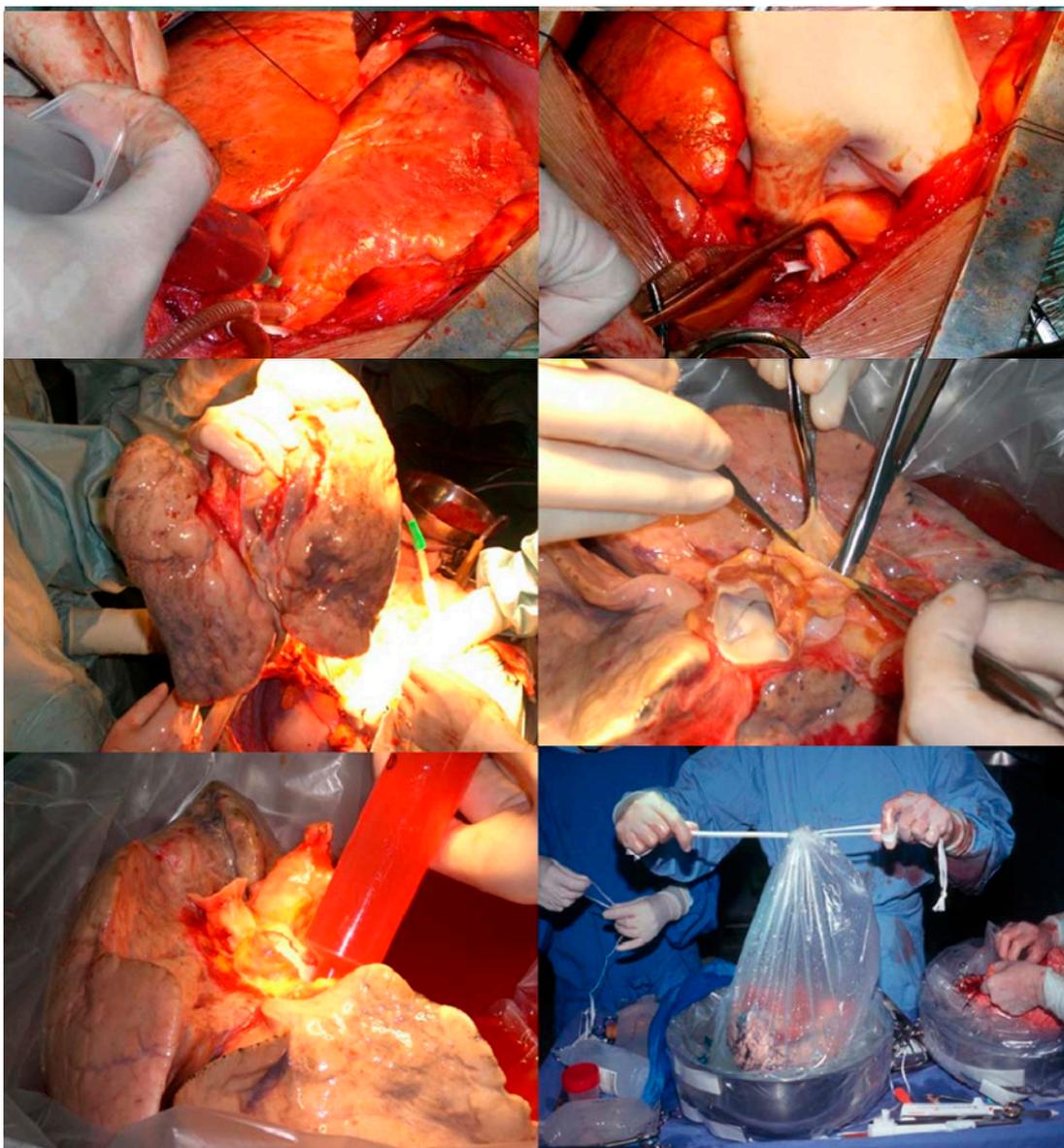


Figura 1. Detalles de la cirugía de la extracción del injerto (Tomado de Lopez I¹²)

4.1.3 Preservación del injerto

Una adecuada preservación de los órganos es de vital importancia ya que la calidad del injerto influye de manera significativa en los resultados a largo plazo. Si se lograra preservar de manera óptima el órgano, el tiempo y la distancia no serían factores limitantes como lo son hoy día. Debemos de tener en cuenta que una lesión temprana del injerto, puede regular la expresión de antígenos de histocompatibilidad y a largo plazo desencadenar un rechazo.⁷⁻⁸

Para una adecuada preservación de los pulmones podemos encontrar numerosas técnicas que han sido empleadas en la bibliografía, pero una de ellas se ha convertido en el estándar para este tipo de trasplante, el llamado: (“Perfusión de pulmón con descarga única”).⁶

Desde que el órgano es extraído, la bomba de sodio potasio ATPasa que se encuentra en todas las membranas celulares disminuye su actividad, ya que el órgano se encuentra en un estado de isquemia. El sodio se mueve a través de su gradiente de concentración y consecuentemente el agua por el fenómeno de osmosis provocando la inflamación. Con el objetivo de minimizar estos cambios, para la preservación se utilizan soluciones cristaloides de tipo intracelular, ricas en potasio y bajas en sodio, conocidas como: “solución Eurocollins” y “solución de la Universidad de Wisconsin”. Así como soluciones de tipo extracelular combinadas con coloides no difusibles como la “solución de dextrano baja en potasio”. En la actualidad la más utilizada es la “Euro-Collins” citada anteriormente, pese a que la “solución de la Universidad de Wisconsin” haya sido la más empleada para la preservación de hígado y riñón.^{6,7}

En lo que a la temperatura respecta, una disminución de la temperatura retrasa el agotamiento del sustrato, pero también inhibe bombas transmembrana que mantienen la integridad de la célula. A día de hoy se desconoce la temperatura idónea para la conservación y almacenamiento de los pulmones, aun que se tenga la tendencia a utilizar la conservación en baño de hielo a 4 grados centígrados.⁷

Se sospecha que la lesión pulmonar por isquemia - reperfusión puede deberse a numerosos factores como pueden ser: La activación de la cascada del complemento,

estimulación de leucocitos y plaquetas, metabolitos del ácido araquidónico... con todo esto, se produce una disyunción endotelial y de los alveolos tipo II.⁶⁻⁸

De esta manera han sido muchos los agentes utilizados para minimizar al máximo este efecto: Inhibidores del complemento, prostaglandinas, antagonistas del factor activador de plaquetas, eliminadores de radicales libres de oxígeno... y otros varios han mostrado efecto en modelos experimentales. De todos ellos, los corticoesteroides y las prostaglandinas han sido los más utilizados, de tal manera, que el receptor recibe un tratamiento previo antes de la reperfusión.

El efecto de las prostaglandinas concretamente, se basa en la vasodilatación, minimizando los efectos de la vasoconstricción producida tanto por la solución de mantenimiento del órgano, como por la baja temperatura previamente comentada. Las dosis de corticoesteroides (metilprednisolona) aún queda en entredicho. Algunos estudios apuntan que una dosis de corticoesteroides previa a la isquemia puede reducir la lesión pulmonar. Hoy en día, se sigue administrando al receptor inmediatamente antes de la reperfusión.^{6,7} Actualmente, se ha comprobado que el aumento de los segundos mensajeros, el AMP y el GMP cíclico, ayudan a la preservación del endotelio durante el almacenamiento y reperfusión.⁸ Persiguiendo el mismo objetivo, se ha visto que, eliminando los leucocitos por filtración, así como la utilización de anticuerpos contra las moléculas de adhesión anti-intracelular es otra de las prácticas posibles.⁷

Además de las medidas descritas, el pulmón se suele preservar con una cantidad de aire superior al volumen residual y a una concentración de oxígeno de alrededor del 40%.

4.1.4 Cirugía del implante

Las técnicas quirúrgicas han sufrido muchos cambios desde que en 1981 se realizó el primer trasplante de pulmón. En la actualidad se practican dos técnicas diferentes de trasplante pulmonar (además del trasplante combinado corazón-pulmón, que no es objeto de nuestro trabajo). En la Figura 2, extraída del ISHLT, podemos observar la evolución que han sufrido la técnica del trasplante unipulmonar y la bipulmonar. Se puede observar como cada año el número de trasplantes ha aumentado de manera

considerable a expensas de mantener la cifra de trasplantes unipulmonares y de aumentar la cantidad de trasplantes bipulmonares.

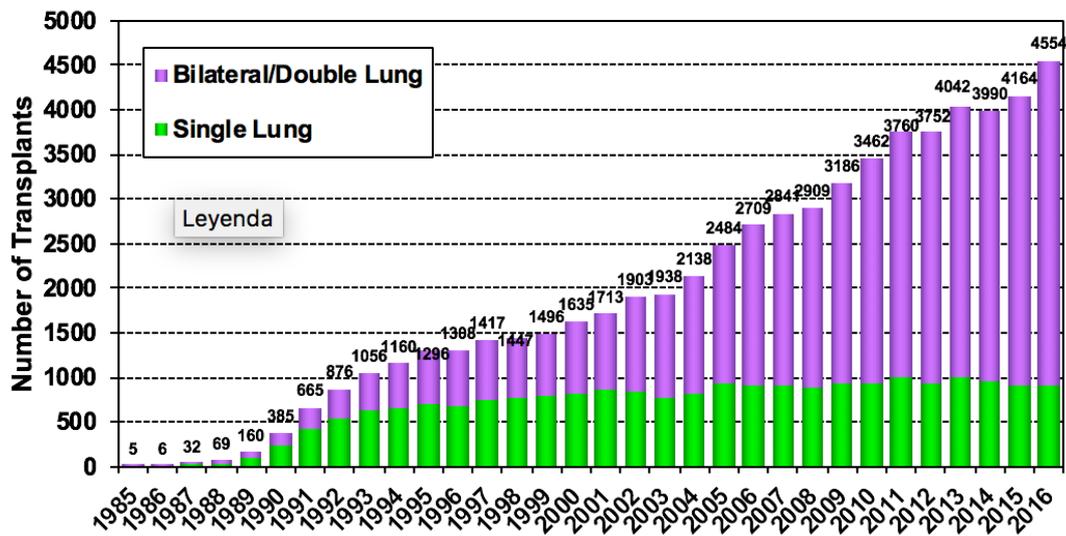


Figura 2. Tipos de trasplante en función de la técnica quirúrgica en pacientes adultos (tomado de ISHLT¹)

Indistintamente sea cual sea el tipo de trasplante, como he comentado anteriormente, el objetivo es que pase el menor tiempo posible entre la extracción y la implantación del injerto, por ello, cuando se recibe la oferta de un donante pulmonar, se llama al receptor para que ingrese en el hospital y se quede en ayunas. Se comienza con las pruebas para el pre-operatorio y cuando el equipo implantador reciba el aprobado del equipo extractor, el receptor pasará a quirófano. La entidad encargada de toda la coordinación del proceso es la ONT. En función de la distancia y tiempos entre hospitales, el equipo extractor deberá coordinar los tiempos para tener todo preparado para comenzar la cirugía en el momento oportuno. El proceso de implantación siempre dará comienzo cuando el injerto ya se encuentre en la mesa de quirófano y nunca antes.

Debemos de recordar que la isquemia comienza en el momento que se clampa la aorta, previamente a extraer los pulmones de la caja torácica del donante y no cuando se retiran del campo quirúrgico para ser trasladados.

Una vez que el órgano llega al quirófano donde está esperando el receptor, lo primero que se realiza es una comprobación de que el órgano está en perfectas condiciones de ser trasplantado. Tras comprobar el buen estado, comienza la

inducción anestésica del receptor, a la vez que se inicia la adaptación del injerto como se puede observar en la Figura 3. (*Cirugía de banco*).



Figura 3. Detalles de la cirugía de la extracción del injerto (Tomado de Lopez I¹²)

Describiré en primer lugar el trasplante unipulmonar y, posteriormente, el bipulmonar.

4.1.4.1 *Trasplante unipulmonar*

Para la realización del trasplante unipulmonar, se coloca al paciente en posición de decúbito lateral del pulmón a extraer, de tal forma que el campo quirúrgico quede expuesto. Se lava al paciente con esponjas jabonosas, se pinta con povidona yodada y se adhiere una película plástica aislante.

Se debe de tener previsto el equipo de circulación extracorporea (CEC) para que en caso de que fuera necesario, se pueda utilizar de la manera más rápida posible, incluso se puede realizar una disección de la arteria y vena femorales ipsilaterales a la toracotomía.

A la hora de decidir qué pulmón retirar, en el caso de que los dos estén afectados de igual manera, se retirará aquel que en la gammagrafía previa reciba menos perfusión. Debemos de recordar también que el pulmón derecho, por su disposición en el tórax y su relación con el corazón, facilita la técnica quirúrgica y las técnicas de derivación en caso de que sean necesarias. Por lo tanto, tras una valoración de estos dos factores se decide en cuál de los dos realizar la neumectomía.

Se realiza una toracotomía posterolateral por el 5° espacio intercostal o una toracotomía anterolateral, en función de la práctica del equipo trasplantador, tras ello, se abre la cavidad torácica.

Una vez abierto el tórax, se llega hasta la pleura y se solicita al anestesista el colapso pulmonar para facilitar el abordaje del pulmón.

Se van eliminando las adherencias, se disecciona la arteria pulmonar y se clampa, lo que permite valorar la respuesta del ventrículo derecho y la estabilidad hemodinámica para una posible necesidad de la CEC. Tras valorar la situación del paciente, se puede volver a desclampar la arteria para continuar con la disección de las ramas arteriales próximas. Si durante este proceso vemos que el paciente sufre una hipoxemia refractaria o tiene una inestabilidad hemodinámica, se procede a realizar una derivación cardiopulmonar. Los factores que pueden desencadenar la derivación o CEC son los siguientes: tensión arterial sistémica elevada, presión en la arteria pulmonar, presión parcial de oxígeno, de carbono dióxido e índice cardiaco. No es una técnica que se utilice muy frecuentemente, pero los estudios demuestran que el empleo de esta técnica oscila entre el 17 y el 41% de los pacientes con enfermedad pulmonar restrictiva⁹.

Predecir si el paciente va a necesitar una derivación cardiopulmonar es algo muy complicado. Los parámetros hemodinámicos previos a la cirugía del paciente pueden orientarnos. En cambio, la función pulmonar y la pulsioximetría de reposo no son discriminantes.⁹

Cuando se clampa la arteria pulmonar, aquellos pacientes con enfermedades restrictivas estarán más afectados que los que tienen alguna enfermedad obstructiva; pero los más afectados sin ninguna duda, serán aquellos con hipertensión pulmonar grave y consecuentemente son estos, los que presentan mayor tasa de derivaciones.

El índice cardiaco como uno de los indicadores de estabilidad hemodinámica, es uno de los parámetros más utilizados. De tal manera que cuando existe una disminución de más de 1 l/min se realiza la derivación.⁹

Continuando con los pasos quirúrgicos, se continua con la eliminación de las adherencias y con la disección del pulmón, prestando mucha atención al recorrido del nervio frénico ya que la función respiratoria del paciente será muy importante.

Una vez las estructuras hiliares están bien disecadas, se comienza con el explante del pulmón. La arteria y las venas pulmonares deben de ser seccionadas lo más próximas al parénquima pulmonar. Primero se seccionará la arteria y después las venas para no perder sangre acumulada en el pulmón. Posteriormente, se secciona el bronquio principal previa aspiración del mismo. Tras ello el pulmón queda fijado por grasa, vasos linfáticos y peribronquiales que deben de seccionarse tras haberse ligado.

Una vez todas las estructuras están seccionadas se procede a la retirada del pulmón, realizando una correcta hemostasia del lecho, ya que después no se podrá corregir ningún pequeño sangrado. Se prepara el hilio para el implante.

Se introduce el pulmón en la cavidad y se comienza con las anastomosis de posterior a anterior, es decir, con el muñón bronquial. Esta anastomosis es recomendable recubrirla con tejido peribronquial con un colgajo del donante para mejorar la revascularización distal. Siguiendo hacia anterior, se realiza la anastomosis venosa y para terminar la anastomosis arterial dejando un punto suelto en esta última.

Se coloca al paciente en posición de Trendelenburg y se desclampa la anastomosis venosa para reperfundir el pulmón en sentido retrógrado y dejar salir el aire y los restos del líquido de reperfusión a través del último punto que acabamos de comentar. Tras ello, se termina de suturar el punto y se desclampa la anastomosis arterial de forma progresiva para evitar un brusco aumento de presión.

Se revisa la hemostasia, se lava la cavidad pleural y se colocan dos drenajes y se realiza un cierre por planos. Finalmente, se realiza un control broncoscópico para comprobar el estado de la anastomosis y para retirar las secreciones.

El traslado del paciente a la unidad de reanimación debe realizarse cuando esté hemodinámicamente estable, con monitor de traslado y respirador portátil en los pacientes intubados. En los casos en los que el paciente tenga buenos parámetros hemodinámicos y ventilatorios, se extubara en quirófano y se trasladara igualmente a la unidad de reanimación.

4.1.4.2 Trasplante bipulmonar

Los primeros trasplantes bipulmonares, comenzaron realizándose con una esternotomía media a la vez que se realizaba una derivación cardiopulmonar.

Posteriormente se implantaban los dos pulmones en bloque realizando una anastomosis traqueal, además de los vasos sanguíneos.¹⁰

Desde 1989 hasta la actualidad se entiende que el trasplante bipulmonar es mejor realizarlo como si de dos trasplantes unilaterales se tratase; es decir, de manera secuencial. Tras una toracosternotomía transversa los pulmones se extraen e implantan por separado. Esta técnica nos permite visualizar el espacio pleural de forma adecuada y se ha comprobado que las anastomosis bronquiales tienen una menor incidencia de complicaciones que la anastomosis a la tráquea.

Primero se extrae el pulmón con peor función de igual manera que se ha explicado en el trasplante unipulmonar y se implanta el primero de los injertos, posteriormente se lleva a cabo el mismo proceso en el otro pulmón. Como hemos citado en el caso de la técnica para el trasplante unilateral, la derivación cardiopulmonar se puede evitar en gran parte de los casos apoyándonos en el pulmón contra lateral. No ocurre de la misma manera en los pacientes con enfermedad vascular pulmonar, donde la derivación es obligatoria en todos los casos. Por lo tanto, la técnica anestésica consiste en airear un pulmón mientras se está interviniendo el otro.

Una vez se implantan ambos injertos, se colocan dos tubos de drenaje en cada espacio pleural y se realiza un cierre por planos. La esternotomía transversa se cierra con 2 puntos dobles de alambre que dote de mayor estabilidad a la estructura, pero, aun así, la movilidad de éste sigue siendo el mayor problema. A continuación, se realiza el cierre de los planos musculares. Para finalizar al igual que en el trasplante unipulmonar, la vía aérea se comprueba por vía endoscópica y el paciente es trasladado a la unidad de cuidados intensivos.^{11, 12.}

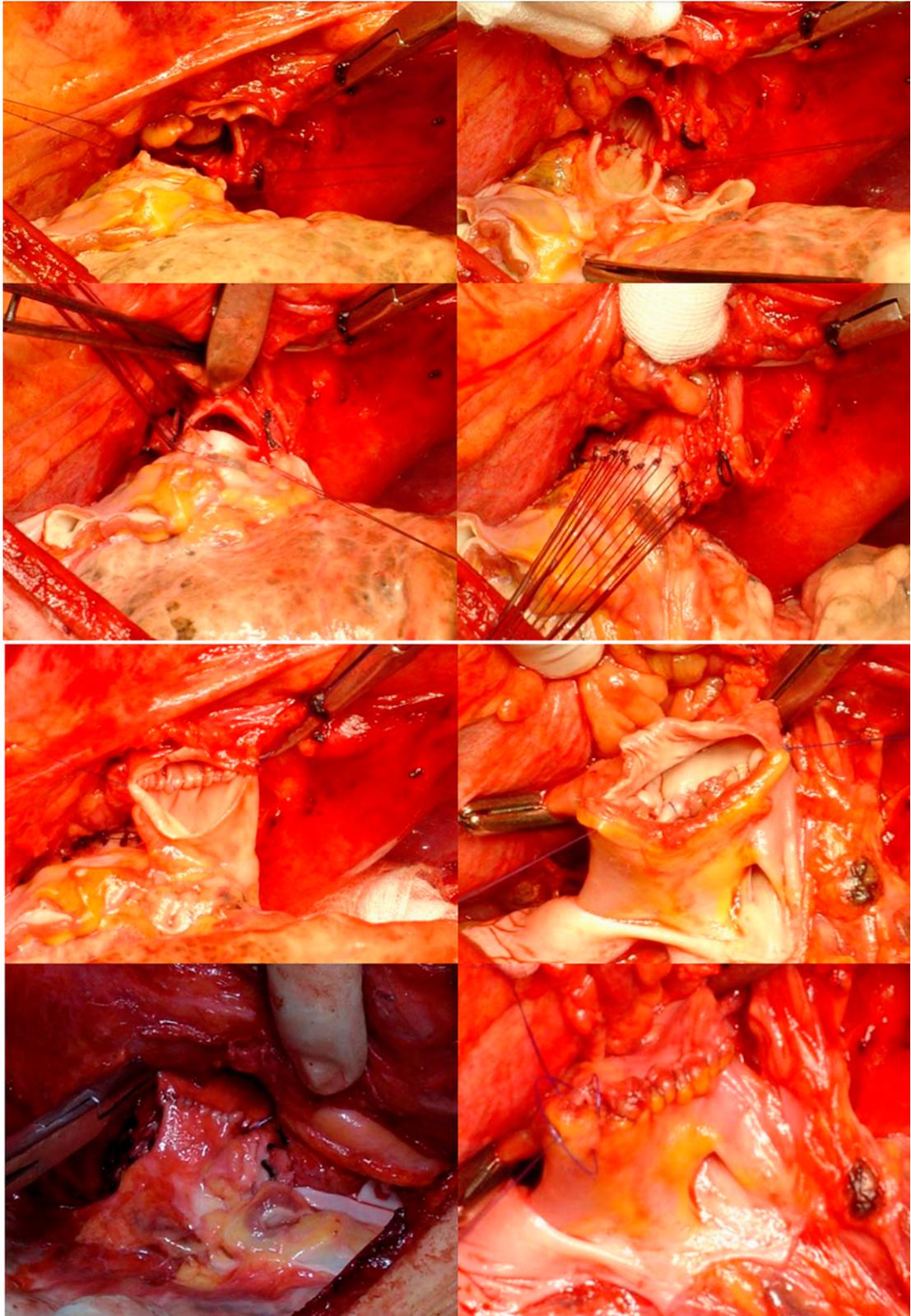




Figura 4. Detalles de la cirugía de implante pulmonar (Tomado de Lopez I¹²)

4.2 DONANTES

En este apartado van a ser descritos los aspectos más relevantes que son necesarios conocer para entender mejor la complejidad del TP desde el punto de vista del donante. Primero se explicarán los criterios que debe satisfacer, tras esto, el proceso de la obtención de la conformidad familiar. A continuación, el proceso de emparejamiento donante-receptor, los tipos de donantes y la evolución del número de donantes.

4.2.1 Criterios que debe satisfacer el donante

Los sujetos susceptibles de ser donantes de pulmón, deberán cumplir unos requisitos mínimos para garantizar unas condiciones óptimas del injerto¹³. Los requisitos serán descritos en las próximas líneas. Debemos de tener en cuenta que lo principal en estos casos es realizar un balance riesgo beneficio de la extracción del órgano.

Causa de defunción. La defunción del sujeto debe de ser por alguna causa que preserve la integridad y funcionalidad de los pulmones. No podrán ser donantes las personas fallecidas por los siguientes motivos: Neoplasias pulmonares, intoxicación por humo, envenenamiento, patología respiratoria avanzada...

Edad del donante. Es uno de los temas que más controversia ha generado a la hora de establecer un límite superior de edad. A día de hoy se acepta la cifra de 55 años como edad máxima pese a que se hayan realizado TP con injertos de personas con edades superiores.

Estabilidad hemodinámica. Los órganos, en este caso, los pulmones, deben de mantenerse con una perfusión adecuada hasta la extracción, ya que de lo contrario pueden estar sometidos a condiciones de hipoxemia continuada que puede llegar a afectar la viabilidad.

Radiografía de tórax. Pese a que no sea la técnica más adecuada para detectar anomalías en el parénquima pulmonar, los protocolos exigen una radiografía anteroposterior sin signos patológicos para evitar que se haya pasado por alto un edema pulmonar, una aspiración, una contusión... Una cirugía cardiopulmonar previa se considera una contraindicación.

Infección. Siempre ha sido considerada una contraindicación absoluta. Debemos de tener en cuenta que aquellos pacientes con ventilación mecánica tienen un mayor riesgo de colonización del aparato respiratorio y que los donantes en muerte cerebral tienen mayor riesgo de broncoaspiración. Por lo tanto, no existe una temporalidad que limite al donante estar conectado a ventilación mecánica, pero siempre se va a pretender que sea el menor tiempo posible.

Consumo de tabaco. Se ha establecido arbitrariamente la cifra de menos de 20 cajetillas al año.

Gasometría arterial. Una $PaO_2/FiO_2 > 350$ se establece como criterio estándar/tradicional para asegurar una oxigenación adecuada a los órganos, pudiendo ser la cifra > 300 .

Tiempo de isquemia. Se recomienda que permanezca que sea inferior a 6 horas pese a que no haya ninguna evidencia. Cuanto menor sea el tiempo mejor.

4.2.2 Obtención de conformidad

Hoy en día, tras detectar algún donante potencial en los hospitales, el médico responsable se pone en contacto con el equipo extractor que serán ellos los que se encarguen de la gestión. Una vez el médico responsable comunique el fallecimiento a los familiares, el equipo extractor acude a hablar con la familia para presentarles la oportunidad de convertirse en donante y la decisión de los familiares será respetada pese a que la ley no lo indique de esta manera.

Según la ley 30/1979 y Real Decreto de 426/1980 sobre la obtención y utilización clínica de órganos humanos establece en su artículo 9 que toda persona fallecida en el territorio español será donante potencial a menos que *“haya dejado constancia expresa de su oposición a que después de su muerte se realice la obtención de órganos. Dicha oposición, así como su conformidad si la desea expresar, podrá referirse a todo tipo de órganos o solamente a alguno de ellos y será respetada.”*

En caso de que la familia acepte la donación, se les informa de los pasos que habrán de darse a continuación.

4.2.3 Emparejamiento donante-receptor

Una vez que exista la posibilidad de extraer un órgano de un donante, el equipo trasplantador se pone en contacto con el candidato de la lista de espera, para que este acuda a su centro hospitalario a comenzar con la preparación pre-quirúrgica. Para que el emparejamiento se lleve adelante de forma adecuada se tienen en cuenta los siguientes aspectos¹³:

Medidas corporales. +/- 20 % en peso y superficie.

Compatibilidad de grupo sanguíneo ABO. No se requiere compatibilidad Rh. Respecto a la compatibilidad ABO lo ideal es encontrar que sean idénticos, pero con ser compatibles es suficiente.

Tamaño del injerto. El tamaño del aloinjerto se comprueba con las dimensiones torácicas a partir de una radiografía posteroanterior de tórax o con la medición de los volúmenes pulmonares. La capacidad pulmonar pronosticada debe ser similar al valor predicho del receptor, pero estas diferencias pueden ser disminuidas en caso de que sea grande para el receptor. En tal caso, se realizaría la reducción del tamaño por una plicatura o una lobectomía. Circunferencia torácica equivalente (+/- 10 cm.), a nivel mamilar y a nivel de apófisis xifoides. Diámetros torácicos compatibles (+/- 10 %) midiendo la transversal a nivel de la cúpula diafragmática, y la longitudinal desde el vértice pulmonar a la cúpula diafragmática. Capacidad pulmonar teórica compatible.^{14,15}

Pruebas cruzadas. Linfocitos negativos (realizada tras el trasplante).

4.2.4 Tipos de donantes

La escasez de órganos de donantes ha sido uno de los mayores determinantes en el TP. La mayoría de órganos sólidos se obtienen de donantes en muerte cerebral con latido cardiaco, pero con el avance de los nuevos sistemas se ha visto incrementado el número de donantes en asistolia. Los donantes en muerte cerebral se acompañan de importantes cambios fisiológicos, por ello las medidas de mantenimiento son muy importantes para mantener una correcta homeostasis y retrasar el deterioro de los órganos.

La ONT² recoge un aumento considerable de donantes en asistolia que son mantenidos con técnicas de soporte. Dado el descenso de la donación por muerte encefálica, en los últimos dos años, el cambio ha sido muy grande y la tendencia apunta a que este tipo de donante pueda convertirse en el prototipo estándar en un futuro cercano. En el año 2002 se realizó el primer trasplante con un donante en asistolia. Entre los años 2003 y 2014 el rango ha variado entre 2 y 11 donantes. En el año 2015 la cifra aumenta hasta los 13 donantes estableciéndose un nuevo máximo en la historia de España. En el año 2016, siendo ésta la última fecha recogida por la ONT, fueron 33 los donantes en asistolia, estableciendo un nuevo máximo en la historia y aumentando en un 240% los donantes del año anterior.

Según los datos aportados por la ONT², la edad del donante en España sigue un ligero aumento con el paso de los años, alcanzando la cifra de 52,1 años de media en el año 2016, siendo esta la más alta de los últimos 15 años.

La causa del fallecimiento también, ha ido variando a lo largo de los años. La principal causa de fallecimiento de los donantes en 2016 fue a causa de un accidente cerebro vascular (ACV). En este año, 198 donantes, es decir, el 65% del total, frente a los 63 donantes, el 47% del año 2001. De la forma contraria, en el año 2016, el 7% de los donantes fallecieron a causa de un traumatismo craneoencefálico (TCE) por accidente de tráfico, 20 en cifras absolutas, frente al 36% del año 2001, 47 en cifras absolutas. Podemos concluir, que el número de donantes a causa de una TCE por accidente de tráfico ha disminuido y la selección de donantes se ha orientado hacia las personas fallecidas por un ACV².

4.2.5 Evolución de número de donantes

En la Tabla 1, se puede observar la evolución del número de donantes en España durante los últimos 5 años. Como podemos observar todas las columnas presentan una tendencia al alza con el paso de los años, estableciéndose anualmente un nuevo máximo histórico, tanto en el número de donantes como en el número de TP realizados.

Tabla 1. Evolución del número de donantes, pulmones ofertados, extracciones realizadas, y pulmones utilizados para el trasplante. (Tomado de ONT²)

	Donantes	Ofertados	Extracciones	Utilizados	% Utilizados
2017	2183	548	415	326	78,5 %
2016	2019	427	340	268	78,8 %
2015	1851	451	341	253	74,2 %
2014	1682	405	297	221	74,4 %
2014	1655	411	317	237	74,7 %

Según los datos obtenidos de la comisión de Trasplantes del Consejo de Europa ('Newsletter Transplant 2017')¹⁶, en este último año 2017, se ha registrado un nuevo máximo histórico de donantes por millón de habitantes (p.m.p) en España, situándose la cifra en 47 p.m.p.

Cuando comparamos a España con el resto de Europa, vemos como la tasa de donación en Europa también registra un ligero aumento, situándose actualmente en la cifra de 22,3 p.m.p. por parte de los 28 países que componen la Comunidad Europea, situándose muy lejos de la cifra de los 47 p.m.p.

Portugal, Croacia, Bélgica y Malta se sitúan en cifras entre 30 y 35 p.m.p. siendo los 4 países que siguen por orden la lista encabezada por España.

Los datos de donación registrados por los países de fuera de la unión europea, varían considerablemente. Estados Unidos registra una tasa de donación de 31,7 p.m.p. frente a los 4 p.m.p. registrados por Rusia. Australia se sitúa en una tasa de 20,8 p.m.p., Canadá 21,9 p.m.p., Uruguay 18,9 p.m.p., Brasil 16,3 p.m.p. y Argentina 13,4 p.m.p., siendo estos tres últimos los países con mayor tasa de Latinoamérica¹⁶.

4.2.5.1 Negativas familiares

Es posible que la alta tasa de donación registrada en nuestro país, además de por una concienciación elevada por parte de la sociedad, se deba al buen desarrollo por parte de los equipos encargados del trasplante en cada hospital.

En el año 2017 se ha registrado el record histórico mínimo de negativas familiares en España, con una cifra de 12,9%. Desde el año 2003, la cifra siempre se ha mantenido por debajo del 20% de negativas familiares, pero nunca en la historia se había superado la barrera del 13%².

La suma de la reducción del número de negativas familiares a la vez que el aumento del número de donantes, hace que España se situó a la cabeza de la lista de los países con más intervenciones de trasplante a nivel mundial.

4.2.6 Evolución por tipo de donante

Según los datos de la ONT el número de donantes ha ido en aumento durante los últimos años siguiendo una tendencia ascendente. En el año 2016 se realizaron 307 TP, de los cuales 109 fueron unipulmonares y 198 bipulmonares, lo que suma un total de 505 pulmones injertados. Durante el año 2016 hubo 2019 donantes de órganos de los cuales, 427 fueron donantes ofertados. Se realizó la extracción en 340 de ellos (38 asistolas) y finalmente 268 fueron implantados. (El TP bipulmonar se cuenta en bloque).

España recibió en el año 2016, 11 ofertas de donación de pulmón de otros países, ya que la ONT está vinculada a otras organizaciones estatales para que el intercambio de órganos se realice de la manera más eficiente posible entre todos ellos. De los cuales, se extrajeron 5 de ellos y fueron implantados los 5. En cifras absolutas en el año 2016, el 24,9% de los pulmones extraídos fue descartado, por lo que se implantaron el 75,1% de ellos. En el 2017 el 78,6% fueron implantados, 2 de ellos provenientes de Portugal.

En el año 2017 las cifras aumentaron, se realizaron 363 TP de los cuales 505 pulmones fueron injertados. Durante el año 2017 hubo 2183 donantes de órganos de los cuales, 548 fueron donantes ofertados y se realizó la extracción de 326 de ellos. Debemos de tener en cuenta que de cada donante se extraen dos pulmones y por

lo tanto dos candidatos diferentes pueden ser beneficiados de este tratamiento, como ya he remarcado varias veces a lo largo de este trabajo.

4.3 INDICACIONES

En este apartado consideramos en primer lugar la patología que indica el trasplante, para ocuparnos en segundo lugar de las características del paciente que le hacen idóneo para esta cirugía.

4.3.1 Patologías susceptibles de trasplante pulmonar

Según el último informe publicado por el ISHLT de 2018, el 83,5% de todos los trasplantes pulmonares realizados desde junio de 1995 hasta junio de 2017, es decir, en los últimos 22 años, están concentrados en 6 patologías, ya sea para realización de trasplante unipulmonar o bipulmonar. Estas enfermedades por orden de intervenciones quirúrgicas son las siguientes, según el registro de la ISHLT, que se resume en la Figura 3: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC, COPD siglas en inglés), Fibrosis pulmonar idiopática (FPI, IIP siglas en inglés), Fibrosis quística (FQ, CF siglas en inglés), Enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID, ILD siglas en inglés), Déficit de alfa-1 antitripsina (DA1AT, A1ATD siglas en inglés) e Hipertensión pulmonar idiopática (HTPI, IPAH siglas en inglés).

Diagnosis	SLT (N=19,112)	BLT (N=39,813)	TOTAL (N=58,925)
COPD	7,525 (39.4%)	10,505 (26.4%)	18,030 (30.6%)
IIP	7,100 (37.1%)	8,064 (20.3%)	15,164 (25.7%)
CF	225 (1.2%)	8,871 (22.3%)	9,096 (15.4%)
ILD-not IIP	1,067 (5.6%)	2,209 (5.5%)	3,276 (5.6%)
A1ATD	806 (4.2%)	2,056 (5.2%)	2,862 (4.9%)
Retransplant	966 (5.1%)	1,410 (3.5%)	2,376 (4.0%)
IPAH	93 (0.5%)	1,609 (4.0%)	1,702 (2.9%)
Non CF-bronchiectasis	73 (0.4%)	1,526 (3.8%)	1,599 (2.7%)
Sarcoidosis	328 (1.7%)	1,126 (2.8%)	1,454 (2.5%)
PH-not IPAH	136 (0.7%)	767 (1.9%)	903 (1.5%)
LAM/tuberous sclerosis	155 (0.8%)	400 (1.0%)	555 (0.9%)
OB	76 (0.4%)	431 (1.1%)	507 (0.9%)
CTD	154 (0.8%)	349 (0.9%)	503 (0.9%)
Cancer	7 (0.0%)	30 (0.1%)	37 (0.1%)
Other	401 (2.1%)	460 (1.2%)	861 (1.5%)

Figura 5. Distribución de trasplantes en función de la patología previa, en adultos, entre 1995 y 2017. (Tomado de ISHLT¹)

Debemos de tener en cuenta que a la vez que el número de TP aumenta, también aumenta el número de retrasplantes realizados como podemos observar en la Figura 5.

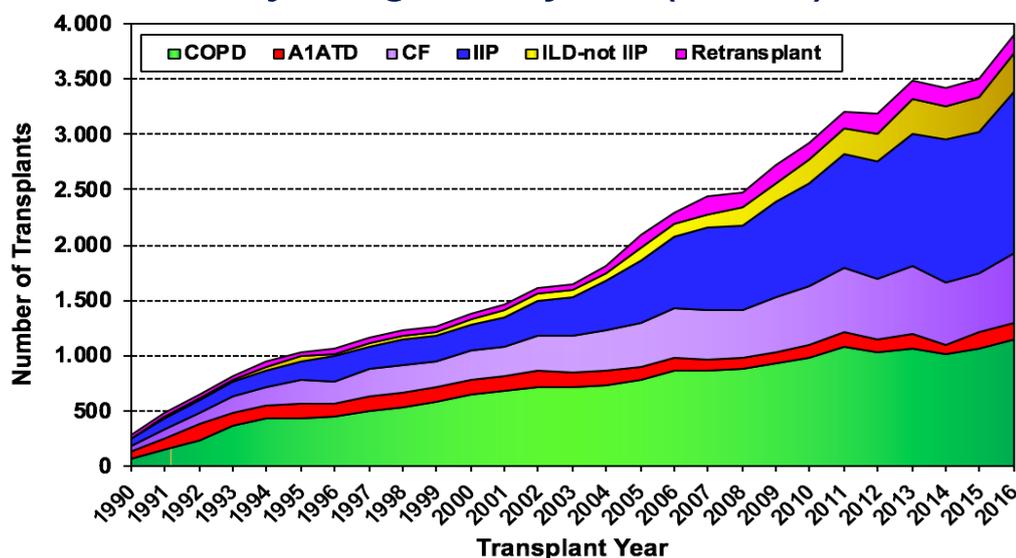


Figura 6. Tipos de trasplante en función de la técnica quirúrgica (Tomado de ISHLT¹)

La ONT tiene recogidos los datos desde el 1 de enero de 2001 hasta el 31 de diciembre de 2016; es decir, los datos de los últimos 16 años. La clasificación de la ONT varía ligeramente respecto a la de la ISHLT ya que agrupa en lo que denomina EPID, la FPI, la sarcoidosis, linfangioleiomiomatosis y otras enfermedades. Por lo tanto, a la hora de realizar una comparación entre los datos de la ONT y los de la ISHLT, si desgranamos los datos para poder hacer una comparación a iguales, podemos observar estadísticas similares. La ONT recoge un 38,4% de los trasplantes por EPID mientras que la ISHLT suma un 35,3% (IIP + ILD-not IIP + Sarcoidosis + Linfangioleiomiomatosis + histiocitosis), el EPOC + DA1AT que recoge la ONT suma un 36,4% frente al EPOC + DA1AT que suma un 35,5% en los datos de la ISHLT. La ONT recoge unos porcentajes de 11,5% para la FQ frente al 15,4% de la ISHLT. A la vista de estos datos, podemos decir que el porcentaje relativo de trasplantes realizados en España frente a la recogida de datos internacional mantiene unos valores muy aproximados.

4.3.2 Características de los pacientes susceptibles de trasplante

La sociedad española de neumología y cirugía torácica (SEPAR), en su decimoquinto manual, denominado “evolución clínica y procedimientos de remisión del paciente candidato a trasplante pulmonar”¹⁷, establece los criterios de inclusión en la lista de espera para trasplante pulmonar en función de la patología presentada por el paciente. Establece unos criterios generales para ser candidato con las siguientes características: Ser menor de 65 años, tener una insuficiencia respiratoria parcial o global, FVC, FEV1: <30% (excepto HP, hemoptisis o neumotórax refractarios, TEP), hospitalizaciones repetidas con riesgo vital, ingresos repetidos en UCI, deterioro clínico evolutivo: Infecciones repetidas, pérdida de peso, que la enfermedad pulmonar sea avanzada (Clase funcional III/IV de la New York Heart Association (NYHA)) y que la esperanza de vida sea menor a 2 años.

Como criterios menores se consideran los siguientes: Ausencia de mejoría tras un tratamiento médico correcto, gran limitación física, capaz de realizar una rehabilitación y deambulación, tener un buen estado de nutricional (índice de masa corporal, IMC >17 <30 Kg/m²) y ausencia de otra enfermedad (valorar trasplante combinado).¹⁶

Según el documento de consenso para la selección de los candidatos a trasplante de pulmón elaborado por la ISHLT, tras su primera edición en 1998 y su actualización de 2006, realiza una nueva actualización en el año 2014 donde resume de la siguiente manera las indicaciones generales para los candidatos: “*Riesgo alto (> 50%) de muerte por enfermedad pulmonar en un plazo de 2 años si no se realiza el trasplante de pulmón, probabilidad alta (> 80%) de supervivencia de como mínimo 90 días tras el trasplante de pulmón, probabilidad alta (> 80%) de supervivencia a 5 años después del trasplante desde la perspectiva médica general en el caso de que haya una función adecuada del injerto.*”¹⁸

El número de trasplantes anuales ha ido en aumento año tras año lo que puede explicarse por varios motivos como los que cito a continuación: 1) Los criterios de indicación de TP han variado haciendo que aquellos pacientes que antes no eran candidatos ahora lo sean 2) La mejora de la pericia por parte de los centros ha hecho que los centros trasplantadores aumenten su agenda realizando más TP 3) Las técnicas anestésicas y de mantenimiento del injerto han hecho que el éxito de la

cirugía aumente y 4) El aumento en el número de donantes ha favorecido el número de TP.

4.3.3 Contraindicaciones

En el 15º manual de la SEPAR¹⁷ comentado anteriormente, recoge las siguientes contraindicaciones absolutas: *“Adicciones activas en los últimos 6 meses (tabaco, alcohol, drogas), malignidad en los últimos 2 años, con excepción de carcinoma escamoso de piel y basocelular. (En general aconsejable 5 años libres de enfermedad.), enfermedad neuromuscular progresiva/osteoporosis grave, deformidades torácicas significativas, daño irreversible de algún órgano vital (cerebro, riñón, hígado, corazón), Enfermedad coronaria no revascularizable o asociada con disfunción del ventrículo izquierdo, hepatitis activa crónica Tipo B o C (VHB, VHC) o infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), patología psiquiátrica grave asociada con incapacidad para cooperar o cumplir con el tratamiento o no adherencia terapéutica documentada y ventilación mecánica invasiva prolongada.”*

Las contraindicaciones recogidas intentan asegurar que aquel paciente que sea candidato a trasplante de pulmón no tenga limitaciones estructurales, infecciosas, psiquiátricas ni que su injerto pueda verse comprometido por el fallo de otros órganos o por alguna neoplasia en desarrollo. Se podría resumir, en que el paciente candidato ideal, sería aquella persona con una mala función respiratoria asociado a un mal pronóstico sin ninguna otra patología.

Respecto a las contraindicaciones relativas, el manual no recoge ninguna de ellas, pero si comenta que cada equipo trasplantador en base a sus criterios y experiencia podrá decidir en qué hacer en cada caso. La SEPAR elaboro en el año 2008 un artículo denominado “Normativa para la selección de pacientes candidatos a trasplante pulmonar”¹⁹ donde aquí sí, se recogen unas contraindicaciones relativas, para que puedan servir de guía a todos los equipos que son estos los que tendrán la última palabra tras estudiar los casos individualmente: “Edad mayor de 65 años para el trasplante unipulmonar, mayor de 60 años para el bipulmonar, estado clínico en el momento de su notificación o remisión: inestabilidad hemodinámica y ventilación mecánica invasiva. La ventilación mecánica no invasiva domiciliaria no se considera contraindicación al TP, deterioro físico excesivo que impida la realización de rehabilitación ambulatoria o atrofia muscular grave que haga prever el fracaso de la extubación tras el TP, colonización por bacterias, hongos o micobacterias multirresistentes o panresistentes, obesidad definida como un índice de masa

corporal superior 30kg/m², otros problemas médicos como la diabetes mellitus, la hipertensión arterial, el ulcus péptico, el reflujo gastroesofágico o la osteoporosis sintomática deben ser adecuadamente tratados antes del TP.”

Debemos de tener en cuenta que la guía internacional recoge bastantes más criterios que los mencionados del artículo anterior como contraindicaciones relativas, haciendo referencia a todos los casos relativos de conflicto que se han presentado. De igual manera, el manual de la SEPAR no lo hace pero si el documento de consenso citado anteriormente, recoge las consideraciones quirúrgicas especiales que se citan a continuación: *“La cirugía previa no es una contraindicación para el trasplante de pulmón, la pleurodesis es la situación más preocupante, pero no constituye una contraindicación, el neumotórax en un paciente que pueda llegar a ser en el futuro el receptor de un trasplante debe recibir un tratamiento óptimo inmediato, es improbable que el tipo de intervención elegido afecte a su futura aceptación como candidato a trasplante, cabe prever una frecuencia superior de hemorragia, reexploración y disfunción renal en los pacientes con antecedentes de intervenciones quirúrgicas torácicas. Estos trastornos pueden ser agravados por los tiempos de bypass cardiopulmonar más prolongados, en pacientes que, por lo demás, han sido adecuadamente seleccionados, los resultados a medio y largo plazo no se ven afectados por los antecedentes de intervenciones quirúrgicas torácicas previas, en cambio, los pacientes de mayor edad (> 65 años) con otras comorbilidades tienen peores resultados, y durante el proceso de selección debe tenerse en cuenta si hay antecedentes de intervenciones intra pleurales previas.”*

Además de los criterios generales, contraindicaciones absolutas y relativas y las consideraciones quirúrgicas especiales, cada patología tiene sus propias indicaciones clínicas. Por ello en las siguientes líneas, se describirán las 4 patologías más frecuentes de indicación de TP, así como sus indicaciones clínicas. Debemos recordar que el tratamiento del TP se realiza con el objetivo de aumentar la supervivencia y mejorar la calidad de vida, por lo tanto, la inclusión de los pacientes en la lista de espera debe de realizarse en el momento oportuno. La “remisión” del paciente significa que el sujeto es puesto en contacto con la unidad de trasplante y son ellos los que valorarán la situación clínica del mismo y de acuerdo con él le añadirán o no a la “lista de espera” mientras se realizan las pruebas pertinentes en cada caso. El momento ideal para la realización del TP debe ser en el momento oportuno, ni muy tarde ni muy pronto, ya que la supervivencia como veremos más adelante es limitada.

4.3.4 Indicaciones por patologías

En este subapartado vamos a analizar de manera pormenorizada los datos referidos a cada una de las principales patologías susceptibles de trasplante.

4.3.4.1 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

La EPOC es una enfermedad donde la vía aérea se ve comprometida por un patrón obstructivo lo que provoca al paciente una sensación de disnea continua. Existen dos tipos: Bronquitis crónica (Implica tos prolongada con moco) y tipo enfisema (implica daño a los pulmones con el tiempo). La mayoría de las personas presentan un patrón mixto.

Variable	0	1	2	3
(B) BMI	>21	≤21		
(O) FEV1%	≥65	50-65	35-49	≤35
(D) MRC	0-1	2	3	4
(E) 6MWD (m)	>350	250-349	150-249	≤149

BMI: índice de masa corporal; FEV1: volumen máximo espirado en el primer segundo de una espiración forzada; MRC: escala del grado de disnea del Medical Research Council; 6MWT: prueba de la marcha de los 6 minutos.

Figura 7. Índice de BODE (Tomado del 15º Manual de la SEPAR¹⁷)

Los criterios de derivación e inclusión se basan en la escala de BODE. La escala de BODE es un índice valoración de 0 a 11 que recoge 4 parámetros, como son: El índice de masa corporal (BMI), test de 6 minutos marcha (6MWD), volumen máximo espirado en el primer segundo de una espiración forzada (FEV1%) y una escala del grado de disnea de la Medical Research Council (MRC) donde se objetiva el grado de disnea en una escala de 0 a 4 (0= No le cuesta respirar, 1= Sensación de falta de aire al subir cuestas, 2= Anda más despacio que las personas de su edad por falta de aire, 3= Para a respirar tras andar 100m en llano, 4= La falta de aire no le permite salir de casa ni vestirse).

Una puntuación BODE por encima de 5 puntos, es criterio de derivación, una puntuación por encima del 7 sin embargo es criterio de inclusión. La exacerbación hipercápnica, la hipertensión pulmonar, el tener un enfisema homogéneo, una disminución del FEV1<20% y DLCO<20% son también criterios de inclusión en lista de espera.

La mayoría de los pacientes con EPOC, son controlados con broncodilatadores de acción corta, corticoides y antibióticos para las exacerbaciones y en pocos casos es necesaria la oxigenoterapia.

4.3.4.2 Fibrosis pulmonar idiopática (FPI)

La fibrosis pulmonar idiopática o también llamada Neumonitis intersticial usual (NIU) es la segunda indicación más frecuente de TP con un pronóstico de supervivencia inferior a 2 años desde el momento del diagnóstico y por ello es la enfermedad que presenta más mortalidad en la lista de espera.

El principal criterio de derivación es el diagnóstico histológico o radiológico, actualmente la imagen de la tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR) es el Gold estándar para establecer un diagnóstico radiológico, encontrando un patrón en vidrio deslustrado o en panal de abeja clásico.

Los pacientes que presentan esta enfermedad presentan una fibrosis progresiva en el intersticio pulmonar provocando una restricción del movimiento de los pulmones, de esta manera, y de forma rápidamente progresiva los pacientes refieren disnea que se va agravando con el paso del tiempo.

Los tratamientos que se emplean a día de hoy son tratamiento farmacológico antifibrótico; evitar las causas agravantes de la enfermedad (por ejemplo, el tabaquismo); tratar los síntomas, especialmente tos y disnea; tener en cuenta la posibilidad de trasplante pulmonar y ofrecer terapia paliativa al final de la enfermedad. Nintedanib y Pirfenidona han demostrado una reducción del 50% en la Capacidad vital forzada aumentando la supervivencia.

Respecto a los criterios de inclusión que se incluyen en el manual de la SEPAR encontramos los siguientes criterios clínicos: DLCO <39%, descenso >10% FVC en 6 meses y SaO₂ <88% en el test de 6 minutos marcha.

4.3.4.3 Fibrosis quística (FQ)

La fibrosis quística es una enfermedad autosómica recesiva que está causada por la mutación en un gen que codifica una proteína reguladora de la conductancia transmembrana: cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) localizado en el cromosoma 7. La CFTR es una proteína de transporte de la

membrana de las células epiteliales que al verse afectada el transporte de cloruro se limita. Estas células están ubicadas principalmente en el apartado respiratorio, trasto gastrointestinal, glándulas sudoríparas, hígado y páncreas, de tal manera que estos van a ser los principales órganos afectados.

La afectación principal es la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia pancreática exocrina, elevación de cloro en sudor e infertilidad en varones por azoospermia obstructiva.

Los criterios de derivación son los siguientes: FEV1 <30% o deterioro progresivo, exacerbaciones frecuentes, ingreso en UCI, neumotórax refractario o recurrente y hemoptisis recurrente no controlada. Los criterios de inclusión en la lista de espera se cumplen cuando los pacientes agravan su situación basal, aumentando la tensión pulmonar, produciendo una insuficiencia respiratoria o cuando se producen situaciones de hipercapnia.

4.3.4.4 Hipertensión pulmonar idiopática (HTPI)

La hipertensión pulmonar se caracteriza por un aumento de la presión arterial media de reposo de >25mmHg en la arteria pulmonar calculada mediante cateterismo derecho.

El tratamiento farmacológico está orientado a la disminución de los valores de tensión arterial a través de diversos mecanismos tales como: Bloqueadores de los canales de calcio, Antagonistas del receptor de la endotelina, Inhibidores de la fosfodiesterasa-5, estimuladores de la guanilato ciclasa, Análogos de prostaciclina y agonistas del receptor IP. El algoritmo empleado para el tratamiento una vez se confirma la no vasorreactividad es comenzar con monoterapia o con una combinación inicial en caso de ser paciente de alto riesgo. Si estas medidas no funcionan, se inicia una terapia combinada secuencial doble o triple y si el paciente es refractario al tratamiento se considera el TP.

La escala de valoración de la clase funcional de la NYHA establece 4 escalones. Clase funcional 1: el paciente esta asintomático con sus actividades de la vida diaria (AVD); clase funcional 2: el paciente presenta síntomas con las AVD; clase

funcional 3: Síntomas con actividades inferiores a las ordinarias y la clase funcional 4: síntomas al menor esfuerzo o en reposo.

Los criterios de remisión son una clase funcional III/IV de la NYHA o que la enfermedad tenga un curso rápidamente progresivo. Pese a que el tratamiento con prostaciclina logre controlar a gran parte de los afectados existen muchos pacientes refractarios al tratamiento. Los criterios de inclusión en la lista de espera son los siguientes: Clase funcional III/IV con tratamiento, distancia recorrida <350 metros en el test de 6 minutos marcha, fracaso del epoprosterenol IV, índice cardíaco <2 L/min/m² y/o PAD >15 mmHg, presión media de arteria pulmonar >55 mm Hg, ausencia de insuficiencia cardíaca congestiva (derrame pleural, ascitis e Hiperbilirrubinemia <2 mg/dl).

4.3.4.5 Enfermedades intersticiales no FPI

Las enfermedades intersticiales agrupan a un gran número de patologías que comparten la fisiopatología en el tracto respiratorio. Las enfermedades que afectan al intersticio son la sarcoidosis, la linfangioleiomiomatosis, histiocitosis de Langerhans etc. Estas patologías se pueden ir desarrollando hasta provocar una disnea importante en el paciente y que se acuda al TP como última opción.

4.3.5 Valoración del candidato

Los candidatos una vez son remitidos al especialista, deberán de pasar unos controles para asegurar el cumplimiento de los criterios generales, así como para detectar cualquier patología o deficiencia que se pudiera detectar. Además, serán necesarios más datos tales como: Grupo sanguíneo, hemograma, bioquímica completa, proteinograma e inmunoglobulinas, estudio de coagulación, hormonas tiroides y paratiroideas, marcadores tumorales (CEA, PSA), serologías, aclaramiento de creatinina de 24h, sedimento de orina, tinción y cultivo del esputo, electrocardiograma, radiografía posteroanterior y lateral de tórax, TACAR, ecografía abdominal y pruebas funcionales respiratorias (Gasometría, difusión de gases, volúmenes y espirometría)

Además también se realizan las siguientes pruebas: En los casos en los que se sospeche alguna patología de base se solicitan auto anticuerpos, factor reumatoide,

carga viral en caso de antigenemia para virus de la hepatitis B y C, mamografía a las mujeres mayores de 45 años, cateterismo cardiaco izquierdo y coronariografía (si existen síntomas sugestivos de enfermedad coronaria y factores de riesgo asociados: consumo de tabaco, mayores de 45 años o 1 factor de riesgo coronario) y realizar una biopsia hepática si se tiene sospecha de afectación con datos analíticos o de imagen.

4.4 COMPLICACIONES

El TP al igual los demás trasplantes no está exento de complicaciones. La dehiscencia de la anastomosis bronquial, las infecciones, el derrame pleural, la lesión de los nervios que discurren por el mediastino etc. son varias de las complicaciones que se pueden presentar tras la intervención quirúrgica o durante la realización de la misma. Además, como ocurre con todos los injertos que se realizan en seres humanos, tenemos como principal protagonista el rechazo, del material implantado. Este rechazo se clasifica en función del momento de la afectación en: rechazo hiperagudo, rechazo agudo y rechazo crónico/bronquiolitis obliterante.

Este apartado de nuestro estudio ha tenido que hacer frente a un contratiempo inesperado: la ISHLT sólo presenta sus datos que tiene recogidos en sus registros con tres tipos de morbilidades. Por este motivo, para la exposición que sigue nos hemos apoyado fundamentalmente en los datos aportados por la ONT². Después de describir en detalle cada una de las morbilidades incluimos un epígrafe que presenta los datos aportados por la ISHLT, ya que –a pesar de la limitación ya reseñada– resultan de indudable interés.

4.4.1 Complicaciones de la vía aérea

Aunque no son las más frecuentes, y a comienzos de los TP sí fuera la mayor complicación por la técnica utilizada que se ha explicado anteriormente en el apartado de técnicas quirúrgicas, la dehiscencia de la anastomosis bronquial, la estenosis, y la broncomalacia siguen siendo una complicación a día de hoy.

Los síntomas se presentan como tos, disnea y sibilancias. En la radiografía de tórax aparecerán infiltrados alveolares y un patrón espirométrico de obstrucción al flujo de aire.

La estenosis podrá ser tratada con láser eliminando tejido de granulación, o mediante la dilatación, de no conseguir resultado se puede llegar a colocar una endoprotesis. La broncomalacia en cambio casi siempre requiere un stent.

A día de hoy la prevalencia de la complicación de la vía aérea no se encuentra entre las más destacadas en el TP.²⁰

4.4.2 Lesión del nervio frénico

La lesión del nervio frénico provocara una disfunción del diafragma que alarga el tiempo de recuperación de los pacientes tras la intervención quirúrgica. A menos que el nervio sea seccionado, no se tienen secuelas graves a largo plazo por este motivo.
²⁰

4.4.3 Derrame pleural

Ya que la región se ve agredida por la cirugía, los componentes inflamatorios hacen que exista un aumento de la permeabilidad celular de la región y sumado a la alteración linfática de la zona, se puede producir un derrame de tipo exudativo. Pese a ello tampoco es una complicación con una alta incidencia. En la primera semana esta producción va disminuyendo paulatinamente.²⁰

4.4.4 Embolia pulmonar

Tanto la trombosis venosa profunda como la embolia pulmonar pueden ser dos complicaciones agudas tras la intervención quirúrgica. Tenemos que tener en cuenta que la estancia hospitalaria es prolongada en el postoperatorio y que los catéteres venosos centrales parece que tienen relación con la incidencia de la TVP. Respecto a la embolia pulmonar, al igual que en otras cirugías mayores se debe realizar la profilaxis para un tromboembolismo, además de ello, hay que tener en cuenta que la reserva pulmonar es muy pequeña por lo que las consecuencias podrían ser importantes.²⁰

4.4.5 Infecciones

Las infecciones son una de las complicaciones más frecuentes en el TP al igual que en el trasplante de todos los órganos sólidos. Dentro de las infecciones víricas tenemos el citomegalovirus (CMV) como principal protagonista, siempre muy relacionado con los pacientes inmunocomprometidos. La infección por CMV puede

contraerse de diferentes maneras: mediante la transmisión del órgano donante, transfusiones sanguíneas, mediante el contacto cercano, inoculación directa o fluidos corporales infectados. Debemos de diferenciar entre infección por CMV y enfermedad ya que existen muchos portadores asintomáticos. El tratamiento de elección es el ganciclovir, aunque puede resolverse sin tratamiento, pero los portadores sintomáticos con tratados para evitar el desarrollo de la enfermedad. El CMV es la infección por virus más prevalente en el TP. Según los datos de la ONT, cada año más del 75% de media de los donantes son CMV+ (Fumadores, Rx patológica)

Otros virus, aunque con una menor prevalencia también pueden aparecer como complicación tras el TP como es el caso del herpes simple que puede ser tratado con aciclovir o foscarnet. Para el virus de Influenza A, el tratamiento consiste en amantidina y rimantidina. La vacunación anual contra la influenza es recomendable todos los años después de someterse a un TP.

Respecto a las infecciones bacterianas, el tratamiento de inicio debiera realizarse con antibioterapia empírica con fármacos de amplio espectro para gran positivos y negativos que incluyan la *Pseudomonas aeruginosa*. En aquellos casos, en los que es donante podría haber realizado una aspiración, la cobertura para gérmenes anaerobios sería recomendable. Las infecciones bacterianas según recoge la ONT son la primera causa de muerte entre el día cero y el primer año postTP, provocando una tasa de defunción del 14,8% en el primer mes y del 23,1% entre el primer mes y el primer año.

Las colonizaciones por hongos también son comunes tras el TP siendo *Aspergillus* y *Cándida* son los dos principales patógenos. La infección por *Cándida* puede tratarse con fluconazol o anfotericina B. *Aspergillus* se suele tratar con anfotericina B intravenosa pero los resultados no han sido los esperados. Por ello en la mayoría de centros se lleva a cabo una profilaxis con fluconazol para *Candida* e itraconazol para *Aspergillus*, pero también se usa anfotericina nebulizada.

Cryptococcus y *Pneumocystis carinii* tienen una prevalencia muy baja gracias a la profilaxis que se realiza con trimetoprim-sulfametoxazol, pentamidine inhalado o dapsona.²¹ A continuación, en la Figura 8, se presentan los datos extraídos de la

ONT, donde se pueden observar las complicaciones registradas a lo largo del tiempo tras el TP.

	0-30 días (N=358)	31 d – 1 año (N=411)	1-3 años (N=320)	3-5 años (N=179)	> 5 años (N=231)
Fallo primario del injerto	51 (14.2%)	6 (1.5%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Rechazo agudo del injerto	1 (0.3%)	5 (1.2%)	2 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)
Disfunción crónica del injerto	0 (0.0%)	12 (2.9%)	93 (29.1%)	75 (41.9%)	74 (32.0%)
Otros fallos del injerto	15 (4.2%)	16 (3.9%)	2 (0.6%)	3 (1.7%)	2 (0.9%)
Infección	78 (21.8%)	167 (40.7%)	80 (21.8%)	25 (14.1%)	27 (11.7%)
Infección por bacterias	53 (14.8%)	95 (23.1%)	40 (12.5%)	15 (8.4%)	16 (6.9%)
Infección mixta/no especificada	17 (4.7%)	29 (7.1%)	19 (5.9%)	6 (3.4%)	6 (2.6%)
Infección por CMV	0 (0.0%)	9 (2.2%)	4 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Infección por otros virus	2 (0.6%)	4 (1.0%)	4 (1.3%)	1 (0.6%)	3 (1.3%)
Infección por hongos	6 (1.7%)	30 (7.3%)	13 (4.1%)	3 (1.7%)	2 (0.9%)
Causas cardiovasculares	45 (12.6%)	13 (3.2%)	13 (4.1%)	3 (1.7%)	17 (7.4%)
Causas pulmonares	33 (9.2%)	46 (11.2%)	26 (8.1%)	11 (6.1%)	8 (3.5%)
Causas cerebrovasculares	15 (4.2%)	18 (4.4%)	3 (0.9%)	1 (0.6%)	7 (3.0%)
Hemorragias	43 (12.0%)	14 (3.4%)	1 (0.3%)	1 (0.6%)	8 (3.5%)
Enfermedades malignas	0 (0.0%)	18 (4.4%)	45 (14.1%)	26 (14.5%)	35 (15.2%)
Otros	77 (21.5%)	96 (23.4%)	54 (16.9%)	33 (18.4%)	52 (22.5%)

Figura 8. Complicaciones ocurridas en pacientes con TP, recogidas en 5 divisiones. De 0 a 30 días, de 31 días a un año, de 1 a 3 años, de 3 a 5 años y las ocurridas a partir de los 5 años. (Tomado de ONT²).

4.4.6 Rechazo hiperagudo y agudo

El rechazo hiperagudo está causado por anticuerpos preexistentes que se unen al endotelio vascular y causan una trombosis de los vasos. Este tipo de rechazo tiene lugar en las primeras horas tras la intervención quirúrgica. Este tipo de rechazos se evita con emparejamiento correcto de los grupos sanguíneos AB0 y la detección de aloanticuerpos previos a realizar el trasplante

Hablamos de rechazo agudo cuando el injerto es rechazado los primeros días después del trasplante, generalmente suele ocurrir hacia el quinto día. El síndrome se caracteriza por daño alveolar difuso, infiltrados pulmonares y oxigenación deficiente y consecuentemente la clínica del paciente será diferente en función del grado de afectación. Es una de las limitaciones de cara a una mejor supervivencia a medio y largo plazo y está muy relacionado con el rechazo crónico. Debemos de tener en cuenta que el rechazo y la infección del tracto respiratorio superior se pueden confundir clínicamente, ya que ambas cursan con tos, disnea, infiltrados pulmonares... debido a ello la biopsia de pulmón transbronquial es el Gold standard diagnóstico en la actualidad.

La fisiopatología de este síndrome viene dada por que las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad del injerto se convierten en el objetivo de los linfocitos T del receptor, lo que provoca una respuesta inmunológica desproporcionada. Los macrófagos alveolares reaccionan a la llamada provocando una respuesta fibrótica.²⁰

4.4.7 Rechazo crónico o bronquiolitis obliterante

El síndrome de rechazo crónico, o síndrome de bronquiolitis obliterante, tiene una prevalencia muy alta y está asociado a mal pronóstico de la enfermedad o, dicho de otra manera, está en relación directa con la supervivencia, ya que la obliteración provoca una limitación del flujo de aire. Tiene dos formas de presentación: Aguda, donde imita una infección respiratoria, o progresiva, donde existe una disminución paulatina de capacidad funcional. La radiografía de tórax suele ser anodina, pero a la auscultación se podrá oír un crujido inspiratorio en las bases. El diagnóstico definitivo se realiza por espirometría y broncoscopia.

Algunos estudios han relacionado los episodios de rechazo agudo con la bronquitis obliterante lo que apunta a que el mecanismo fisiopatológico de este síndrome puede estar relacionado con el rechazo del aloinjerto.

Por todo ello cobra vital importancia la estrategia utilizada con medicamentos inmunosupresores. Existen dos opciones para disminuir el rechazo que son la disminución de la inmunogeneicidad del injerto o al revés, disminuir la capacidad inmunogénica del receptor. Se pueden resumir en tres los protocolos generales de las diferentes fases: terapia de inducción, terapia de mantenimiento y tratamiento del rechazo. La terapia o protocolo de inducción es aquella que se realiza con fármacos inmunosupresores durante los primeros 10 días de la intervención. La terapia de mantenimiento es aquella que se inicia el día décimo y continúa de por vida. En general para el trasplante de órganos sólidos y en la actualidad en el TP se utilizan tres fármacos: La ciclosporina, la azatioprina y el micofenolato mofetilo que ha sustituido a la prednisona que se utilizaba años atrás. (La prednisona se utiliza a dosis baja o no se utiliza).

El tratamiento del rechazo está orientado hacia una mayor disminución del sistema inmunitario del receptor. El fármaco de elección es la metilprednisolona 15mg/kg/día por vía intravenosa durante tres días.²²

4.4.8 Neoplasias

Todos los pacientes con un TP tienen una mayor incidencia de algunos cánceres respecto a la población general debido a su estado de inmunodepresión continua con los fármacos de mantenimiento. Los cánceres más prevalentes en TP son por orden de frecuencia los siguientes: Cáncer de piel, linfoma, adenocarcinoma, vejiga, pulmón, mama, próstata, cérvix y colon. La incidencia de cánceres que son comunes en la población general (por ejemplo, pulmón, mama, próstata, colon) no ha aumentado en los receptores de trasplante. El linfoma ha constituido aproximadamente el 16% de los cánceres en los receptores de trasplantes, y casi el 95% de estos han sido linfomas no Hodgkin. En la Figura 9, podremos observar una imagen extraída del registro del ISHLT donde se pueden observar las frecuencias de cada neoplasia en función del tiempo post TP.

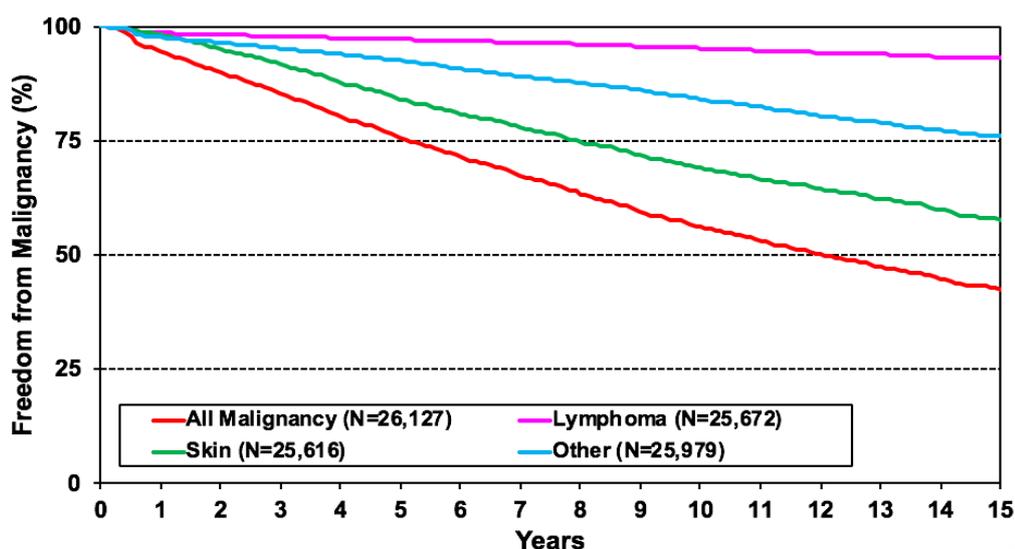


Figura 9. Porcentaje de pacientes que no presentan neoplasia maligna en función de los años post trasplante, entre 1994 y 2016. (Tomado de ISHLT¹).

En el registro realizado por la ISHLT se recoge un aumento de neoplasias malignas con el transcurso del tiempo. En el primer año postTP la prevalencia alcanza un 5,3%. En los primeros 5 años postTP la prevalencia alcanza un 19,6% siendo el cáncer de piel el tipo de cáncer más frecuente (67%). A los 10 años la prevalencia es de un 31,7%.¹

4.4.9 Otras complicaciones

Las siguientes complicaciones han sido reportadas en diversos artículos: obesidad, hipertensión, osteoporosis, insuficiencia renal leve a moderada, diabetes mellitus, anemia, gastroparesia, hipercolesterolemia, colecistitis y diverticulitis.²⁰

4.4.10 Datos del Registro de la ISHLT

Respecto a la morbilidad asociada al TP en adultos obtenemos los siguientes resultados del registro de la ISHLT con morbilidades como: la disfunción renal severa (DRS), la diabetes mellitus (DM) y la bronquiolitis obliterante (BO). En el primer año post trasplante analizando los datos entre los años 2004 a 2016, se puede observar una prevalencia del 4,8% en lo que se refiere a DRS, un 18,9% DM y el síndrome de BO alcanza cifras del 8,9%. En el periodo comprendido entre el primer y el quinto año, las cifras aumentan hasta 16,3% en el caso DRS, 34,4% en el caso de la DM y hasta un 41,1% en la BO. Los datos a partir del décimo año se disparan y hasta una cuarta parte de los trasplantados tiene una DRS y hasta el 65,8% desarrollan una BO. En la Figura 10 extraída del informe de la ISHLT, podemos observar la relación entre los años libres sin desarrollo de bronquiolitis obliterante (rechazo crónico del injerto) y los años postTP. Podemos observar como la cifra de 5 años coincide con que el 50% de los receptores han desarrollado una bronquiolitis obliterante.

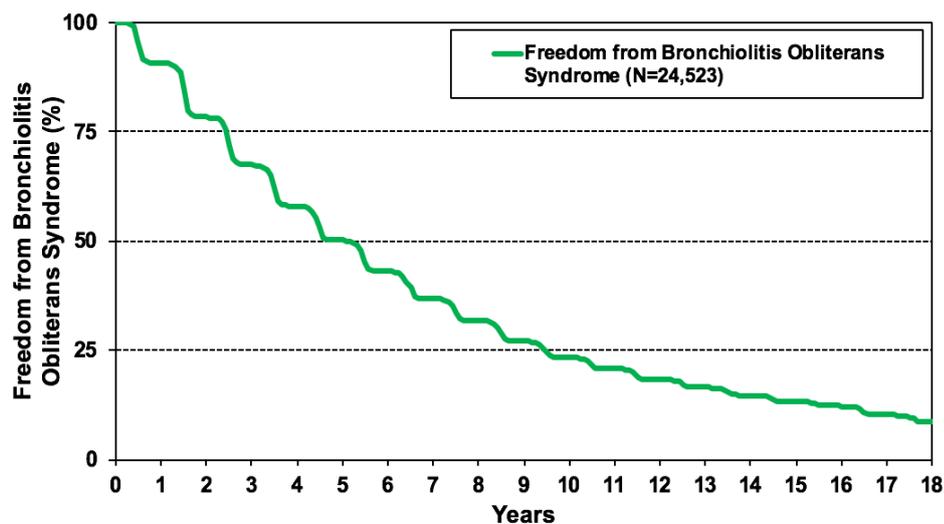


Figura 10. Porcentaje de pacientes que no presentar un síndrome de bronquiolitis obliterante – rechazo crónico en función de los años post trasplante. Registro realizado entre 1994 y 2016. (Tomado de ISHLT¹).

En lo que respecta a la DRS, existe una regresión menos marcada que en la bronquiolitis obliterante. El 50% de los pacientes desarrolla un DRS a los 14 años postTP. Por lo tanto, podremos decir que pese a tratarse de una patología importante no va a ser una limitación para la supervivencia de los receptores.¹

4.4.11 Reingresos por complicaciones

Las complicaciones descritas no sólo suponen un contratiempo en el estado de salud del enfermo trasplantado, sino que son causa de re-hospitalizaciones. Tal y como se puede apreciar en la Figura 11, alrededor de un 45% de los pacientes no tienen que ingresar de nuevo en el hospital durante el primer año tras la cirugía. Pero el otro 55% cuenta con al menos un episodio de reingreso, siendo la causa más frecuente la infección (las más de las veces como causa única, aunque en torno a un 5% de pacientes combinan infección y rechazo). Menos de un 5% de los pacientes reingresan por episodios de rechazo sin infección añadida, y el resto corresponde al conjunto de otras complicaciones.

Como se aprecia en la misma figura, superado el primer año, el porcentaje de pacientes que experimenta reingresos en el hospital se reduce al 40% aproximadamente, sin que se aprecien cambios significativos en la distribución de las causas de reingreso.

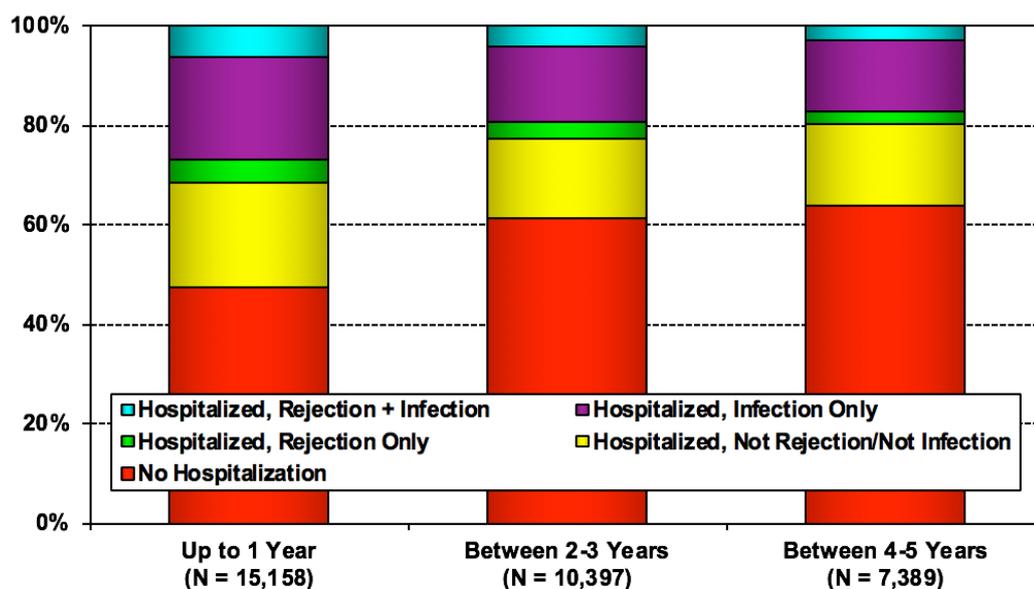


Figura 11. Episodios de re-hospitalización en los pacientes que sobreviven al trasplante pulmonar. Datos acumulados del periodo 2009-2017. (Tomado de ISHLT¹).

4.5 SUPERVIVENCIA

4.5.1 Global y por tipo de trasplante.

Según el registro ISHLT¹ de 2018, donde se recogen los datos enero de 1990 hasta junio de 2016, los adultos sometidos a TP presentan una supervivencia media de 5,7 años. La tasa de supervivencia de los pacientes sometidos a trasplantes bilaterales es de 7,6 años, cifra que es significativamente superior que la de los trasplantes unilaterales que tienen una supervivencia media de 4,7 años. Por su parte, los datos de la ONT² con el registro realizado entre enero de 2001 y diciembre de 2016 muestran unos resultados bastante similares. Para el TP unilateral se registra una mediana de supervivencia de 4,4 años, mientras que para el TP bipulmonar se eleva hasta los 7,1 años. En la Figura 12 extraída de la última publicación de datos de la ISHLT podemos observar cómo con el paso de los años la supervivencia global, ya sea de TP unipulmonar o bipulmonar, ha aumentado de manera significativa. Actualmente la mediana se sitúa en 6,5 años frente a los 4,3 años de los años 90. El cambio en el control de las enfermedades infecciosas, el mantenimiento del injerto, las terapias contra las enfermedades infecciosas etc. han contribuido a estos cambios ya que la técnica quirúrgica sigue siendo la misma. Los datos de la ONT van en el mismo sentido que la publicación de la ISHLT. Es decir, cuanto más reciente es el trasplante, mayor es la supervivencia global.

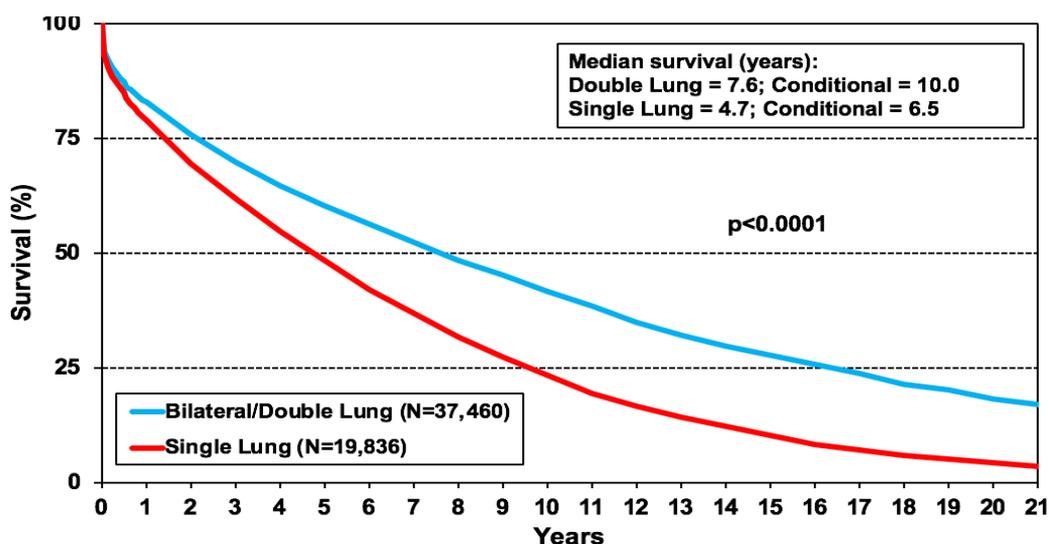


Figura 12. Mediana de supervivencia Kaplan-Meier realizada con los datos recogidos entre enero de 1990 hasta junio de 2016 comparando el tipo de trasplante de pulmón a lo largo de los años. (Tomado de ISHLT¹).

4.5.2 Era del trasplante

Respecto al periodo del trasplante, tanto la ISHLT, como la ONT recogen datos que indican que aquellos pacientes que se les ha realizado una cirugía de TP más actual, tienen una mayor supervivencia. En la Figura 13, extraída del registro de datos de la ISHLT, se puede observar como la tendencia, es a aumentar la supervivencia cuando se comparan las eras de los trasplantes. En el periodo comprendido entre el año 1990 y 1998, la mediana era de 4,3 años; en el periodo entre 1999 y 2008 de 6,1 años y en el periodo entre 2009 y 2016, la mediana es de 6,5 años, encontrándose diferencias significativas entre todas las eras.

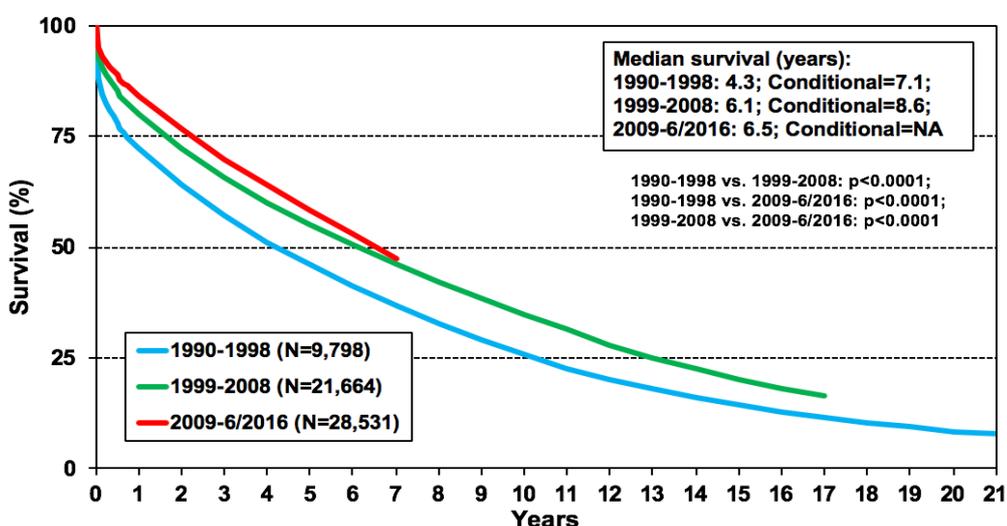


Figura 13. Mediana de supervivencia Kaplan-Meier realizada con los datos recogidos entre enero de 1990 hasta junio de 2016 comparando la época de la intervención (Entre los años 1990-1998, 1999-2008 y 2009-2016) a lo largo de los años. (Tomado de ISHLT)..

4.5.3 En función de la indicación

La supervivencia también varía según la enfermedad subyacente como podemos observar en la Figura 14. Los datos de la ISHLT y de la ONT revelan los mismos resultados, encontrándose diferencias significativas entre todas las indicaciones/patologías subyacentes. Las indicaciones comparadas han sido: FQ, DA1AT, HTPI, EPID, EPOC y FPI. Las medianas de supervivencia han sido de 9,5 años, 7 años, 6,3 años, 6,3 años, 5,9 años y 5,2 años respectivamente. Observándose que la indicación con mayor esperanza de vida, tanto a corto como a largo plazo, es para los pacientes con FQ.

Se cree que la mejor supervivencia de estos pacientes se debe al hecho de que son jóvenes y, como han estado enfermos desde su nacimiento, adquieren una cultura de cumplimiento del tratamiento y cuentan con apoyo familiar para su afección (que es crucial para estos pacientes sobrevivieron a lo largo de los años anteriores al trasplante), lo que facilita el tratamiento riguroso posterior al trasplante.

La peor supervivencia perioperatoria se observa en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática.

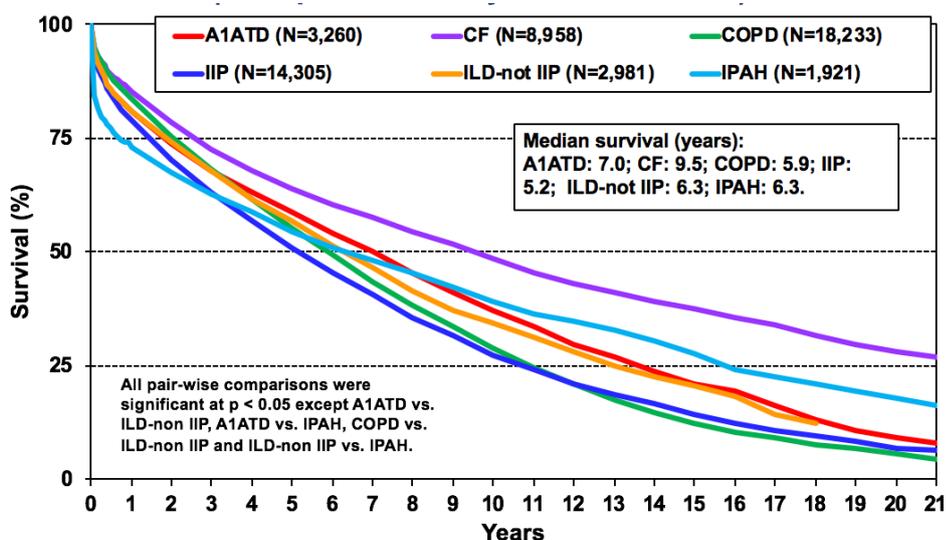


Figura 14. Mediana de supervivencia Kaplan-Meier realizada con los datos recogidos entre enero de 1990 hasta junio de 2016 donde se muestra la mediana de supervivencia en función de la indicación del trasplante de pulmón a lo largo de los años. (Tomado de ISHLT¹).

4.5.4 Volumen del centro

La pericia de los grupos quirúrgicos tiene un papel fundamental en el éxito del TP. La ONT realiza un análisis dividiendo a los centros hospitalarios en 3: aquellos que realizan menos de 31 trasplantes anuales, los que realizan entre 31 y 40 trasplantes anuales y aquellos que realizan más de 40 al año. Como es de esperar, existen diferencias significativas entre los 3 grupos, obteniendo mejores resultados en aquellos centros donde se realizan más TP, pudiéndose observar en la Figura 15 la tendencia en España entre los años 2001 y 2015.

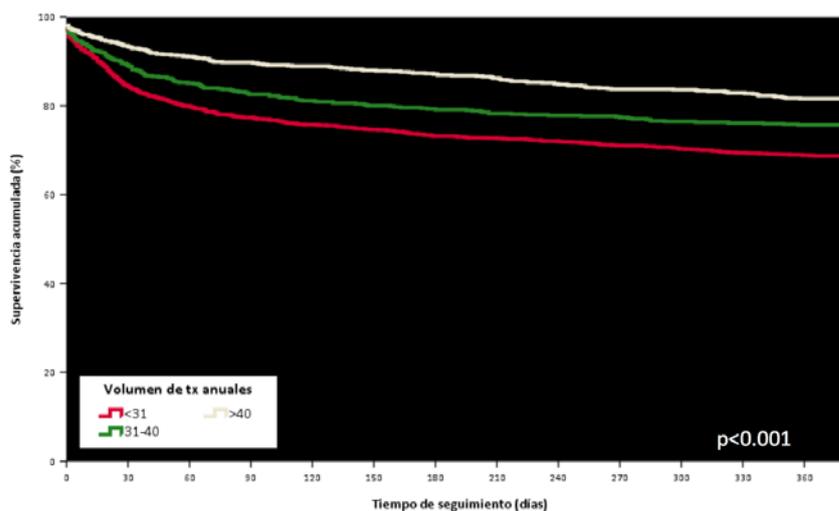


Figura 15. Supervivencia acumulada en función del número de intervenciones realizadas en cada centro hospitalario. (3 grupos: menos de 31 intervenciones, entre 31 y 40 intervenciones y más de 40 intervenciones) con los datos recogidos entre enero de 2001 hasta diciembre de 2016. (Tomado de ONT²).

4.5.5 Inmunosupresión de inducción

La inmunosupresión de inducción, es aquella terapia que se utiliza en la primera semana post trasplante. Según los datos que recoge la ONT, aquellas intervenciones que realizan esta práctica alcanzan mayores índices de supervivencia a los 3 meses, 1 año, 5 años y 10 años, es decir, en todos los momentos post trasplante comparado., como se puede observar en la Figura 16. Por estos resultados obtenidos, cada vez es más utilizada la inmunosupresión de inducción. En el año 2008, en España se realizaron 122 trasplantes de los cuales en 18 se realizó la inducción (15%). En el año 2012, de 151 trasplantes, en 54 de ellos se realizó la inducción (36%) y en el año 2016, de 149 trasplantes, en 96 de ellos se realizó la inducción (64%), por lo que como se puede observar la tendencia va en aumento anualmente consiguiendo máximos históricos en intervenciones que posteriormente se realiza la inducción.

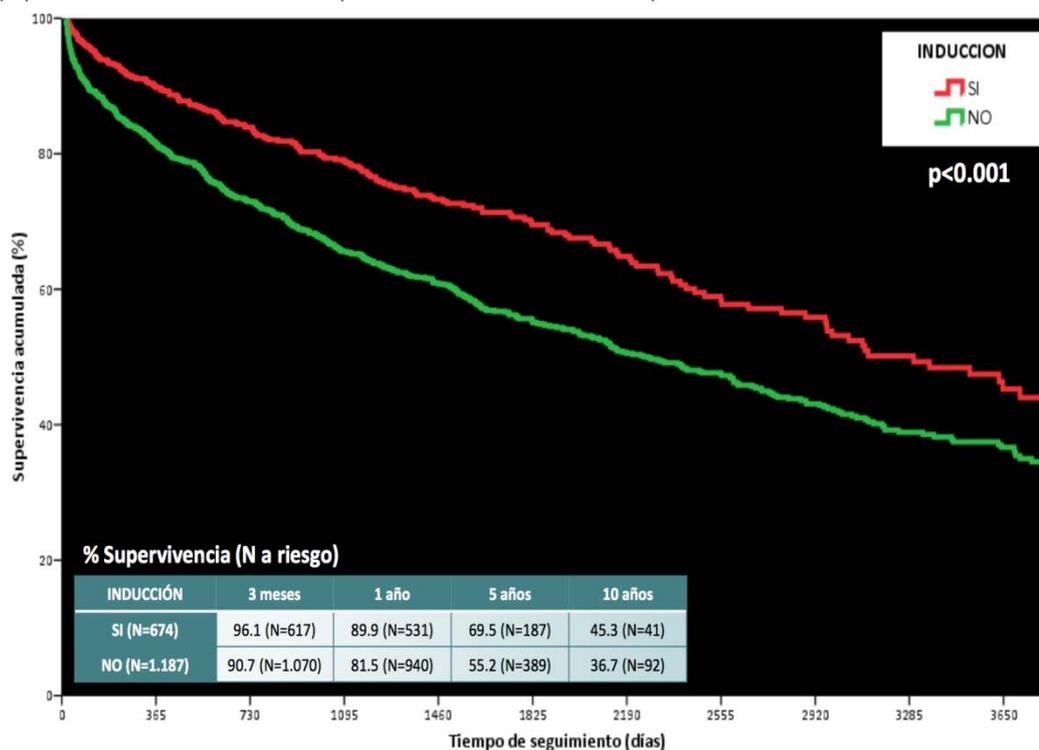


Figura 16. Supervivencia acumulada en aquellos pacientes que han recibido inmunosupresión de inducción y aquellos que no con los datos recogidos entre enero de 2001 hasta diciembre de 2016. (Tomado de ONT²).

4.5.6 Tiempo en lista de espera y mortalidad asociada

Según los datos de la ONT, a fecha de 1 de enero de 2016, 316 personas estaban incluidas en la lista de espera para TP. Durante ese año 352 nuevos casos fueron incluidos, llegando a la cifra total de 668 pacientes en lista de espera a lo largo del año. De todos ellos 53 fueron excluidos (8%), 19 fallecieron (3%) y 307 fueron trasplantados (46%).

De la lista de espera general antes citada, 45 fueron derivados a la lista de espera urgente por cumplir criterios de gravedad. En esta lista de espera urgente, un paciente estaba a la espera, por lo que durante el año entero se llegó a la cifra total de 46 pacientes en la lista de espera urgente.

De estos 46 pacientes de la lista de espera urgente, 3 fueron excluidos (7%), 1 de ellos fue electivo (2%), 2 fallecieron (4%) y 39 fueron trasplantados (85), quedando 1 paciente (2%) en lista de espera urgente para el 1 de enero de 2017, es decir, el año siguiente.

Pese a que el número de trasplantes cada año consiga un nuevo máximo histórico en nuestro país, la probabilidad de que los pacientes en lista de espera sean trasplantados se mantiene de manera similar desde el año 2003. Esto es a causa del número de inclusiones que recibe anualmente la lista de espera y que, de esta manera, pese a que se realicen más trasplantes, en números relativos la probabilidad se mantiene. A continuación, como se puede observar en la Figura 17, desde los últimos 15 años, podemos observar una tendencia plana en la probabilidad de que un paciente en lista de espera sea trasplantado. La cifra de trasplantes unipulmonares se encuentra por encima de los bipulmonares, ya que como hemos comentado anteriormente, un donante puede satisfacer el tratamiento de dos receptores. Aun así, los datos presentados anteriormente, muestran que la supervivencia del trasplante bipulmonar frente al trasplante unipulmonar alcanza una supervivencia mayor y la tendencia al trasplante bipulmonar es mayor que la unipulmonar.

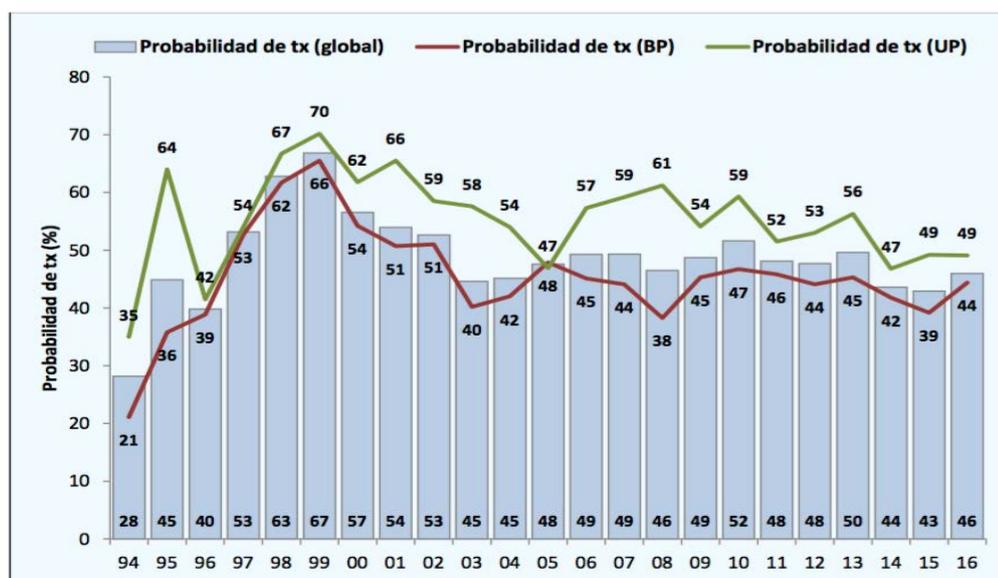


Figura 17. Número total de pacientes en la lista de espera para trasplante pulmonar y nuevas inclusiones anuales a lo largo de los años 1993 y 2016. (Tomado de ONT²).

4.5.4 Motivo de defunción

El motivo de defunción de los receptores se debe a diferentes motivos en función de los años transcurridos postTP. Según el registro de la ISHLT, en los primeros 30 días

postTP la principal causa de mortalidad es el rechazo agudo del injerto (24%); seguido por las infecciones no CMV (19%). En cambio, la ONT en su caso recoge cifras del 19% para fallos de injerto y de 22% para infecciones no CMV, lo que invierte el orden de frecuencia.

En el periodo entre el primer mes y el primer año las cifras de la ISHLT se invierten y la principal causa de mortalidad son las infecciones no CMV (34%), seguida por el rechazo agudo (16%). Por su parte, la ONT registra un comportamiento muy similar, con un 39% por infecciones no CMV y un 10% por rechazo agudo. A partir del tercer año postTP cobra protagonismo el rechazo crónico del injerto o bronquiolitis obliterante. Y en esto coinciden tanto el registro de la ISHLT como el de la ONT. Lo que está en consonancia con lo que ya señalamos en el apartado de complicaciones: es la morbilidad asociada más preocupante. Las cifras alcanzan un 26% y 29% entre el primer y tercer año postTP y de un 30% y 42% entre los tres y los cinco años postTP respectivamente. Adjunto la Figura 18, donde aparecen los datos del registro de la ISHLT entre enero de 1990 y junio de 2017.

Cause of Death	0-30 Days (N=3,707)	31 Days - 1 Year (N=6,724)	>1 Year - 3 Years (N=6,619)	>3 Years - 5 Years (N=3,941)	>5 Years - 10 Years (N=4,992)	>10 Years (N=2,097)
OB/BOS	11 (0.3%)	309 (4.6%)	1,729 (26.1%)	1,176 (29.8%)	1,234 (24.7%)	464 (22.1%)
Acute Rejection	118 (3.2%)	119 (1.8%)	102 (1.5%)	24 (0.6%)	23 (0.5%)	4 (0.2%)
Lymphoma	1 (0.0%)	141 (2.1%)	112 (1.7%)	55 (1.4%)	93 (1.9%)	60 (2.9%)
Malignancy, Non-Lymphoma	5 (0.1%)	201 (3.0%)	554 (8.4%)	478 (12.1%)	761 (15.2%)	301 (14.4%)
CMV	3 (0.1%)	132 (2.0%)	58 (0.9%)	10 (0.3%)	6 (0.1%)	1 (0.0%)
Infection, Non-CMV	693 (18.7%)	2,313 (34.4%)	1,374 (20.8%)	694 (17.6%)	835 (16.7%)	344 (16.4%)
Graft Failure	888 (24.0%)	1,102 (16.4%)	1,252 (18.9%)	704 (17.9%)	804 (16.1%)	312 (14.9%)
Cardiovascular	445 (12.0%)	369 (5.5%)	292 (4.4%)	184 (4.7%)	293 (5.9%)	142 (6.8%)
Technical	439 (11.8%)	237 (3.5%)	61 (0.9%)	18 (0.5%)	36 (0.7%)	14 (0.7%)
Multiple Organ Failure	471 (12.7%)	817 (12.2%)	338 (5.1%)	158 (4.0%)	233 (4.7%)	109 (5.2%)
Other	633 (17.1%)	984 (14.6%)	747 (11.3%)	440 (11.2%)	674 (13.5%)	346 (16.5%)

Figura 18. Causas de muertes registradas con los datos recogidos entre enero de 1990 hasta junio de 2017. (Tomado de ISHLT¹).

5. CONCLUSIONES

- El TP es la última opción de tratamiento para aquellos que sufren una patología crónica avanzada o se encuentran en estadios finales de su enfermedad.
- Cada año, España registra un nuevo máximo histórico en el número de TP.
- El trabajo de la ONT, gracias a la disminución en el número de negativas familiares y el aumento de donantes en asistolia, han permitido elevar la tasa de donantes a 47 p.m.p., siendo la cifra más alta del mundo, aún hay espacio para la mejora ya que la CAV, el índice alcanza el valor de 70,3 p.m.p.
- En el primer mes postTP predomina como complicación el rechazo agudo, para posteriormente encabezar la lista las infecciones. Cumplido el primer año, la primera causa pasa a ser, el rechazo crónico del injerto/bronquiolitis obliterante.
- La supervivencia global tras el TP se relaciona estrechamente con la bronquiolitis obliterante, alcanzando una mediana de supervivencia para el TP en general de 5,7 años, pero si se consideran únicamente los trasplantes bipulmonares se eleva a 7,6 años.
- La bibliografía revisada permite afirmar que la práctica de la inmunosupresión de inducción se acompaña de una mejora en la supervivencia de los enfermos trasplantados.
- El número de trasplantes año del centro influye significativamente en la calidad de los resultados del programa de trasplante. Sin embargo, no ha sido posible establecer un valor frontera por debajo del cual se desaconseje un programa.
- La relación entre órganos disponibles y pacientes en lista de espera no ha variado en los últimos 15 años a pesar del aumento significativo del número de donantes.

6. BIBLIOGRAFIA

1. ISHLT.org [Internet]. Texas: ISHLT; 2019 [actualizado 5 Feb 2019; citado 1 mar 2019]. Disponible en: <https://ishlt.org/registries/ttx-registry>
2. ONT.es [Internet]. Madrid: ONT; 2019 [actualizado 15 ene 2019; citado 2 mar 2019]. Disponible en: <http://www.ont.es/infesp/Paginas/Memorias.aspx>
3. Unilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis. Toronto Lung Transplant Group. *N Engl J Med.* 1986; 314(18):1140-1145.
4. Cooper JD. The evolution of techniques and indications for lung transplantation. *Ann Surg.* 1990; 212(3):249-255.
5. Yusen RD, Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Dobbels F, Kirk R, Lund LH, Rahmel AO, Stehlik J. International Society for Heart and Lung Transplantation. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirtieth Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report--2013; focus theme: age. *J Heart Lung Transplant.* 2013; 32(10):965-978.
6. Novick RJ, Menkis AH, McKenzie FN. New trends in lung preservation: a collective review. *J. Heart Lung Transplant.* 1992; 11:377-392.
7. Christie NA, Waddell TK. Lung preservation. *Chest Surg. Clin. North Am.* 1993; 3(1):29-47.
8. Novick RJ, Gehman KE, Ali IS, Lee J. Lung preservation: the importance of endothelial and alveolar type II cell integrity. *Ann. Thorac. Surg.* 1996; 62:302-314.
9. De Hoyos A, Demajo W, Snell G, Miller J, Winton T, Maurer JR, Patterson GA. Preoperative prediction for the use of cardiopulmonary bypass in lung transplantation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1993; 06:787-796.
10. Patterson GA, Cooper JD, Goldman B, Weisel RD, Pearson FG, Waters PF, Todd TR, Scully H, Goldberg M, Ginsberg RJ. Technique of successful clinical double-lung transplantation. *Ann. Thorac. Surg.* 1988; 45:626-633.
11. Pasque MK, Cooper JD, Kaiser LR, Haydock DA, Triantafillou A, Trulock EP. Improved technique for bilateral lung transplantation: rationale and initial clinical experience. *Ann. Thorac. Surg.* 1990; 49:785-791.

12. Lopez I. Trasplante pulmonar [Internet]. España: Hospital Vall d'Hebrón; [22 jun 2011, citado: 4 mar 2019consultado]. Disponible en: <http://www.academia.cat/files/425-2038-DOCUMENT/Lopez-66-22Juny11.pdf>
13. Chavarría Martínez U, Posadas Valay R. Trasplante pulmonar. *Neumología y Cirugía de Tórax* 2006; 65(1):11-23.
14. Noirclerc M, Shennib H, Guidicelli R, Latter D, Metras D, Colt HG, Mulder D. Size matching in lung transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 1992; 11: S203-S208.
15. Egan TM, Thompson JT, Detterbeck FC, Lackner RP, Mill MR, Ogden WD, Aris RM, Paradowski LJ. Effect of size (mis)matching in clinical double-lung transplantation. *Transplantation* 1995; 59:707-713.
16. Council of Europe and Organización Nacional de Trasplantes. International figures on organ, tissue & hematopoietic stem cell donation & transplantation activities. documents produced by the council of europe european committee (partial agreement) on organ transplantation (cd-p-to). [Internet]. 23. Dominguez-Gil B, Matesanz R. Strasbourg: Fotolia - Romolo Tavani. [actualizado 15 Sep 2018; citado 2 mar 2019]. Disponible en: <http://www.ont.es/publicaciones/Documents/Newsletter%202018%20final%20CE.pdf>
17. Morales P, Antonio R. Evaluación clínica de procedimientos y revisión del paciente candidato a trasplante pulmonar. *Manual SEPAR de procedimientos.* 2008.
18. Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis D, Keshaviee 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. *J Heart Lung Transplant.* 2015; 34: 1-15.
19. Roman A, Usseti P, Zurbano F, Borro JM, Vaquero JM et al. Normativa para la selección de pacientes candidatos a trasplante pulmonar. *Guidelines for the selection of lung trasplant candidates.* 2011; 47(6): 269-232.
20. Ahya VN, Kawut SM. Noninfectious Pulmonary Complications after Lung Transplantation. *Clin Chest Med* 2005; 26: 613-622.

21. Ciulli F, Tamm M, Dennis CM, et al. Donor transmitted bacterial infection after lung transplantation. *Transplant Proc* 1993; 25: 1155.
22. Nathan SD, Barnett SD, Wohlrab J, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome: utility of the new guidelines in single lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2003; 22: 427-432.

7. INDICE DE FIGURAS

<i>Figura 1. Detalles de la cirugía de la extracción del injerto (Tomado de Lopez I. 12).....</i>	<i>8</i>
<i>Figura 2. Tipos de trasplante en función de la técnica quirúrgica en pacientes adultos (tomado de ISHLT1).....</i>	<i>11</i>
<i>Figura 3. Detalles de la cirugía de la extracción del injerto (Tomado de Lopez I12).....</i>	<i>12</i>
<i>Figura 4. Detalles de la cirugía de implante pulmonar (Tomado de Lopez I12).....</i>	<i>17</i>
<i>Figura 5. Distribución de trasplantes en función de la patología previa, en adultos, entre 1995 y 2017. (Tomado de ISHLT1)</i>	<i>23</i>
<i>Figura 6. Tipos de trasplante en función de la técnica quirúrgica (Tomado de ISHLT1)</i>	<i>24</i>
<i>Figura 7. Índice de BODE (Tomado del 15º Manual de la SEPAR17)</i>	<i>28</i>
<i>Figura 8. Complicaciones ocurridas en pacientes con TP, recogidas en 5 divisiones. De 0 a 30 días, de 31 días a un año, de 1 a 3 años, de 3 a 5 años y las ocurridas a partir de los 5 años. (Tomado de ONT2).</i>	<i>35</i>
<i>Figura 9. Porcentaje de pacientes que no presentan neoplasia maligna en función de los años post trasplante, entre 1994 y 2016. (Tomado de ISHLT1).</i>	<i>37</i>
<i>Figura 10. Porcentaje de pacientes que no presentar un síndrome de bronquiolitis obliterante – rechazo crónico en función de los años post trasplante. Registro realizado entre 1994 y 2016. (Tomado de ISHLT1).</i>	<i>38</i>
<i>Figura 11. Episodios de re-hospitalización en los pacientes que sobreviven al trasplante pulmonar. Datos acumulados del periodo 2009-2017. (Tomado de ISHLT1).</i>	<i>39</i>
<i>Figura 12. Mediana de supervivencia Kaplan-Meier realizada con los datos recogidos entre enero de 1990 hasta junio de 2016 comparando el tipo de trasplante de pulmón a lo largo de los años. (Tomado de ISHLT1).</i>	<i>40</i>
<i>Figura 13. Mediana de supervivencia Kaplan-Meier realizada con los datos recogidos entre enero de 1990 hasta junio de 2016 comparando la época de la intervención (Entre los años 1990-1998, 1999-2008 y 2009-2016) a lo largo de los años. (Tomado de ISHLT1).</i>	<i>41</i>
<i>Figura 14. Mediana de supervivencia Kaplan-Meier realizada con los datos recogidos entre enero de 1990 hasta junio de 2016 donde se muestra la mediana de supervivencia en función de la indicación del trasplante de pulmón a lo largo de los años. (Tomado de ISHLT1).</i>	<i>42</i>
<i>Figura 15. Supervivencia acumulada en función del número de intervenciones realizadas en cada centro hospitalario. (3 grupos: menos de 31 intervenciones, entre 31 y 40 intervenciones y más de 40 intervenciones) con los datos recogidos entre enero de 2001 hasta diciembre de 2016. (Tomado de ONT2).</i>	<i>43</i>
<i>Figura 16. Supervivencia acumulada en aquellos pacientes que han recibido inmunosupresión de inducción y aquellos que no con los datos recogidos entre enero de 2001 hasta diciembre de 2016. (Tomado de ONT2).</i>	<i>44</i>

<i>Figura 17. Número total de pacientes en la lista de espera para trasplante pulmonar y nuevas inclusiones anuales a lo largo de los años 1993 y 2016. (Tomado de ONT2).</i>	<i>45</i>
<i>Figura 18. Causas de muertes registradas con los datos recogidos entre enero de 1990 hasta junio de 2017. (Tomado de ISHLT1).....</i>	<i>46</i>