

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA
Facultat de Medicina i Odontologia
Doctorado en Medicina



***“ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA
CRÓNICA Y TRASPLANTE PULMONAR.
RESULTADOS Y ANÁLISIS DE FACTORES
PRONÓSTICOS”***

TESIS DOCTORAL

PRESENTADA POR:

José A. Cerón Navarro

DIRIGIDA POR:

Dr. José D. Padilla Alarcón
Prof. Dr. Francisco J. Vera Sempere

Valencia 2012

TESIS DOCTORAL

“ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA Y TRASPLANTE PULMONAR. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE FACTORES PRONÓSTICOS”

PRESENTADA POR:

José A. Cerón Navarro, Licenciado en Medicina y Cirugía y Facultativo Especialista de Cirugía Torácica, Hospital Clínico Universitario de Valencia.

DIRIGIDA POR:

Dr. José D. Padilla Alarcón, Doctor en Medicina y Jefe de Servicio de Cirugía Torácica de la Fundación Instituto Valenciano de Oncología.

Prof. Dr. Francisco J. Vera Sempere, Catedrático de Anatomía Patológica de la Universidad de Valencia y Jefe de Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario y Politécnico La Fe.



FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA

Avda Blasco Ibañez 15
46010 Valencia
Teléf 96-3864100
Fax 96-3864173

El **Dr. D. José D. Padilla Alarcón**, Doctor en Medicina y Jefe de Servicio de Cirugía Torácica de la Fundación Instituto Valenciano de Oncología y el **Prof. Dr. D. Francisco J. Vera Sempere**, Catedrático de Anatomía Patológica de la Universidad de Valencia y Jefe de Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario y Politécnico La Fe,

CERTIFICAN:

Que la tesis doctoral titulada **“Enfermedad pulmonar obstructiva crónica y trasplante pulmonar. Resultados y análisis de factores pronósticos”** elaborada por José A. Cerón Navarro, ha sido realizada bajo nuestra dirección y reúne las condiciones y requerimientos necesarios para ser presentada y defendida ante el tribunal correspondiente, para optar al grado de Doctor.

Valencia, 1 de Marzo de 2012.

Fdo: Dr. J. D. Padilla Alarcón

Fdo: Prof. Dr. F. J. Vera Sempere

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, el inicio de todo, por su apoyo incondicional en todos los aspectos de mi vida.

A Helena, mi princesa y fuente de alegrías, para que algún día pueda seguir mis pasos.

A mi familia, lo más importante de esta vida.

Al Dr. Padilla, "Padi", por haberme enseñado tanto, en lo profesional y en lo personal, sin duda un ejemplo a seguir.

Al Dr. Peñalver, por haberme inculcado el buen hacer en la Cirugía, y haberme hecho disfrutar de su amistad.

Al Dr. Vera Sempere, por su inestimable ayuda en la confección de esta tesis.

Al Servicio de Cirugía Torácica del H.U La Fe, tanto médicos como enfermeras y demás personal, por haberme ayudado en los primeros pasos de mi formación profesional.

A mi actual Servicio en el H. Clínico Universitario, por haber apostado por mí.

A todos aquellos que han formado parte de mi vida y que, sin duda, me han hecho como soy.

A todos, gracias.



Ibn Sina demostró que le interesaba más la validez científica que su propia infalibilidad. Aunque las observaciones de Rob contradecían lo que él mismo había dicho y escrito, insistió en que su discípulo pusiera por escrito sus hallazgos.

N. Gordon, El médico.



ABREVIATURAS

4HNE	4-hidroxi-2-nonenal	mcg	Microgramos
A1AT	Alfa 1 antitripsina	mEPHX1	Epoxido hidroxilasa microsomal 1
ACV	Accidente cerebro-vascular	mEq/L	Miliequivalentes/litro
ADN	Ácido desoxi-ribonucleico	mg	Miligramos
a/p	Años/paquete	ml	Mililitros
APTT	Tiempo de tromboplastina parcial activada	mmHg	Milímetros de mercurio
ATS	American Thoracic Society	MMP12	Metaloproteinasa de la matriz 12
BAL	Lavado Broncoalveolar	MMP9	Metaloproteinasa de la matriz 9
BC	Bronquitis crónica	MP	Mortalidad perioperatoria
BODE	Body-Mass Index, Airflow obstruction, Dyspnea, Exercise capacity index	MRC	Medical Research Council
BOS	Síndrome de bronquiolitis obliterante	mU	Miliunidades
BQ	Bronquiectasias	NETT	National Emphysema Treatment Trial
Ca	Calcio	OMS	Organización Mundial de la Salud
CEC	Circulación extracorpórea	ONT	Organización Nacional de Trasplantes
CMV	Citomegalovirus	PAPd	Presión arterial pulmonar diastólica
DA1AT	Déficit de alfa1-antitripsina	PAPm	Presión arterial pulmonar media
DE	Desviación estándar	PAPs	Presión arterial pulmonar sistólica
dL	Decilitro	PCO2	Presión parcial de dióxido de carbono
DLCO	Capacidad de difusión del monóxido de carbono	PCR	Proteína C reactiva
DM	Diabetes mellitus	PEEP	Presión positiva al final de la espiración
DPIP	Disfunción primaria del injerto pulmonar	PMN	Polimorfonucleares
ECG	Electrocardiograma	PO2	Presión parcial de oxígeno
ECMO	Membrana de oxigenación extracorpórea	RA	Rechazo agudo
EE.UU.	Estados Unidos de Norteamérica	Rx	Radiografía
EGF	Factor de crecimiento epidérmico	Seg	Segundos
EGFR	Receptor de Factor de crecimiento epidérmico	SEPAR	Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica
EO	Estrés oxidativo	T6MM	Test de 6 minutos marcha
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	TAC	Tomografía axial computarizada
ERS	European Respiratory Society	TACAR	Tomografía axial computarizada de alta resolución
FEF25-75	Flujos mesoespiratorios	TBP	Trasplante bipulmonar
FEV1	Volumen espiratorio forzado en el primer segundo	TCE	Traumatismo craneoencefálico
FGF	Factor de crecimiento fibroblástico	TGF-B1	Factor de crecimiento transformante beta
FIO2	Fración inspiratoria de oxígeno	TI	Tiempo de isquemia
FQ	Fibrosis quística	TLC	Capacidad pulmonar total
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease	TP	Trasplante pulmonar
HCO3	Ión bicarbonato	TUP	Trasplante unipulmonar
HP	Hipertensión pulmonar	UCI	Unidad de cuidados intensivos
HTA	Hipertensión arterial	UNOS	United Network for Organ Sharing
H.U.	Hospital Universitario	VA/Q	Relación ventilación/perfusión
IC95%	Intervalo de confianza al 95%	VEB	Virus de Ebstein-Barr
Ig	Inmunoglobulinas	VEGF	Factor de crecimiento endotelial vascular
IL	Interleuquina	VHB	Virus de la hepatitis B
IMC	Índice de masa corporal	VHC	Virus de la hepatitis C
IRC	Insuficiencia respiratoria crónica	VHS	Virus herpes simple
ISHLT	International Society for Heart & Lung Transplantation	VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
Kg	Kilogramos	VM	Ventilación mecánica
L	Litros	VR	Volumen residual
LETP	Lista de espera para trasplante pulmonar	VSG	Velocidad de sedimentación globular
LVRs	Cirugía de reducción de volumen pulmonar	VVZ	Virus varicela zóster
m	Metros		



TABLAS

Pág.

1. Clasificación espirométrica de la EPOC.	37
2. Estadios clínicos de la EPOC.	38
3. Escala de la disnea.	40
4. Variables y puntuación del índice BODE.	51
5. Clasificación de la DPIP.	93
6. Clasificación de BOS.	96
7. Variables analíticas preTP.	107
8. Distribución de grupo sanguíneo y Rh.	108
9. Resultados microbiológicos en esputo.	109
10. Serologías preTP.	110
11. Densitometría ósea.	111
12. Exploración funcional respiratoria.	112
13. Gasometría arterial basal.	113
14. Test 6 minutos marcha.	113
15. Puntuación índice BODE.	114
16. Presiones pulmonares y fracción de eyección.	116
17. Variables cuantitativas del donante.	117
18. Microbiología del BAL de donante.	118
19. Tiempos de isquemia y necesidades transfusionales.	120
20. Análisis anatomopatológico de los pacientes con BQ.	122
21. Cociente PaO ₂ /FiO ₂ y Rx postimplante.	123
22. DPIP y grados.	124
23. Complicaciones quirúrgicas precoces.	124
24. Variables en Reanimación.	125
25. Status BOS en controles evolutivos a largo plazo.	128
26. Complicaciones evolutivas.	130
27. Causas de muerte.	131
28. Factores pronósticos que influyeron en la mortalidad a 30 días. Variables cualitativas.	134
29. Factores pronósticos que influyeron en la mortalidad a 30 días. Variables continuas.	135
30. Supervivencia postrasplante (Kaplan-Meier) y supervivencia estimada según índice BODE.	136
31. Comparativa de supervivencia a 1,2 y 4 años. (Observada vs. Esperada según índice BODE).	137
32. Análisis univariante de factores pronósticos en la supervivencia (años).	141
33. Comparación de parámetros espirométricos pre y posTP.	143
34. Comparación de parámetros espirométricos pre y posTP estratificados por puntuación BODE.	144
35. Factores pronósticos en el resultado funcional (FEV ₁) (L) a largo plazo.	145
36. Factores pronósticos en la mortalidad perioperatoria (30 días). Análisis multivariante.	147
37. Factores pronósticos en la supervivencia a largo plazo. Análisis multivariante.	148
38. Factores pronósticos en el resultado funcional (FEV ₁) (L) a largo plazo. Análisis multivariante.	149
39. Grupos de riesgo.	150
40. Grupos de riesgo en el subgrupo de análisis.	152
41. Grupos de riesgo en el subgrupo de validación.	154
42. Factores pronósticos preoperatorios.	155
43. Grupos de riesgo preoperatorio.	156
44. Grupos de riesgo preoperatorio en el subgrupo de análisis.	158
45. Grupos de riesgo preoperatorio en el subgrupo de validación.	160

FIGURAS

Pág.

1.	Actividad de TP (número absoluto). España 1993-2010.	55
2.	Indicaciones de TUP según patología.	58
3.	Indicaciones de TBP según patología.	59
4.	Indicaciones de TP según patología. ONT 2010.	59
5.	Distribución de grupo sanguíneo y Rh de los donantes.	116
6.	Distribución del TP por quinquenios.	119
7.	Distribución del tipo de TP.	120
8.	Evolución del IMC antes y después del TP.	126
9.	Valores de la FVC antes y después del TP.	127
10.	Valores del FEV ₁ antes y después del TP.	127
11.	Valores del FEF ₂₅₋₇₅ antes y después del TP.	128
12.	Supervivencia global de la serie.	132
13.	Supervivencia condicionada a sobrevivir al primer año.	133
14.	Función de supervivencia global según cuartil BODE.	138
15.	Ganancia o pérdida de supervivencia individual.	139
16.	Curvas de supervivencia en función del grupo de riesgo.	151
17.	Curvas de supervivencia en función del grupo de riesgo en el subgrupo de análisis.	153
18.	Curvas de supervivencia por grupo de riesgo, en el subgrupo de validación.	154
19.	Curvas de supervivencia en función del riesgo preoperatorio.	157
20.	Curvas de supervivencia por grupo de riesgo preoperatorio, en el subgrupo de análisis.	159
21.	Curvas de supervivencia por grupo de riesgo preoperatorio, en el subgrupo de validación.	160

ÍNDICE

	Pág.
Índice	1
<u>A. INTRODUCCIÓN</u>	7
1. Motivación del trabajo	9
2. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	11
2.1 Concepto de EPOC	11
2.2 Epidemiología	13
2.3 Factores de riesgo. Etiología	15
2.4 Patogenia	18
2.4.1 Inflamación	19
2.4.2 Estrés oxidativo	21
2.4.3 Desequilibrio proteasas-antiproteasas	23
2.4.4 Apoptosis	24
2.4.5 Fibrosis	25
2.4.6 Envejecimiento	25
2.5 Anatomía Patológica	26
2.5.1 Bronquitis crónica	26
2.5.2 Enfisema	27
2.5.2.1 Enfisema centroacinar	
2.5.2.2 Enfisema panacinar	
2.5.2.3 Enfisema acinar distal	
2.6 Fisiopatología	30
2.6.1 Atrapamiento aéreo	30
2.6.2 Anomalías del intercambio gaseoso	31
2.6.3 Hipersecreción mucosa. Bronquiectasias	31
2.6.4 EPOC y bronquiectasias	32
2.6.5 Hipertensión pulmonar	33
2.6.6 Manifestaciones sistémicas	34
2.6.7 Exacerbaciones	35
2.6.8 Déficit de alfa-1 antitripsina	35
2.7 Historia natural y manifestaciones clínicas	36
2.7.1 Clasificación espirométrica de la EPOC	36
2.7.2 Manifestaciones clínicas	38
2.8 Diagnóstico	39
2.9 Tratamiento	40
2.9.1 Supresión del consumo de tabaco	40
2.9.2 Tratamiento farmacológico	42
2.9.2.1 Broncodilatadores	
2.9.2.2 Glucocorticoides	
2.9.2.3 Otros tratamientos farmacológicos	

	Pág.
2.9.3 Tratamientos no farmacológicos	44
2.9.3.1 Rehabilitación	
2.9.2.2 Oxigenoterapia	
2.9.4 Tratamiento quirúrgico	46
2.9.4.1 Bullectomía	
2.9.4.2 Cirugía de reducción de volumen	
2.9.4.3 Trasplante pulmonar	
2.10 Pronóstico	47
2.10.1 Marcadores fisiopatológicos	47
2.10.1.1 FEV ₁	
2.10.1.2 Intercambio pulmonar de gases	
2.10.1.3 Atrapamiento aéreo	
2.10.1.4 Hipertensión pulmonar	
2.10.2 Marcadores clínicos	49
2.10.2.1 Tabaquismo	
2.10.2.2 Estado nutricional e índice de masa corporal	
2.10.2.3 Capacidad de ejercicio	
2.10.2.4 Índice BODE	
2.10.2.5 Exacerbaciones	
2.10.3 Comorbilidad	51
2.10.4 Causas de mortalidad	53
3. Trasplante pulmonar	55
3.1 Indicaciones del Trasplante pulmonar	56
3.1.1 Indicaciones generales	56
3.1.2 Indicaciones específicas de la EPOC	57
3.2 Contraindicaciones del trasplante pulmonar	60
3.2.1 Contraindicaciones absolutas	60
3.2.2 Contraindicaciones relativas	60
3.3 Selección del donante	61
3.4 Resultados del trasplante pulmonar en la EPOC.	
Análisis de la supervivencia	63
<u>B. HIPÓTESIS DE TRABAJO</u>	71
<u>C. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODO</u>	75
1. Diseño del estudio	77
2. Población a estudio	77
3. Definición de variables	78

	Pág.
3.1 Variables del receptor	78
3.1.1 Variables demográficas	78
3.1.2 Antecedentes personales	78
3.1.3 Exploración física	80
3.1.4 Variables analíticas	81
3.1.5 Variables microbiológicas	81
3.1.6 Variables de las exploraciones complementarias de imagen	83
3.1.7 Variables de las exploraciones funcionales respiratorias	83
3.1.8 Variables de las exploraciones cardiológicas	85
3.2 Variables del donante	86
3.3 Variables del procedimiento quirúrgico	88
3.3.1 Técnica de trasplante pulmonar utilizada	88
3.4 Estudio anatomopatológico del pulmón nativo	90
3.5 Variables de seguimiento	93
3.5.1 Seguimiento perioperatorio y precoz	93
3.5.2 Seguimiento a largo plazo	96
4. Análisis estadístico	100
4.1 Estadística descriptiva	100
4.2 Estadística analítica	100
<u>D. RESULTADOS</u>	103
1. Población estudiada	105
2. Características preoperatorias de los receptores	105
2.1 Características clínico-demográficas	105
2.2 Características de la exploración física	106
2.3 Exploraciones complementarias	107
2.4 Resultados microbiológicos	108
2.5 Exploraciones complementarias de imagen	110
2.6 Exploraciones funcionales respiratorias pretrasplante	111
2.7 Exploraciones de evaluación cardiológica	115
3. Características de los donantes pulmonares	116
4. Variables del procedimiento quirúrgico	119
5. Estudio anatomopatológico del pulmón nativo	121
6. Variables de seguimiento	123

	Pág.
6.1 Variables de seguimiento perioperatorio y precoz	123
6.2 Variables de seguimiento a largo plazo	126
7. Análisis de los resultados. Estadística analítica	134
7.1 Análisis univariante	
7.1.1 Factores que influyeron en la mortalidad a 30 días	134
7.1.2 Resultados en términos de supervivencia	136
7.1.3 Factores pronósticos en la supervivencia	140
7.1.4 Resultados del trasplante pulmonar en términos de función pulmonar	143
7.2 Análisis multivariante	
7.2.1 Factores que influyeron en la mortalidad a 30 días	147
7.2.2 Factores pronósticos en la supervivencia	148
7.2.3 Resultados del trasplante pulmonar en términos de función pulmonar	149
8. Modelos de riesgo	150
8.1 Modelo de riesgo para la supervivencia	150
8.2 Validación del modelo de riesgo	152
8.3 Modelo de riesgo preoperatorio	155
8.4 Validación del modelo de riesgo preoperatorio	158
<u>E. DISCUSIÓN</u>	161
1. Variables del receptor	163
2. Variables del donante	166
3. Variables del procedimiento quirúrgico	167
4. Variables de seguimiento	169
5. Función pulmonar a largo plazo	171
6. Mortalidad perioperatoria	174
7. Supervivencia a largo plazo	179
8. Modelos de riesgo	186
<u>F. CONCLUSIONES</u>	189
<u>G. BIBLIOGRAFÍA</u>	193

INTRODUCCIÓN

A. INTRODUCCIÓN

1. MOTIVACIÓN DEL TRABAJO

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un problema sanitario de primera magnitud, estimándose en la actualidad como la cuarta causa de muerte en el mundo, con una incidencia creciente, que la colocará en los próximos años en el tercer lugar de las causas de fallecimiento a nivel mundial^{1,2}. Así, además de por su elevada prevalencia, esta enfermedad es también importante desde el punto de vista de la morbi-mortalidad que asocia³⁻⁸, así como por el enorme impacto socio-económico que conlleva⁹.

A pesar de los constantes avances y actualizaciones en el tratamiento de la enfermedad^{2,9-11}, la EPOC es una de las pocas enfermedades crónicas que han sufrido un aumento de la mortalidad en los últimos años¹².

El trasplante pulmonar (TP) se ha considerado en las últimas décadas una alternativa terapéutica en los pacientes en fases terminales de la enfermedad y en situación de insuficiencia respiratoria crónica (IRC)^{9,13}, con unas cifras de supervivencia en torno al 50% a los 5 años del TP en pacientes altamente seleccionados^{13,14}.

Sin embargo, este procedimiento en la EPOC, no está exento de controversia en los últimos años. Diversos autores han reseñado la eficacia del TP en las fases finales de la enfermedad, tanto en términos de supervivencia como de calidad de vida¹⁴⁻¹⁹, mientras que otros autores han cuestionado la utilidad de este procedimiento en la EPOC^{11,20-22}, ya que es, junto con la fibrosis pulmonar, la que peores resultados en cuanto a supervivencia a largo plazo obtiene¹³.

En nuestra opinión, basada en la experiencia de nuestro grupo de trasplante, los resultados del procedimiento en la EPOC distan bastante de los obtenidos en otras patologías como la fibrosis quística (FQ)¹³.

Por este motivo, nos planteamos analizar los resultados que el TP puede ofrecer a los pacientes con EPOC, en cuanto a supervivencia y a función pulmonar, en base a nuestra propia experiencia, así como analizar qué factores influyen en el pronóstico, tanto en el postoperatorio inmediato, como a largo plazo, para intentar así identificar aquellos pacientes que se podrían beneficiar de un TP.

2. ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

2.1 CONCEPTO DE EPOC

La EPOC es una enfermedad multidimensional que afecta, en proporción diversa, al árbol tráqueo-bronquial, al tejido alveolar, a la circulación pulmonar, a la musculatura respiratoria y a diversos órganos extrapulmonares. Recientemente, la European Respiratory Society (ERS) y la American Thoracic Society (ATS) han publicado un documento de consenso en el que se define la EPOC como “un proceso prevenible y tratable, caracterizado por una limitación al flujo aéreo no completamente reversible, generalmente progresiva y asociada a una respuesta inflamatoria anormal de los pulmones a partículas o gases nocivos, fundamentalmente producidos por el hábito tabáquico. Aunque la EPOC afecta primariamente a los pulmones, también produce consecuencias sistémicas extrapulmonares significativas”¹⁰.

Por otra parte, la Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), publica, en 2008, una definición similar: “la EPOC es una enfermedad prevenible y tratable con algunos efectos extrapulmonares significativos que pueden contribuir a la severidad en pacientes individuales. Su componente pulmonar está caracterizado por una limitación al flujo aéreo que no es completamente reversible. Esta limitación al flujo aéreo es normalmente progresiva y está asociada con una respuesta inflamatoria del pulmón a partículas o gases nocivos”⁹.

La limitación al flujo aéreo característica de la EPOC es consecuencia de la enfermedad de la vía aérea pequeña (bronquiolitis obstructiva) y la destrucción parenquimatosa (enfisema).

La bronquitis crónica (BC) constituye la manifestación clínica fundamental de la afectación del árbol tráqueo-bronquial en la EPOC. Por consenso internacional, se acepta que un paciente padece BC si presenta tos y/o expectoración durante más de tres meses al año, dos años consecutivos, en ausencia de otras causas que puedan explicarla como bronquiectasias (BQ), insuficiencia cardíaca, etc¹⁰.

La bronquiolitis, es decir, la inflamación de la pequeña vía aérea periférica de calibre inferior a 2 mm también está presente en la EPOC. De hecho, es su presencia la que contribuye de forma más notable a la limitación del flujo aéreo que caracteriza la enfermedad⁷.

El enfisema pulmonar se define en términos anatomopatológicos como la destrucción permanente de los espacios aéreos más allá del bronquiolo terminal¹⁰. La desaparición de las paredes alveolo-capilares supone la coalescencia de alveolos vecinos, causa la aparición de auténticas cavidades en el seno del parénquima pulmonar (bullas), dificulta el tránsito de la sangre a través de la circulación pulmonar, lo que es motivo de hipertensión pulmonar (HP) y cor pulmonale, y altera de forma notable el intercambio pulmonar de gases, especialmente durante el ejercicio.

Las alteraciones estructurales de las vías aéreas y del parénquima pulmonar descritas anteriormente, tienen consecuencias directas sobre la función de los músculos respiratorios, especialmente el diafragma. En primer lugar, la obstrucción crónica al flujo aéreo que se produce en la EPOC supone el desarrollo de insuflación pulmonar, aumento del volumen pulmonar, y aumento del trabajo ventilatorio. Ambas circunstancias, unidas a un intercambio de gases ineficaz, con la aparición de hipoxemia arterial y, en ocasiones, hipercapnia, pueden causar fatiga diafragmática y, eventualmente, fracaso ventilatorio⁶.

Como se ha comentado anteriormente, la EPOC no sólo se circunscribe exclusivamente al pulmón, sino que también tiene consecuencias sistémicas significativas. Los denominados efectos sistémicos de la EPOC son de descripción relativamente reciente^{4,5,8}. Aunque en la actualidad es imposible determinar si se trata de una mera asociación de circunstancias o si la EPOC es *per se* la responsable de la afectación sistémica de muchos pacientes^{3,8}, lo bien cierto es que las guías de actuación clínica no se limitan exclusivamente al aspecto pulmonar de la EPOC^{9,23}. Aspectos tales como la inflamación sistémica, la HP, la comorbilidad cardiovascular, la malnutrición, la disfunción muscular esquelética, las alteraciones

endocrino-metabólicas, la anemia, la ansiedad o la comorbilidad infecciosa, deben ser tenidos en cuenta en el manejo de la EPOC.

2.2 EPIDEMIOLOGÍA

La EPOC es una causa importante de morbilidad y mortalidad de distribución mundial, representando la cuarta causa de muerte en los Estados Unidos (EE.UU) y Europa¹⁰. Los datos de prevalencia subestiman las cifras reales de EPOC ya que la enfermedad generalmente no se diagnostica hasta que es clínicamente aparente y moderadamente avanzada.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima en más de 80 millones los afectados por EPOC moderada-severa, con más de tres millones de fallecidos por esta enfermedad en 2005. Asimismo, prevé que para el año 2030, será la tercera causa de muerte en el mundo²⁴. Por su parte, el Centro para el Control de Enfermedades de Atlanta, estimó la prevalencia de EPOC en EE.UU. en 60 casos/1000 habitantes en el año 2000².

En un estudio multicéntrico realizado en la década de los 90 en España¹, la prevalencia se estableció en el 9,1% en los individuos de más de 40 años, con una prevalencia del 15% en individuos fumadores, del 12,8% en exfumadores y del 4,1% en no fumadores. La distribución por sexos, estableció una prevalencia del 14,3% en hombres y un 3,9% en mujeres. Otro estudio epidemiológico multicéntrico, también realizado en nuestro país y publicado recientemente²⁵, ha establecido una prevalencia para la EPOC, definida según los criterios GOLD⁹, del 10,2%, mayor en hombres (15,1%) que en mujeres (5,6%) y con un incremento significativo en individuos de edad avanzada (>70 años, 22,9%).

Por este motivo, podemos considerar la EPOC como una enfermedad muy prevalente, hasta un 25% de la población adulta por encima de los 40 años puede tener una limitación al flujo aéreo de carácter leve o de mayor gravedad, con una tendencia a ver aumentada su incidencia en los próximos años²⁶⁻²⁹.

Del mismo modo, la enfermedad tiene un importante impacto en la calidad de vida de los pacientes, reduciendo el pronóstico vital de los mismos, falleciendo en el mundo al menos 2,75 millones de pacientes cada año²⁸ y en España más de 18.000 pacientes al año por causa de esta enfermedad, según datos del Instituto Nacional de Estadística³⁰.

Además del coste en vidas de la enfermedad, el coste socio-sanitario no es nada despreciable. En la Unión Europea, el coste de las enfermedades respiratorias supone un 6% del presupuesto sanitario global, con la EPOC consumiendo el 56% de los recursos, unos 39,6 billones de euros³¹. En EE.UU, los costes directos de la EPOC ascendieron a 18 billones de dólares en 2002 y los indirectos a 14,1 billones de dólares³².

2.3 FACTORES DE RIESGO. ETIOLOGÍA

En nuestra sociedad, el hábito tabáquico es el principal factor de riesgo de la EPOC¹⁰. Sin embargo, el hecho de que no todos los fumadores desarrollen la enfermedad, hace que el tabaco se considere un factor patogénico necesario pero no suficiente para el desarrollo de la misma, postulándose la necesidad de que coexistan otros factores relacionados. Entre ellos cabe destacar factores de tipo individual y de tipo ambiental que se describen a continuación.

- **Exposición a partículas inhaladas**

De las múltiples exposiciones inhaladas que se producen a lo largo de la vida, sólo el tabaco, los polvos industriales y sustancias químicas en forma de vapores, irritantes o humos, han sido relacionadas como causa de EPOC⁹.

El tabaco es, de lejos, el principal factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad. El humo del tabaco contiene aproximadamente unas 6000 sustancias químicas, muchas de ellas altamente reactivas y con efecto oxidante^{33,34}. Los individuos fumadores tienen una mayor prevalencia de síntomas respiratorios, una

mayor afectación de la función pulmonar y una mayor mortalidad por EPOC que los individuos no fumadores. Asimismo, el riesgo de desarrollar EPOC en fumadores es dosis-dependiente⁹. La edad de inicio del hábito tabáquico, el total de años/paquete (a/p) fumados y la persistencia del hábito son factores predictores de mortalidad en la EPOC. Sin embargo, no todos los fumadores desarrollan clínicamente la enfermedad, lo que sugiere que factores genéticos pueden modificar el riesgo individual. La exposición pasiva al humo del tabaco, incluso la exposición del feto durante el embarazo, pueden ser factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad⁹.

Las exposiciones ocupacionales y la contaminación ambiental, tanto doméstica como exterior, contaminación urbana, también tienen un efecto en la génesis de la EPOC, si bien menor que el impacto del tabaco.

- **Sexo**

El papel del sexo como factor de riesgo para el desarrollo de EPOC no está debidamente aclarado³⁵. Si bien históricamente se había constatado la mayor prevalencia de la enfermedad entre los varones, estudios en países desarrollados muestran que la prevalencia de la enfermedad es prácticamente similar en ambos sexos, lo que probablemente refleja cambios en los patrones de consumo de tabaco². Algunos estudios, han mostrado, incluso, una mayor susceptibilidad de las mujeres a los efectos del humo del tabaco³⁵.

- **Infecciones respiratorias**

Las infecciones víricas y bacterianas pueden contribuir a la patogenia y progresión de la EPOC³⁶. Una historia de infecciones respiratorias severas en la infancia se ha asociado con una reducción de la función pulmonar y un incremento de los síntomas respiratorios en la edad adulta³⁷.

- **Desarrollo pulmonar**

El crecimiento y desarrollo de los pulmones se ha relacionado con procesos que ocurren durante la gestación, el nacimiento y las exposiciones ambientales durante la infancia. Cualquier factor que afecte al crecimiento y desarrollo pulmonar durante la gestación y la infancia tiene el potencial para aumentar los riesgos individuales de desarrollar EPOC³⁸⁻⁴⁰.

- **Estrés oxidativo**

Los pulmones están continuamente expuestos a agentes oxidantes generados tanto endógenamente, en los fagocitos y otros tipos celulares, como exógenamente, debido a los contaminantes aéreos o al humo del tabaco. Además, los oxidantes intracelulares, derivados del transporte de electrones en las mitocondrias entre otros, están relacionados con múltiples mecanismos de señalización celular. Estos órganos están protegidos contra los cambios oxidativos mediante sistemas enzimáticos y no enzimáticos bien desarrollados. Cuando este equilibrio se ve alterado, bien por un exceso de agentes oxidantes o bien por un defecto de sistemas antioxidantes, sucede el estrés oxidativo (EO)^{34,41}.

Este fenómeno no sólo produce una lesión directa sobre el parénquima pulmonar sino que, además, activa los mecanismos moleculares que inician la cascada inflamatoria. Por tanto, este desequilibrio entre oxidantes y antioxidantes puede tener un papel patogénico en el desarrollo de la enfermedad⁴¹.

- **Genes específicos. Déficit de α 1 antitripsina**

La EPOC es una enfermedad poligénica y un ejemplo clásico de interacción genética-ambiental. Varios estudios de asociación genética han relacionado a múltiples genes con la patogenia de enfermedad, como el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β 1)⁴², la epóxido hidroxilasa microsomal 1 (mEPHX1)⁴³ y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α)⁴⁴.

Sin embargo, el riesgo genético mejor documentado para el desarrollo de EPOC es el déficit de alfa 1-antitripsina (DA1AT)^{45,46}. El DA1AT se define por una concentración reducida en suero de la proteína (también denominada α 1- inhibidor de proteasa), o por la identificación de un genotipo defectuoso. Ésta es una enfermedad autosómica recesiva en la que está alterado el gen *SERPINA1*, que codifica la proteína A1AT. Es un gen de 12,2 kb localizado en el brazo largo del cromosoma 14 (14q31-32.3), ampliamente pleomórfico del que, hasta la fecha, se han identificado más de 100 variantes alélicas^{46,47}.

La manifestación de la enfermedad se relaciona con variantes nulas o con genotipos defectuosos en la expresión génica, la translación o la síntesis proteica⁴⁶. La mayoría de los individuos con enfermedad pulmonar o hepática son homocigóticos para los alelos Z o S (fenotipos ZZ o SS), o heterocigóticos para ambos alelos (fenotipos MS-MZ o SZ), resultando en todos ellos una disminución de la concentración sérica de la proteína⁴⁸.

La función fisiológica más importante de la A1AT es la desactivación de enzimas proteolíticas, liberadas en el tejido pulmonar como consecuencia de las respuestas inmunes celulares, desencadenadas por las agresiones patógenas en la superficie pulmonar. Durante los procesos de fagocitosis, se liberan agentes oxidantes y proteasas. La proteasa más importante es la elastasa del neutrófilo que tiene gran potencial destructivo de los componentes de la matriz pulmonar. En los sujetos sanos, la relación entre proteasas y antiproteasas es de 1:1, siendo la A1AT la que se encuentra en mayor concentración y la que mayor afinidad tiene por la elastasa del neutrófilo. Ésta es la razón por la que el déficit del α 1- inhibidor de proteasa conlleva una destrucción del parénquima pulmonar al ponerse en marcha las reacciones inmunitarias celulares en dicho órgano⁴⁹.

La prevalencia de esta enfermedad es baja y de distribución heterogénea según razas y países. En España se ha estimado que hay unas 12.000 personas con fenotipo deficiente ZZ, y es tras Italia el país con mayor número de DA1AT grave de Europa⁵⁰.

- **Estado socio-económico**

El riesgo de padecer EPOC es mayor conforme el nivel socio-económico disminuye⁵¹, probablemente condicionado por una mayor exposición a factores inhalatorios, hacinamiento, desnutrición, etc^{52,53}.

- **Nutrición**

Como veremos posteriormente, es frecuente la asociación de EPOC con un estado nutricional deficitario, si bien no se conocen con exactitud cuáles son los mecanismos que ocasionan desnutrición en la EPOC. En la actualidad se acepta que puedan tener un origen multifactorial, a partir de una base de susceptibilidad genética⁵⁴. No obstante, un estado nutricional deficitario puede condicionar el desarrollo de EPOC. En este sentido, Coxson y cols. han podido comprobar mediante tomografía axial computerizada (TAC) la aparición precoz de enfisema en mujeres malnutridas por anorexia nerviosa⁵⁵.

2.4 PATOGENIA

La patogenia de la EPOC no es bien conocida, en parte debido a la heterogeneidad del término, que engloba, al menos, una enfermedad de la vía aérea (BC/bronquiolitis) y otra del parénquima pulmonar (enfisema).

La existencia de inflamación en el tracto respiratorio de los pacientes con EPOC parece ser una manifestación excesiva de la respuesta inflamatoria normal de la vía aérea ante irritantes crónicos como el tabaco, la polución ambiental y las exposiciones ocupacionales³⁴. Esto sugiere que en los fumadores que desarrollan EPOC, existe una regulación anormal de la respuesta inflamatoria en los pulmones⁵⁶. Los factores de riesgo para esta susceptibilidad no se conocen bien y pueden incluir factores genéticos y epigenéticos, alteraciones en la regulación inmunitaria, resolución defectuosa de la inflamación y mecanismos de reparación anormales⁵⁷. Sin embargo, la relación entre la respuesta inflamatoria en los

pulmones y el descenso progresivo y acelerado del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) característico de la enfermedad, no está claro⁵⁶.

No sólo el humo del tabaco causa la inflamación directamente, sino que el daño del tejido alveolar amplifica aún más los procesos inflamatorios, estimulando potencialmente los procesos autoinmunes y los estímulos que aumentan el efecto de las células inflamatorias en los pulmones dañados⁵⁸.

Esta inflamación está agravada por el EO y un exceso de proteasas en el tejido pulmonar. La conjunción de todos estos mecanismos podría explicar la producción de la enfermedad.

2.4.1 Inflamación

La EPOC se caracteriza por un patrón específico de inflamación que implica a neutrófilos, macrófagos y linfocitos en el tracto respiratorio inferior.

En la enfermedad estable, abundantes macrófagos cargados de pigmento se acumulan en los bronquiolos y los alveolos, siendo las células inflamatorias más frecuentes en los pulmones³³. De la misma manera, los neutrófilos están presentes en el interior de la luz de la vía aérea, en las glándulas y se acumulan progresivamente a medida que la enfermedad empeora.

También se observa un acúmulo de linfocitos. Es patognomónico de la EPOC la presencia de linfocitos T CD8+, en la vía aérea, las estructuras alveolares, los vasos sanguíneos y los ganglios linfáticos³⁴. Los mastocitos y los eosinófilos están también aumentados en la vía aérea y en el líquido del lavado broncoalveolar (BAL) de estos pacientes.

Estas células, liberan abundantes mediadores inflamatorios con efectos quimiotácticos como leucotrieno B₄, Interleuquina (IL) 8, citoquinas proinflamatorias como el TNF- α , IL-1 β , IL-6, y factores de crecimiento tumoral como TGF- β que interactúan con las células estructurales de la vía aérea y del parénquima pulmonar.

Como resultado, esta inflamación de la vía aérea se asocia con un incremento de la producción de moco, una disminución en la capacidad de aclaramiento mucociliar y un aumento de la permeabilidad de la barrera del epitelio alveolar⁵⁷, fenómenos que se observan en la BC.

Además de los fenómenos inflamatorios a nivel pulmonar, se ha introducido en los últimos años el concepto de inflamación sistémica en relación con la EPOC y, en particular, con la comorbilidad que frecuentemente acompaña a esta enfermedad^{3,5,59,60}.

No hay una definición precisa de inflamación sistémica en la EPOC³. Los diversos estudios sobre el tema han relacionado la presencia de inflamación sistémica con la elevación de la concentración plasmática de diversos marcadores inflamatorios en pacientes con EPOC con respecto a individuos control⁶¹. Entre estos marcadores destacan diversos reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR), fibrinógeno, leucocitos circulantes, y varias citoquinas (IL-6, IL-8, TNF α)⁶¹.

La PCR, es una proteína reactante de fase aguda sintetizada por el hígado en respuesta al estímulo inducido por la IL-6. Tiene un efecto proinflamatorio y proaterogénico y favorece la liberación de citoquinas proinflamatorias por los monocitos, como la IL-1b y el TNF α . Esta proteína se encuentra elevada en la EPOC, algo que también se observa en los individuos fumadores activos que no presentan la enfermedad⁶². Valores elevados de PCR se han correlacionado directamente con el grado de disnea y con la aparición de una HP e inversamente con la calidad de vida, la capacidad de ejercicio, la presión arterial de oxígeno (PaO₂) y el índice de masa corporal (IMC)⁶³⁻⁶⁵.

El TNF α , es una proteína que desempeña un papel mediador en la respuesta inflamatoria, en la que interviene al iniciar la cascada de las citoquinas. En las secreciones respiratorias de los pacientes que presentan una EPOC, se encuentra en concentraciones elevadas, sobre todo durante las exacerbaciones^{66,67}. También aumentan sus valores séricos y su producción por las células monocitarias de la

sangre periférica en los pacientes que tienen una EPOC con pérdida asociada de peso, masa muscular e HP⁶⁵. La determinación de los valores séricos de estos marcadores pudiera ser útil, en asociación o no con la valoración de los factores de riesgo más conocidos, para predecir el pronóstico de la enfermedad, pero no se dispone de información suficiente como para establecer definitivamente este criterio⁶⁸.

Existen dos puntos de vista en cuanto al mecanismo de la inflamación sistémica en la EPOC. Para unos sería el resultado de un desbordamiento (spill-over) del proceso inflamatorio pulmonar que caracteriza la EPOC en el torrente circulatorio⁶⁹, mientras que para otros la EPOC sería una expresión más de un estado sistémico inflamatorio que comprometería a múltiples órganos⁷⁰.

Sea causal o casual, los pacientes con EPOC, particularmente en las exacerbaciones y en la fase avanzada de la enfermedad^{71,72}, presentan un estado de inflamación sistémica, la cual se expresa por un aumento de citocinas como la IL-1 β , IL-6, IL-8 y TNF α , de proteínas de fase aguda circulantes como la PCR, el fibrinógeno, la proteína D del surfactante o el amiloide sérico A, así como alteraciones en determinadas células circulantes^{5,61,72}.

2.4.2 Estrés oxidativo

El desequilibrio entre agentes oxidantes, sobre todo exógenos como el tabaco, y los antioxidantes endógenos provocan importantes lesiones tanto en la matriz extracelular como en el epitelio de la vía aérea^{41,56,73}. Se ha comprobado que la exposición al humo del tabaco produce EO y liberación de mediadores inflamatorios en la vía aérea, lo que podría determinar un descenso progresivo de la función pulmonar y actuar, además, como factor inflamatorio mediado por citocinas⁷⁴.

Por otro lado, alteraciones genéticas de las enzimas antioxidantes, como la superóxido dismutasa, el glutatión-S-transferasa o la hemooxigenasa-1, pueden favorecer el EO y el consecuente daño pulmonar⁷⁵.

Numerosos estudios han documentado un aumento en la expresión de marcadores de EO en los pulmones de pacientes con EPOC, comparado con sujetos sanos o fumadores que no han desarrollado la enfermedad⁷³.

Un ejemplo de esta expresión amplificada es el 4-hidroxi-2-nonenal (4HNE), un producto final de la peroxidación lipídica altamente reactivo, presente en los pulmones con EPOC. El 4HNE reacciona con las proteínas extracelulares formando moléculas más complejas, que se hallan aumentadas en las células epiteliales y endoteliales de los pacientes con la enfermedad⁷⁶. El 4HNE actúa como quimiotáctico para los neutrófilos⁷⁷ e interviene en numerosas funciones celulares, como la proliferación-inhibición celular⁷⁸, la apoptosis de las células T⁷⁹ y la activación de varios mecanismos de señalización celular⁸⁰.

La presencia de un elevado EO en los pulmones con EPOC ha sido recientemente confirmada con el hallazgo de la sobreexpresión de la 8-hidroxi-2-desoxi-guanosina, que se forma por la reacción de los hidroperóxidos con la base guanosina del ácido desoxi-ribonucleico (ADN)⁸¹.

El EO puede jugar un papel potencial en los mecanismos patogénicos de la EPOC a través de múltiples acciones. Éstas incluyen la inactivación de antiproteasas, como la A1AT o el inhibidor de la secreción de leucoproteasas⁸², o la activación de metaloproteasas por los oxidantes⁸³, resultando en una alteración del equilibrio proteasa/antiproteasa en el pulmón, que forma la base de la teoría del mismo nombre para la patogénesis del enfisema⁸⁴.

Los mecanismos moleculares relacionados con la expresión de los genes proinflamatorios se ven, también, influenciados por el EO⁵⁶. La activación génica por factores de transcripción se regula mediante múltiples mecanismos, entre ellos la remodelación del ADN, dependiente del equilibrio entre acetilación y desacetilación de las histonas nucleares, controlado por la actividad de las histona acetiltransferasas y las histona desacetilasas⁸⁵.

Los macrófagos de los fumadores muestran un descenso en la actividad de la histona desacetilasa⁸⁶, que también se ha observado en estudios experimentales en modelos animales⁸⁷. De este modo, la alteración de mecanismos moleculares como la activación del factor de transcripción y la remodelación de la cromatina, como resultado del incremento de EO, puede ser responsable de una inflamación permanente en la EPOC⁵⁶.

Por tanto, el EO está íntimamente relacionado con la muerte celular, incluida la apoptosis de las células alveolares en el enfisema humano y experimental^{88,89}. Además, este EO subyace en muchos de los mecanismos que se piensa influyen en el envejecimiento, lo que puede disminuir el umbral de la lesión pulmonar a consecuencia del tabaco⁹⁰.

2.4.3 Desequilibrio proteasas-antiproteasas

El concepto de que un exceso de actividad proteolítica puede provocar la destrucción pulmonar, en concreto la destrucción de la pared alveolar característica del enfisema, se denomina hipótesis proteasa-antiproteasa y actualmente está ampliamente aceptada³³.

El equilibrio entre las proteasas y las antiproteasas puede modificarse por múltiples circunstancias^{34,57}, además de por un defecto congénito de antiproteasas, como en el caso del DA1AT^{45,46}.

Una respuesta inflamatoria importante, especialmente con la liberación de enzimas derivadas de los neutrófilos, puede producir grandes cantidades de proteasas con actividad elastolítica (metaloproteinasas de la matriz MMP9 y MMP12 y cisteína proteasas) todas ellas con concentraciones elevadas en el tracto respiratorio inferior de los pacientes con EPOC.

De la misma manera, la respuesta inflamatoria puede alterar el espectro de proteínas antiproteasas, susceptibles al EO, que se produce con la asociación de la liberación de radicales libres de oxígeno por parte de las células inflamatorias más el

efecto oxidante directo del humo del tabaco. Este aumento de la actividad proteolítica, asociado a la disminución de la actividad antiproteolítica, tiene como consecuencia la destrucción tisular.

Por otra parte, las proteasas también contribuyen a la patogénesis de la EPOC por mecanismos diferentes de la destrucción de la matriz extracelular. En este contexto, la proteólisis de la elastina mediada por la MMP12, genera péptidos con una importante acción quimiotáctica sobre los macrófagos⁹¹. De la misma manera, la elastasa del neutrófilo puede inducir la activación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) ocasionando metaplasia epitelial⁹² y puede estimular directamente la contracción de los fibroblastos provocando la broncoconstricción de la vía aérea pequeña⁹³.

Todo ello explica el papel que juegan las proteasas y antiproteasas en la patogenia de la EPOC, bien por degradación directa de la matriz conectiva tisular, bien por la activación y regulación de la actividad celular.

2.4.4 Apoptosis

El paradigma tradicional para explicar la destrucción de la pared alveolar se basa en la respuesta inflamatoria y en el desequilibrio entre proteasas y antiproteasas, como se ha visto con anterioridad. Sin embargo, mecanismos independientes de la inflamación pueden contribuir al desarrollo de la EPOC.

Se ha sugerido que una de las características centrales del enfisema, por ejemplo, la pérdida de células alveolares, puede estar causada por un aumento de la apoptosis celular⁵⁷.

Algunos estudios han documentado un incremento de la apoptosis celular en los pulmones enfisematosos, afectando principalmente a las células endoteliales de la pared alveolar⁹⁴. A nivel experimental también se ha evidenciado la capacidad de producir enfisema en animales disminuyendo la actividad del factor de crecimiento

endotelial vascular (VEGF) o su señal⁹⁵. Esta disfunción del VEGF también se ha relacionado con el enfisema en humanos⁹⁴.

Existen evidencias de que la apoptosis puede iniciar la destrucción de la pared alveolar y el ensanchamiento de los espacios alveolares. La apoptosis requiere la activación de enzimas intracelulares denominadas caspasas. En estudios realizados en animales, la instilación de caspasa 3 activa tiene como consecuencia una apoptosis aguda y el ensanchamiento de los espacios alveolares⁹⁶.

La asociación entre apoptosis y elastólisis pulmonar no está del todo clara, pero parece que existe una interacción entre ellas, de tal manera que el humo del tabaco, además de poner en marcha los mecanismos de inflamación y proteólisis analizados previamente, podría activar algunas rutas de la apoptosis⁵⁷. Del mismo modo, el EO también se ha relacionado con el desarrollo de la apoptosis en estas células³³.

2.4.5 Fibrosis

La vía aérea pequeña de los pacientes con EPOC acumula característicamente células mesenquimales y la matriz extracelular colágena que éstas producen. Esta respuesta fibrótica, similar a las cicatrices en otras localizaciones, tiende a la retracción, lo que influye en la broncoconstricción, determinante en la limitación al flujo aéreo propia de la EPOC.

En este contexto, el TGF- β 1 juega un papel importante, ya que es un potente activador de los fibroblastos, induciéndoles a producir matriz extracelular. Además, estimula el reclutamiento de estos fibroblastos y aumenta la capacidad de contracción de la matriz extracelular³³.

Además del TGF- β 1, otras citoquinas presentes en los pulmones de pacientes afectados de EPOC, IL-4 e IL-13 y factor de crecimiento fibroblástico (FGF), pueden modular la actividad de los fibroblastos, desencadenando la aparición de fibrosis^{34,57}.

2.4.6 Envejecimiento

Existe una amplia evidencia de características compartidas entre el enfisema y el envejecimiento pulmonar, que permite formular hipótesis donde ambas condiciones compartan mecanismos subyacentes, incluyendo el EO, la inflamación y la apoptosis^{97,98}.

El equivalente celular del envejecimiento se denomina senescencia, que se caracteriza por un estado no proliferativo en el cual las células están metabólicamente activas y resistentes a la apoptosis. Existen múltiples mecanismos celulares y moleculares asociados con la senescencia celular como la acumulación de daños⁹⁹, una reparación defectuosa¹⁰⁰ y modificaciones epigenéticas en el ADN nuclear¹⁰¹, daños proteicos por el EO¹⁰² y degradación telomérica¹⁰³.

Existen, también, evidencias considerables de senescencia o envejecimiento causado por el humo del tabaco en los pulmones enfisematosos¹⁰⁴⁻¹⁰⁶. El EO, por su parte, provoca un acortamiento telomérico¹⁰⁷, que asociado a una sobreexpresión del gen p21 en las células epiteliales y endoteliales en pulmones enfisematosos¹⁰⁸, aceleran el proceso normal de envejecimiento celular.

Por todo ello, hay una tendencia a incluir la EPOC como una de las enfermedades asociadas al envejecimiento prematuro^{56,109}.

2.5 ANATOMÍA PATOLÓGICA

El término EPOC se usa para definir a pacientes que presentan una obstrucción irreversible al flujo aéreo que normalmente es el resultado de la asociación de BC y enfisema. La enfermedad se asocia con tres lesiones patológicas principales: BC obstructiva, enfisema y la formación de tapones mucosos.

2.5.1 Bronquitis crónica

La BC se define clínicamente como la presencia de tos productiva de origen indeterminado, que sucede en la mayoría de los días durante tres o más meses en al menos dos años sucesivos, tras ser descartadas otras causas de dicha tos.

La luz de la vía aérea de los pulmones afectados de BC, contiene una cantidad excesiva de moco, aproximadamente diez veces más que en condiciones normales en las vías aéreas centrales y unas veinte veces en las vías aéreas periféricas¹¹⁰. La pared bronquial se encuentra engrosada debido al aumento de tamaño de las glándulas secretoras de mucina que, en ocasiones, invaden la luz bronquial. La superficie mucosa puede presentar una pérdida de sus pliegues rugosos, con edema y erosiones focales.

La principal anomalía de la BC es la hipersecreción mucosa debido al incremento de las glándulas submucosas y la metaplasia/hiperplasia celular en la superficie epitelial¹¹⁰⁻¹¹². Las glándulas mucosas traqueobronquiales de la submucosa bronquial se encuentran aumentadas de tamaño y sus conductos hacia la luz bronquial dilatados. El método más comúnmente aceptado para la medición de estas glándulas mucosas es el índice de Reid¹¹³ que representa la ratio entre el grosor de la glándula y el grosor de la pared bronquial, medido desde la membrana subepitelial hasta el pericondrio. Un índice de Reid de 0,4 o menor se considera normal mientras que superior a 0,5 es sugestivo de BC.

Otros hallazgos presentes son el incremento del número de neutrófilos y macrófagos^{114,115} y linfocitos, predominantemente CD8+^{115,116}, lo que traduce una implicación de la inflamación en la patogenia de esta entidad, con la expresión de citoquinas y otros mediadores inflamatorios. La presencia de eosinófilos es habitualmente discreta, pero las células mastoideas pueden estar aumentadas en la mucosa y en las glándulas submucosas¹¹⁷. Por último, puede estar presente cierto grado de metaplasia escamosa en la mucosa bronquial o bronquiolar.

2.5.2 Enfisema

La ATS define el enfisema como “una condición del pulmón caracterizada por el ensanchamiento patológico y anormal de los espacios aéreos distales al bronquiolo terminal, acompañado de la destrucción de su pared”¹¹⁸.

Existen diversos tipos de enfisema en función de qué parte del acino pulmonar se halle afectada^{119,120}. En el enfisema centroacinar (centrolobulillar o acinar proximal) sólo se afecta la parte central o proximal del acino, mientras que en el enfisema panacinar (panlobulillar) la totalidad del acino se encuentra destruido.

Existen otros tipos de enfisema como el enfisema intersticial o la bulla gigante enfisematosa, que no se desarrollarán en este capítulo.

2.5.2.1 Enfisema Centroacinar

Se define como la distensión y destrucción principalmente limitada a las partes centrales o proximales de los acinos, formadas por los bronquiolos respiratorios, mientras que los alveolos distales están respetados. Así, hay espacios aéreos enfisematosos y normales dentro del mismo acino y del mismo lobulillo. Este patrón se asocia frecuentemente con el hábito tabáquico y afecta principalmente a las porciones superiores y posteriores de los pulmones. En el enfisema centrolobulillar grave también se afecta el acino distal y, por tanto, se hace difícil la diferenciación con el enfisema panacinar.

Los pulmones se hallan agrandados e hiperinsuflados. Los espacios enfisematosos están situados a medio camino entre el centro y la periferia del acino. En función de la severidad del enfisema, los espacios aéreos en la periferia del acino pueden estar respetados o también destruidos y agrandados. Son comunes los depósitos de pigmentos, pero en menor cantidad que en los pacientes con neumoconiosis.

Es frecuente la heterogeneidad en la afectación de distintos lóbulos, e incluso en zonas del mismo lóbulo, siendo más frecuentes estos hallazgos en los lóbulos superiores, sobre todo en los segmentos apicales.

A nivel microscópico, los bronquiolos respiratorios se encuentran destruidos y agrandados, con un aumento del tamaño de los espacios aéreos en el centro del acino secundario, confluyendo los espacios enfisematosos y pudiendo estar presente cierto grado de bronquiolitis¹²¹.

La lesión principal consiste en la destrucción del parénquima pulmonar más que la dilatación proximal que se observa en el enfisema debido al polvo. Se puede observar una fibrosis relativamente acelular y colagenizada en las regiones centrales.

2.5.2.2 Enfisema panacinar

Se caracteriza por una afectación difusa, bilateral pulmonar en la cual tanto los ductos alveolares como los bronquiolos respiratorios se encuentran agrandados provocando una destrucción uniforme del tejido alveolar. Al contrario que el enfisema centroacinar, el enfisema panacinar tiende a aparecer, la mayoría de las veces, en los campos inferiores y es el tipo de enfisema que se produce en el DA1AT.

En este tipo de enfisema, el acino se encuentra afectado, agrandado y destruido por completo. Los lóbulos secundarios están afectados de manera uniforme desde el centro a la periferia. En las fases iniciales, los alveolos están ampliados y aplanados con pérdida de la fuerte distinción entre los ductos alveolares y los alveolos. Algunos cambios propios de la BC pueden estar presentes, como el incremento de macrófagos e inflamación crónica en la pared de la vía aérea. Con la pérdida de tejido elástico en los tabiques alveolares circundantes hay una menor tracción radial sobre las vías aéreas pequeñas. En consecuencia, tienden a colapsarse durante la espiración, una causa importante de obstrucción crónica al flujo aéreo en el enfisema grave. Además de la pérdida alveolar, disminuye el número de alveolos y capilares¹²².

2.5.2.3 Enfisema acinar distal

Se define como la afectación de la periferia del acino, más frecuentemente en los lóbulos superiores. Los ductos alveolares están predominantemente ampliados y destruidos.

Este tipo de enfisema se encuentra localizado típicamente en la zona subpleural de los lóbulos superiores y asocia con frecuencia cierto grado de fibrosis^{123,124}. Habitualmente se observa como espacios enfisematosos múltiples, contiguos y de localización subpleural, que pueden medir desde menos de 1 mm hasta más de 2 cm, asociando con frecuencia la presencia de bullas.

La periferia del acino se afecta a nivel subpleural, en los septos lobulares, en la vía aérea o próximo a los vasos. Las paredes de las bullas, cubiertas de pleura o de espacios enfisematosos adyacentes, pueden presentar cierto grado de fibrosis, mientras que el pulmón adyacente suele ser normal a menos que asocie enfisema acinar proximal o panacinar.

2.6 FISIOPATOLOGÍA

Actualmente, se conocen bien los mecanismos por los cuales los procesos patológicos presentes en la EPOC desencadenan las anomalías fisiológicas y los síntomas propios de la enfermedad.

2.6.1 Atrapamiento y limitación al flujo aéreo

La característica conceptual de la EPOC es la existencia de obstrucción crónica al flujo aéreo poco reversible, a diferencia del asma, tras tratamiento broncodilatador. Esta obstrucción al flujo aéreo tiene un doble origen¹²⁵.

Por un lado, las alteraciones en la estructura de la vía aérea pequeña aumentan la resistencia al flujo aéreo y lo limitan durante la espiración. La extensión

de la inflamación, la fibrosis y los exudados intraluminales en la vía aérea pequeña se correlaciona con la reducción del FEV₁ y su relación con la capacidad vital forzada (FVC) y, probablemente, con el descenso progresivo del FEV₁ característico de la EPOC⁷.

Por otro lado, la destrucción pulmonar que se observa en el enfisema provoca una disminución en los anclajes alveolares a los bronquios de pequeño calibre, lo que disminuye la tracción sobre éstos y contribuye al cierre de la vía aérea pequeña durante la espiración.

Esta obstrucción de la vía aérea distal provoca un atrapamiento aéreo progresivo en la espiración y como consecuencia directa, una hiperinsuflación pulmonar, la cual provoca una reducción de la capacidad inspiratoria y al mismo tiempo un incremento de la capacidad pulmonar residual, principalmente durante el ejercicio, denominada hiperinsuflación dinámica, dando como resultado la disnea y la limitación al ejercicio físico característicos de estos pacientes. Se cree que esta hiperinsuflación acontece en fases precoces de la enfermedad y es el principal mecanismo que explica la disnea durante el ejercicio¹²⁶.

2.6.2 Anomalías del intercambio gaseoso

El enfisema está más relacionado con las anomalías del intercambio gaseoso que con la reducción del FEV₁. Esta alteración en el intercambio gaseoso provoca hipoxemia e hipercapnia, que en general empeora a medida que la enfermedad progresa. La severidad del enfisema se correlaciona con la PaO₂ y otros marcadores de la relación ventilación/perfusión (V_A/Q).

La obstrucción de la vía aérea periférica provoca también una alteración de la relación V_A/Q, que, combinada con la afectación de la función de la musculatura respiratoria en las fases avanzadas de la enfermedad, provoca una reducción de la ventilación y, por consiguiente, la retención de carbónico o hipercapnia.

Las anomalías en la ventilación alveolar junto con una reducción del lecho vascular pulmonar empeoran todavía más la relación V_A/Q ⁹.

2.6.3 Hipersecreción mucosa

La tos crónica derivada de la hipersecreción mucosa, es una característica de la BC aunque no necesariamente está relacionada con la reducción al flujo aéreo; de hecho, no todos los pacientes afectados de EPOC tienen una hipersecreción mucosa sintomática.

Esta producción excesiva de moco se debe a la metaplasia mucosa del epitelio respiratorio con un aumento en las células globulares y una hipertrofia en las glándulas submucosas como respuesta al humo del tabaco y a otros agentes tóxicos. Múltiples mediadores inflamatorios y proteasas estimulan la producción mucosa y la mayoría de ellas a través de la activación del EGFR¹²⁷.

2.6.4 EPOC y bronquiectasias

La asociación de BQ y EPOC no es infrecuente, sobre todo en individuos fumadores¹²⁸⁻¹³⁰, estableciéndose su prevalencia confirmada mediante tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) en aproximadamente el 50% de pacientes con EPOC moderada-grave^{129,130}.

Aunque no hay estudios que analicen cuál es el papel de la presencia de las BQ secundarias en pacientes con EPOC, algunos grupos han observado, en una serie de pacientes con EPOC, que aquellos con BQ secundarias a una etiología conocida presentaban un mayor deterioro clínico-funcional en comparación con los pacientes con EPOC sin BQ o con BQ de causa desconocida¹³⁰.

Desde un punto de vista fisiopatológico, la EPOC y las BQ comparten múltiples aspectos, estando presente en ambas un componente inflamatorio de predominio neutrofílico que aumenta en las agudizaciones y mejora tras el tratamiento antibiótico o antiinflamatorio, si bien la mejoría es mucho más acusada en los

pacientes con EPOC, ya que en los pacientes con BQ suele quedar una inflamación remanente^{131,132}.

No hay estudios que analicen cuál es el patrón inflamatorio de pacientes con EPOC y BQ sincrónicas, si bien algunos autores han observado un incremento en la concentración de marcadores inflamatorios en esputo de estos pacientes. Éste es el caso de la sobreexpresión de IL-8 e IL-6 observada en pacientes con EPOC y BQ que no se evidencia en aquellos sin las BQ, lo que podría significar un exceso de inflamación atribuible a la presencia de éstas¹²⁹.

La presencia de *Pseudomonas aeruginosa*, muy frecuente en los pacientes con BQ, tiene un papel muy controvertido en los pacientes con EPOC. Algunos autores refieren que el hecho de que la infección por este microorganismo sea más frecuente en los pacientes con EPOC y se produzca una mayor obstrucción al flujo aéreo indica que esta bacteria precisaría de una alteración estructural previa de la vía aérea, hecho que ocurre con la presencia de BQ¹³³.

La presencia de este microorganismo en pacientes con EPOC se ha relacionado con un mayor número y gravedad de las agudizaciones^{134,135}, mayor obstrucción al flujo aéreo^{136,137}, hospitalizaciones recientes¹³⁸ y un mayor índice BODE (Body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, exercise capacity index)¹³⁵.

En conclusión, este fenotipo de pacientes con EPOC y BQ no debidas a otras causas presenta una mayor inflamación sistémica y bronquial, un mayor número y gravedad de las agudizaciones y una menor calidad de vida, por lo que la presencia de BQ podría impactar de forma negativa en la propia historia natural de la EPOC, si bien este extremo no se ha estudiado de forma directa¹³⁹.

2.6.5 Hipertensión pulmonar

La HP se define teniendo en cuenta el valor de la presión media en la arteria pulmonar (PAPm). Algunos autores ponen el límite en 20 mmHg en condiciones de reposo y a nivel del mar¹⁴⁰, si bien más recientemente se han considerado 25 mmHg^{141,142}.

En la EPOC, la HP suele ser leve o moderada, aunque también puede ser grave e incluso existir sin necesidad de una obstrucción al flujo aéreo importante¹⁴³, denominándose en este caso, HP desproporcionada. En general, se ha considerado como una HP grave desproporcionada la que presenta una PAPm mayor de 35-40 mmHg, a pesar de tratamiento correcto.

La prevalencia exacta de HP en la EPOC no se conoce, debido, en parte, a la dificultad de realizar estudios poblacionales a partir de una prueba diagnóstica invasiva como es el cateterismo cardiaco derecho¹⁴³. Según algunas series, la prevalencia se ha establecido en torno al 35% con una PAPm mayor de 20 mmHg en pacientes EPOC¹⁴⁴, en torno al 91% en pacientes con enfisema grave¹⁴⁵ o en el 50% en pacientes EPOC candidatos a TP o a cirugía de reducción de volumen pulmonar (LVRS)¹⁴¹.

La HP en la EPOC incluiría tres mecanismos patogénicos potenciales, el remodelado vascular, la disminución del número de vasos pulmonares por la destrucción enfisematosa y la trombosis pulmonar¹⁴³.

A medida que avanza la enfermedad, el mantenimiento de una situación de hipoxemia crónica induce la neomuscularización e hipertrofia de la capa media de las arteriolas pulmonares. En la EPOC grave aparece un engrosamiento de la íntima causado por células de músculo liso orientadas longitudinalmente, con abundante depósito de colágeno y fibrina. Esto provoca una vasoconstricción arteriolar que, asociado a los cambios estructurales previos, provoca una HP ligera-moderada.

Existe una respuesta inflamatoria en los vasos similar a la que se produce en la vía aérea que provoca una disfunción de la célula endotelial. Se ha observado que la extensión del remodelado vascular se correlaciona con la infiltración de la vía aérea por células inflamatorias¹⁴⁶.

La hipoxia alveolar es, probablemente, el factor más importante en el aumento de las resistencias vasculares pulmonares. La hipoventilación alveolar y la

hipercapnia, producen una vasoconstricción sinérgica con la hipoxia y parecen influir en el remodelado vascular¹⁴³.

Por último, la pérdida de lecho vascular pulmonar en el enfisema, contribuye también al aumento de la presión arterial pulmonar. Esta hipertensión progresiva puede provocar la hipertrofia del ventrículo derecho y, eventualmente, su disfunción, provocando cor pulmonale.

2.6.6 Manifestaciones sistémicas

Dejando al margen cuestiones de difícil solución cómo distinguir entre manifestaciones sistémicas o comorbilidad^{3,8}, lo bien cierto es que la EPOC se asocia a una serie de manifestaciones extrapulmonares con un claro impacto en la morbimortalidad^{4,5,8} y en el coste económico^{31,32}.

Diversos mecanismos patogénicos han sido relacionados con las comorbilidades en la EPOC, entre los más relevantes el tabaquismo, el envejecimiento, el sedentarismo y, como ya se ha comentado, la inflamación sistémica, los cuales interactuarían entre ellos amplificando su efecto.

Manifestaciones cardiovasculares¹⁴⁷, malnutrición¹⁴⁸, disfunción muscular esquelética¹⁴⁹, alteraciones endocrinometabólicas¹⁵⁰, anemia¹⁵¹, ansiedad¹⁵², etc. son aspectos a tener en cuenta en estos pacientes, por lo general de edad avanzada, de aquí que las guías de actuación clínica no se limiten exclusivamente al aspecto pulmonar de esta enfermedad^{9,23}.

2.6.7 Exacerbaciones

Las exacerbaciones representan un empeoramiento de la respuesta inflamatoria en la vía aérea de los pacientes con EPOC, desencadenada por infecciones víricas o bacterianas o por contaminantes ambientales.

En las exacerbaciones se ha observado un aumento de la presencia de neutrófilos y eosinófilos en el esputo y en la vía aérea de estos pacientes¹⁵³. Esto se asocia con incrementos de las concentraciones de diversos mediadores, incluidos el TNF- α , el leucotrieno B4 y la IL-8, y un incremento de biomarcadores de EO¹⁵⁴.

Igualmente, durante estos episodios se produce un aumento de la hiperinsuflación y atrapamiento aéreo que empeora la disnea y un empeoramiento de la relación V_A/Q que acentúa más la hipoxemia preexistente^{9,155}.

2.6.8 Déficit de α 1-antitripsina

En los pacientes afectados del DA1AT en su variante ZZ, esta proteína sufre una sustitución de lisina por ácido glutámico en la posición 342 de la secuencia de aminoácidos que provoca una alteración en la estructura terciaria de la molécula. Esta alteración provoca un retraso en la síntesis proteica en el retículo endoplasmático del hepatocito que hace que el 85% de la proteína sintetizada polimerice en compuestos más grandes. Estos polímeros no pueden seguir el metabolismo normal y se acumulan dentro del retículo endoplasmático^{45,46,156}. El acúmulo de los polímeros dentro del hepatocito produce una lesión celular que incrementa el riesgo de fibrosis y cirrosis hepática.

La disminución de la liberación de la proteína a la circulación sistémica produce el desequilibrio entre proteasas y antiproteasas que hemos visto con anterioridad responsable, junto a los procesos inflamatorios, de la lesión pulmonar⁴⁶.

2.7 HISTORIA NATURAL Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La EPOC tiene una historia natural variable y no todos los individuos evolucionan de la misma manera. Sin embargo, tal como se recoge en su definición, la EPOC es una enfermedad progresiva, especialmente si el individuo sigue expuesto a los agentes nocivos. El cese de exposición a estos agentes puede mejorar la función pulmonar, aunque se haya establecido la limitación al flujo aéreo, y disminuir la progresión de la enfermedad.

Sin embargo, una vez establecida la enfermedad, ésta y su morbilidad asociada, ya no son curables y precisarán de tratamiento de por vida, que podrá reducir los síntomas, mejorar la calidad de vida, reducir las exacerbaciones y, posiblemente, reducir la mortalidad. Además, y como ya se ha comentado anteriormente, cada día cobra mayor importancia la comorbilidad en la EPOC, dada la trascendencia que tiene en la evolución y el pronóstico⁹.

2.7.1 Clasificación espirométrica de la EPOC

La espirometría es imprescindible para el diagnóstico de la enfermedad y para su clasificación en estadios. El FEV₁ y su relación con la FVC son dos parámetros necesarios para establecer el diagnóstico y el nivel de gravedad de la EPOC.

Se considera obstrucción al flujo aéreo cuando el cociente FEV₁/FVC es menor de 0,7L tras el test broncodilatador. El valor del FEV₁ es el mejor indicador de la gravedad de la obstrucción al flujo aéreo y se utiliza como primer parámetro para clasificar la enfermedad (tabla 1)¹⁵⁷.

El impacto de la EPOC en un paciente determinado no depende sólo del grado de obstrucción al flujo aéreo, sino que está muy influenciado por la gravedad de los síntomas, especialmente la disnea y la disminución de la tolerancia al ejercicio.

TABLA 1. Clasificación espirométrica de la EPOC.

<u>NIVEL DE GRAVEDAD</u>	<u>FEV₁/FVC</u>	<u>FEV₁ posT-β₂⁺ (%)</u>
LEVE	<0,7	≥80%
MODERADA	<0,7	≥50% y < 80%
GRAVE	<0,7	≥30% y < 50%
MUY GRAVE	<0,7	<30% ó <50% con IRC*

+Postbroncodilatador

*IRC (Insuficiencia respiratoria crónica): PaO₂ <60mmHg con o sin hipercapnia (PaCO₂≥50 mm Hg) a nivel del mar, respirando aire ambiente.

2.7.2 ESTADIOS CLÍNICOS DE LA EPOC

Los síntomas característicos de la EPOC son la disnea crónica y progresiva, la tos y la producción de moco. La tos inicialmente puede ser intermitente, pero posteriormente es diaria, de poca intensidad, de predominio matutino y, rara vez, nocturna y no productiva. La expectoración suele ser más frecuentemente matutina, de color blanquecino, y de pequeña cuantía. Si su volumen es superior a 30 ml en 24 horas, sugiere la presencia de BQ. También puede existir un aumento de su volumen, o cambio de color, en las agudizaciones de la enfermedad.

Ambas, la tos y la expectoración, suelen preceder en años a la limitación del flujo aéreo. Este comportamiento ofrece una oportunidad única para identificar a los sujetos fumadores o con otros factores de riesgo e intervenir cuando la enfermedad aún no es un problema grave de salud.

La disnea, definida por dificultad en la respiración o por la sensación subjetiva de falta de aire, suele presentarse más tardíamente, cuando existe un daño pulmonar importante. Su presencia durante el esfuerzo suele ser el primer síntoma por el que consultan los pacientes. Es progresiva, y constituye el síntoma más relevante por su asociación con la calidad de vida del paciente, teniendo mejor correlación con la hiperinsuflación pulmonar o con los tests de ejercicio que con el grado de obstrucción¹⁵⁸.

Dada esta asociación entre alteraciones espirométricas y manifestaciones clínicas, la GOLD⁹ propone una clasificación de la EPOC en la que tiene en cuenta tanto la obstrucción al flujo aéreo como las manifestaciones clínicas (tabla 2).

Tabla 2. Estadios clínicos de la EPOC.

Estadio I: EPOC ligera. Caracterizada por una limitación al flujo aéreo ligera ($FEV_1/FVC < 0,7$; $FEV_1 \geq 80\%$). Los síntomas como tos y expectoración crónica pueden estar presentes, pero no siempre. El individuo no suele percibir que su función pulmonar es anormal.

Estadio II: EPOC moderada. Caracterizada por un empeoramiento del flujo aéreo ($FEV_1/FVC < 0,7$; $50\% \leq FEV_1 < 80\%$), con disnea, típicamente de ejercicio, y tos y expectoración frecuentemente presentes.

Estadio III: EPOC grave. Caracterizada por el agravamiento de la obstrucción al flujo aéreo ($FEV_1/FVC < 0,7$; $30\% \leq FEV_1 < 50\%$), mayor disnea, disminución de la tolerancia al ejercicio, fatiga y exacerbaciones repetidas que casi siempre condicionan la calidad de vida del paciente.

Estadio IV: EPOC muy grave. Caracterizada por una obstrucción al flujo aéreo muy grave ($FEV_1/FVC < 0,7$; $FEV_1 < 30\%$ o $FEV_1 < 50\%$ en presencia de IRC). El fallo respiratorio puede desencadenar la insuficiencia del ventrículo derecho provocando cor pulmonale.

2.7.2 Manifestaciones clínicas

Signos respiratorios: en la inspección podemos observar deformidad torácica por hiperinsuflación pulmonar, respiración con los labios fruncidos, uso de los músculos accesorios y movimientos paradójicos de la pared torácica y abdominal. En pacientes con IRC puede ser evidente una ligera taquipnea. Existe mayor timpanismo a la percusión y, en la auscultación pulmonar, se detectan roncus y sibilancias espiratorias junto con hipoventilación global.

Signos sistémicos: si existe cor pulmonale, podemos observar ingurgitación yugular, hepatomegalia y edema en las extremidades inferiores. En la auscultación cardíaca, los ruidos suelen estar disminuidos y puede oírse un clic sistólico de eyección pulmonar y un soplo sistólico de regurgitación tricuspídea. La cianosis central indica generalmente hipoxemia muy intensa ($PaO_2 < 50$ mmHg). Con frecuencia, los pacientes presentan pérdida de la masa muscular y debilidad muscular periférica. Esta disfunción muscular esquelética es un limitante importante

del ejercicio en los pacientes. Su causa es incierta, aunque posiblemente sea multifactorial: sedentarismo, malnutrición, inflamación sistémica, hipoxia tisular, EO, etc. La desnutrición importante, con un IMC inferior a 21 kg/m^2 , puede ocurrir en un 10-15% de los pacientes. Este factor nutricional ha demostrado tener gran relevancia en el pronóstico de los pacientes, motivo por el cual las guías actuales recomiendan valorar el IMC¹⁰.

2.8 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de EPOC debe ser considerado en pacientes que presenten síntomas como tos, expectoración o disnea, o historia de exposición a factores de riesgo para la enfermedad¹⁰. El diagnóstico requiere la realización de una espirometría; un FEV_1/FVC postbroncodilatador $\leq 0,7\text{L}$ confirma la presencia de una obstrucción al flujo aéreo no totalmente reversible.

Además del FEV_1 , el IMC y la disnea han demostrado ser buenos predictores de la evolución de la enfermedad y su supervivencia, por lo que se recomienda sean evaluados en todos los pacientes¹⁰. El IMC se obtiene dividiendo el peso (en Kg) por la altura (en m^2). Valores por debajo de 21 kg/m^2 , se asocian con un incremento de la mortalidad.

La disnea puede ser medida por la escala de disnea de la Medical Research Council (MRC)¹⁵⁹ (tabla 3).

Tabla 3. Escala de la disnea.

- 0:** Ausencia de disnea excepto al realizar ejercicio intenso.
- 1:** Disnea al andar deprisa o al subir una cuesta poco pronunciada.
- 2:** Incapacidad de mantener el paso de otras personas de la misma edad, caminando en llano, debido a la dificultad respiratoria, o tener que parar a descansar al andar en llano al propio paso.
- 3:** Tener que parar a descansar al andar unos 100 metros o a los pocos minutos de andar en llano.
- 4:** La disnea impide al paciente salir de casa o aparece con actividades como vestirse o desvestirse.

La obstrucción al flujo aéreo poco reversible asociada con las BQ, la FQ y la fibrosis secundaria a la tuberculosis no están incluidas en la definición de EPOC, y deberían ser consideradas en el diagnóstico diferencial.

Los pacientes que presenten una limitación al flujo aéreo a edades tempranas (4ª o 5ª décadas de la vida) y particularmente aquellos con antecedentes familiares de EPOC, deben ser sometidos a una determinación de A1AT para determinar su déficit o excluirlo¹⁰.

2.9 TRATAMIENTO

Las pautas de tratamiento reflejan, de manera más o menos resumida, las recomendaciones de las guías clínicas más recientes, como la guía de la ERS/ATS¹⁰, la GOLD⁹ y la guía de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)¹⁶⁰.

2.9.1 Supresión del consumo de tabaco

La identificación, reducción y control de los factores de riesgo son importantes objetivos en la prevención y tratamiento de cualquier enfermedad. Dado que el tabaquismo es el factor de riesgo más frecuentemente asociado a la EPOC, se deberían implantar programas de prevención del consumo de tabaco así como programas para su cese.

La supresión del consumo de tabaco es la medida aislada más eficaz, y coste-efectiva, para reducir la exposición a factores de riesgo para la EPOC, y es la principal medida para evitar el desarrollo y progresión de la enfermedad. El cese del tabaco puede prevenir o retrasar el desarrollo de la obstrucción al flujo aéreo, o reducir su progresión, y puede tener un importante efecto en la mortalidad de la enfermedad⁹.

Las intervenciones encaminadas a suprimir el consumo de tabaco son efectivas en ambos sexos, en todos los grupos raciales y étnicos y en mujeres embarazadas. La edad influye en las tasas de abandono del hábito, siendo la gente joven menos propensa a dejar de fumar. Sin embargo, los programas de deshabituación de tabaquismo pueden ser efectivos en todos los grupos de edad.

Las intervenciones efectivas incluyen: tratamiento sustitutivo con nicotina (parches transdérmicos, chicles y sprays nasales), consejo médico y de otros profesionales, programas de autoayuda y terapias grupales e intervenciones comunitarias encaminadas a la reducción del consumo de tabaco.

Existen numerosos tratamientos farmacológicos eficaces para el cese del tabaquismo, especialmente recomendados cuando los programas de ayuda y/o consejo no son suficientes para ayudar al paciente a dejar de fumar.

Numerosos estudios indican que la terapia sustitutiva con nicotina, en cualquier forma de administración, consigue tasas elevadas de abstinencia de tabaquismo⁹. Esta terapia es más efectiva combinada con consejo médico y terapia conductual.

Antidepresivos como el bupropion y la nortriptilina también han mostrado un efecto positivo en el abandono del consumo a largo plazo⁹ como elemento de soporte en un tratamiento de intervención multifactorial.

La vanericlina, un agonista parcial del receptor de la nicotina-acetilcolina que ayuda a dejar de fumar aliviando los síntomas de la retirada de la nicotina y reduciendo los estímulos placenteros de la misma, ha mostrado resultados seguros y eficaces.

2.9.2 Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico es eficaz en la prevención y control de síntomas, reduce la frecuencia y la severidad de las exacerbaciones, mejora el estado de salud y mejora la tolerancia al ejercicio. Sin embargo, ninguna de las medicaciones para la EPOC ha modificado el descenso progresivo de la función pulmonar a largo plazo característico de la enfermedad¹⁶¹⁻¹⁶³.

2.9.2.1 Broncodilatadores

Los síntomas de la mayor parte de los pacientes con EPOC responden favorablemente al tratamiento con broncodilatadores. La mejoría de la disnea y/o la tolerancia al esfuerzo no siempre se correlacionan con los cambios espirométricos, pero sí parecen relacionarse mejor con la disminución del atrapamiento aéreo y la hiperinsuflación pulmonar.

Broncodilatadores de acción corta (bromuro ipratropio y agonistas beta-2 de acción corta). Son fármacos eficaces en el control rápido de los síntomas. Se recomienda su empleo a demanda cuando de forma circunstancial exista deterioro sintomático. El empleo de preparados que asocian bromuro de ipratropio y agonistas beta-2 de acción corta produce mayor broncodilatación que cada uno de ellos de forma aislada¹⁶⁴.

Broncodilatadores de acción prolongada (salmeterol, formoterol y bromuro de tiotropio). Deben ser utilizados en todos aquellos pacientes que precisan tratamiento de forma regular porque reducen los síntomas y mejoran la calidad de vida. Comparado con placebo, el tiotropio aumenta la tolerancia al ejercicio y mejora los resultados conseguidos con rehabilitación¹⁶⁵. El tiotropio también ha confirmado una mejoría sostenida de la función pulmonar, la seguridad del fármaco y un impacto favorable sobre la supervivencia. No existe información suficiente para recomendar uno u otro broncodilatador en el inicio del tratamiento. La asociación de agonistas beta-2 de acción prolongada con tiotropio consigue mayor efecto broncodilatador que el empleo individual de cada uno de estos fármacos¹⁶⁶.

Metilxantinas. El tratamiento con metilxantinas produce una mejoría clínica y espirométrica leve. Deben incorporarse al tratamiento del paciente con EPOC sintomático como fármacos de segunda línea, siempre que con su introducción sea posible apreciar una mejoría clínica significativa sin la aparición de efectos secundarios destacables. La dosis debería ajustarse en función de la respuesta y para conseguir una concentración pico en sangre de entre 5 y 15 mcg/ml.

2.9.2.2 Glucocorticoides

El tratamiento regular con glucocorticoides inhalados no modifica el descenso a largo plazo del FEV₁ ni mejora la supervivencia en los pacientes con EPOC. Sin embargo, ha mostrado reducir la frecuencia de las exacerbaciones y esto mejora el estado de salud en los pacientes con EPOC sintomáticos en estadio clínico III (EPOC grave) y IV (EPOC muy grave)⁹.

Combinación de glucocorticoides y agonistas beta-2 de acción prolongada. En pacientes con EPOC moderada y grave, esta combinación produce una mejoría adicional de la función pulmonar y los síntomas y una reducción mayor de las exacerbaciones¹⁶⁷. Un reciente estudio, realizado en pacientes con FEV1 menor de 60% durante 3 años, ha confirmado un impacto positivo de la combinación salmeterol-fluticasona sobre el deterioro de la calidad de vida y sobre las exacerbaciones¹⁶⁸. También se observó un efecto sobre la función pulmonar, con

menor descenso del FEV1 aunque la mejoría en la supervivencia no alcanzó el nivel de significación estadística establecido. La combinación de glucocorticoides inhalados con agonistas beta-2 de acción prolongada está indicada en los pacientes con EPOC grave, en aquellos que presentan más de una exacerbación anual o cuando su retirada produce deterioro clínico.

2.9.2.3 Otros tratamientos farmacológicos

La vacuna de la gripe puede reducir enfermedades graves e incluso la muerte en los pacientes con EPOC hasta en un 50%⁹. La vacuna antineumocócica está recomendada para pacientes mayores de 65 años⁹.

El empleo de A1AT está indicado en pacientes jóvenes con enfisema pulmonar secundario al déficit hereditario grave de esta enzima.

El uso profiláctico de antibióticos no ha demostrado un efecto reductor de la frecuencia de las exacerbaciones. No hay evidencia de que el uso de antibióticos, fuera del tratamiento de las exacerbaciones infecciosas sea beneficioso⁹.

Aunque un pequeño número de pacientes con esputo viscoso puedan beneficiarse del tratamiento con mucolíticos, el beneficio global parece ser tan pequeño que no están recomendados actualmente⁹. Sin embargo, existe evidencia que el tratamiento con carbocisteína en pacientes EPOC que no han sido tratados con glucocorticoides inhalados puede reducir las exacerbaciones¹⁶⁹.

La tos, aunque pueda suponer un síntoma problemático e incómodo, tiene un papel protector significativo. Por ello, el uso sistemático de antitusígenos no está recomendado en la EPOC estable.

2.9.3 Tratamientos no farmacológicos

2.9.3.1 Rehabilitación

Los principales objetivos de la rehabilitación pulmonar son reducir los síntomas, mejorar la calidad de vida, y aumentar la participación física y emocional del paciente en las actividades cotidianas.

Los beneficios de la rehabilitación incluyen: mejoría en la capacidad de ejercicio, reducción en la percepción de la intensidad de la disnea, mejoría de la calidad de vida relacionada con la salud, reducción de la ansiedad y depresión relacionada con la EPOC, reducción del número de hospitalizaciones y su duración y la mejoría de la supervivencia⁹.

Los programas de rehabilitación deben incluir entrenamiento físico (ejercicio), consejo nutricional y un componente de educación en la enfermedad.

2.9.3.2 Oxigenoterapia

La administración de oxígeno es una de las principales intervenciones terapéuticas no farmacológicas en los pacientes con EPOC en estadio IV (EPOC muy grave). Puede ser administrado de tres formas: tratamiento crónico, durante el ejercicio y para mejorar la disnea aguda.

El principal objetivo de la oxigenoterapia es aumentar la PaO₂ basal por encima de 60 mmHg o mantener una saturación periférica de oxígeno de al menos el 90%, que preserve la función de órganos vitales manteniendo un adecuado aporte de oxígeno.

La administración crónica de oxígeno (>15 horas/día) a pacientes con EPOC muy grave e IRC, ha demostrado un incremento en la supervivencia⁹. Puede tener, también, un impacto beneficioso en la hemodinámica, las características hematológicas, la capacidad al ejercicio, la mecánica pulmonar y el estado mental.

Las indicaciones de la oxigenoterapia crónica incluyen:

-PaO₂ por debajo de 55 mmHg o saturación de oxígeno inferior a 88%, con o sin hipercapnia.

-PaO₂ entre 55 y 60 mmHg o saturación de oxígeno de 88%, en presencia de HP, edemas periféricos sugerentes de insuficiencia cardiaca congestiva o policitemia (hematocrito >55%).

2.9.4 Tratamiento quirúrgico

2.9.4.1 Bullectomía

La bullectomía es un procedimiento quirúrgico clásico para el enfisema bulloso que puede realizarse mediante videotoracoscopia. La exéresis de una gran bulla que no contribuye al intercambio gaseoso descomprime el parénquima pulmonar adyacente, produciendo, en pacientes seleccionados, una mejoría de la disnea y una mejora de la función pulmonar. Esta cirugía puede aliviar síntomas locales como hemoptisis, infección o dolor torácico.

Para estimar el posible efecto beneficioso de esta técnica es crucial determinar el efecto de la bulla sobre el pulmón circundante y la función del pulmón no bulloso.

Una capacidad de difusión normal o mínimamente reducida, una ausencia de hipoxemia significativa y una evidencia de disminución de la perfusión regional con mantenimiento de la perfusión en el resto del pulmón son indicadores de que el paciente puede beneficiarse de la cirugía¹⁷⁰. Sin embargo, la HP, la hipercapnia y el enfisema severo no son contraindicaciones absolutas para esta cirugía.

2.9.4.2 Cirugía de reducción de volumen pulmonar

La cirugía de reducción de volumen pulmonar (LVRS) es un procedimiento quirúrgico en el que parte del pulmón es resecado para reducir la hiperinsuflación pulmonar haciendo que los músculos respiratorios sean más efectivos en la generación de presiones y mejorando su eficiencia mecánica. Además, la LVRS aumenta la presión elástica de retracción de los pulmones mejorando los flujos espiratorios.

Un estudio multicéntrico con 1200 pacientes llevado a cabo por el National Emphysema Treatment Trial (NETT), comparó la LVRS con el tratamiento médico y demostró que tras cuatro años aquellos pacientes con enfisema de lóbulos superiores y baja tolerancia al ejercicio tenían una mejor supervivencia tras la cirugía (45%) que aquellos que habían recibido tratamiento médico (39,7%). Los pacientes sometidos a cirugía experimentaron mejorías superiores en su capacidad de ejercicio y en su calidad de vida relacionada con la salud. La cirugía también redujo la frecuencia de exacerbaciones y aumentó el tiempo libre hasta la primera exacerbación¹⁷¹.

2.9.4.3 Trasplante pulmonar

En pacientes seleccionados, con EPOC muy avanzada, el TP se ha mostrado eficaz para mejorar la calidad de vida de los pacientes y su capacidad funcional pulmonar¹⁷²⁻¹⁷⁴. Sin embargo, la Joint United Network for Organ Sharing (UNOS) en 1998 comprobó que el TP no proporcionaba un beneficio en términos de supervivencia a los dos años¹⁷⁴.

Estos resultados y otros artículos más recientes^{11,21} han mantenido viva la controversia de los resultados del TP en la EPOC hasta nuestros días, como se analizará en posteriores capítulos.

2.10 PRONÓSTICO

La definición de la EPOC basada en la limitación al flujo aéreo ha predominado durante largo tiempo en la práctica clínica. Sin embargo, han surgido nuevas perspectivas que sugieren que en la EPOC tiene lugar una compleja variedad de manifestaciones celulares, orgánicas, funcionales y clínicas que determinan una importante heterogeneidad fenotípica, por lo que existe en la actualidad una tendencia a valorar la EPOC desde una perspectiva multidimensional que ayudaran a establecer mejor el pronóstico de la enfermedad^{9,11}.

2.10.1 Marcadores fisiopatológicos

2.10.1.1 FEV₁

El descenso anual del valor del FEV₁ es el parámetro mejor estudiado longitudinalmente en la EPOC, por lo que se ha constituido como la referencia estándar de valoración de la progresión de la enfermedad y como factor de referencia en el pronóstico y la clasificación en sus distintos grados de gravedad⁶⁸.

El descenso anual del FEV₁ es de 20-30 ml/año en individuos normales y puede llegar a un descenso de 60 ml/año en los pacientes con EPOC. De igual manera, el cese de consumo de tabaco lleva implícita una tendencia a la recuperación de la función pulmonar y una menor tasa anual de descenso del FEV₁.

Los valores del FEV₁ están claramente relacionados con la supervivencia a medio y largo plazo¹⁷⁵, de modo que las diferentes supervivencias pueden agruparse por categorías en función del valor del FEV₁ (>50%, 40-49%, 30-39% y <30%) con supervivencias progresivamente menores en función del descenso del FEV₁.

2.10.1.2 Intercambio pulmonar de gases

Los estudios del Nocturnal Oxygen Therapy Trial¹⁷⁶ y British Medical Research Council¹⁷⁷ demostraron a principios de los años 80 el aumento de la supervivencia

de los pacientes con EPOC e IRC tratados con oxigenoterapia crónica domiciliaria, sobre todo en aquellos pacientes en situación de hipoxemia grave. Sin embargo, el papel de la hipercapnia como factor pronóstico en los pacientes con EPOC no está del todo claro.

2.10.1.3 Atrapamiento aéreo

La hiperinsuflación pulmonar, tanto estática como dinámica, se han asociado a la disnea, a la disminución de la capacidad funcional y de la tolerancia al ejercicio⁶⁸. El cociente entre la capacidad inspiratoria y la capacidad pulmonar total (TLC) tiene un valor predictivo de mortalidad independiente cuando se encuentra por debajo del 25%.

2.10.1.4 Hipertensión pulmonar

La presencia de una HP es uno de los marcadores de supervivencia en la EPOC⁶⁸. Las alteraciones estructurales se deben principalmente a la hipoxemia, que junto con los efectos que el tabaquismo produce en el endotelio pulmonar, modifican la historia de la HP en los pacientes con la enfermedad. Un aumento de la presión en la arteria pulmonar media (PAPm) de 10 mmHg multiplica por 4 el riesgo de muerte¹⁷⁸.

2.10.2 Marcadores clínicos

2.10.2.1 Tabaquismo

El tabaco, principal factor de riesgo para la EPOC, además de influir en el desarrollo de la enfermedad, provocando síntomas respiratorios y alterando la función pulmonar, también influye en la mortalidad de estos pacientes. En un estudio multicéntrico¹⁷⁹, se observó que el abandono del tabaco redujo la mortalidad de los pacientes con EPOC en un 18%.

2.10.2.2 Estado nutricional e IMC

La existencia de una pérdida de peso no intencionada se relaciona con un peor pronóstico de la enfermedad. Cuando el IMC es menor de 25 kg/m² la mortalidad es mayor. La mayoría de los estudios establecen un umbral por debajo de 20-21 kg/m² en el cual la mortalidad aumenta⁶⁸.

2.10.2.3 Capacidad de ejercicio

Con el test de 6 minutos marcha (T6MM), se ha demostrado que la distancia recorrida en 6 minutos desciende claramente en los pacientes con EPOC, siendo este descenso más acelerado en los pacientes que presentaron una mayor mortalidad. Los pacientes que fallecieron en este seguimiento presentaron una tasa de descenso de la marcha recorrida de 47 m/año, más del doble de la que tenían los que sobrevivieron, independientemente del valor del FEV₁ que tuvieron¹⁸⁰.

Utilizándose el test de esfuerzo mediante cicloergómetro, pudo comprobarse que una disminución de la capacidad de ejercicio, medida mediante un descenso del consumo máximo de oxígeno por debajo de 654 ml/min, puede representar el valor por debajo del cual aumenta la mortalidad, independientemente de la función pulmonar¹⁸¹.

2.10.2.4 Índice BODE

La existencia de múltiples variables, que actúan de forma independiente como predictores de mortalidad por separado, ha motivado que se estudien de manera conjunta, con la intención de mejorar la capacidad predictiva pronóstica en esta enfermedad.

Celli y cols.¹⁸² en 2004 establecieron un índice pronóstico multidimensional en el que utilizaron 4 factores que eran capaces de predecir el riesgo de muerte: el IMC, el FEV₁, el grado de disnea y la capacidad de ejercicio valorada con el T6MM. Con estos cuatro factores establecieron el índice BODE, con una puntuación desde 0 a

10 (tabla 4) que es capaz de predecir la mortalidad con mayor capacidad que cada uno de sus componentes por separado.

Se observó que un incremento de un punto en el índice aumentaba la mortalidad global un 34% [Hazard ratio 1,34, intervalo de confianza al 95% (IC95%) 1,26-1,42] y la de causa respiratoria en un 62% [Hazard ratio 1,62 IC95% 1,48-1,77]¹⁸².

El análisis de supervivencia en este trabajo, también mostró que un incremento en cada cuartil del índice, suponía un aumento de la mortalidad ($p < 0,001$)¹⁸². De este modo, dividieron los enfermos en cuartiles (BODE 0-2, 3-4, 5-6 y 7-10) con una supervivencia a cuatro años de 82%, 69%, 60% y 25%, respectivamente¹⁸².

Además, este índice es más efectivo que el FEV₁ como variable pronóstica, lo que ha provocado que se utilice para valorar la respuesta a intervenciones terapéuticas, predecir las exacerbaciones y seleccionar a los pacientes que son candidatos a un TP¹⁸³.

Tabla 4. Variables y puntuación del índice BODE.

Variable	Puntuación			
	0	1	2	3
FEV₁ (% del predicho)	≥65	50-64	36-49	≤35
Distancia caminada en test 6 minutos marcha (m)	≥350	250-349	150-249	≤149
Escala de disnea (tabla IV)	0-1	2	3	4
IMC	>21	<21		

2.10.2.5 Exacerbaciones

El aumento del número de exacerbaciones incrementa la mortalidad, de manera independiente de otros factores, incluido el BODE¹⁸⁴. Considerando la exacerbación como un episodio que deteriora la función a largo plazo y que en sí misma puede suponer un deterioro progresivo de función, si las exacerbaciones se repiten, cualquier factor modificador de éstas y de su frecuencia debería tener un efecto añadido en la reducción de la pérdida de función, la calidad de vida y quizá también de la mortalidad⁶⁸.

2.10.3 Comorbilidad

A pesar de no existir una definición consensuada de comorbilidad, se entiende que ésta es la existencia de enfermedad asociada al cuadro clínico más relevante. La presencia de una comorbilidad elevada conlleva un alto riesgo individual e inestabilidad respecto a la capacidad de respuesta a agresiones externas, asociándose, por tanto, al pronóstico de la enfermedad⁶⁸. Cada vez se da más importancia a las manifestaciones sistémicas de la EPOC debido a su impacto en la supervivencia y en la comorbilidad^{5,147}.

Esta comorbilidad puede aparecer a partir de la causa de la enfermedad, por ejemplo el tabaquismo, como el cáncer de pulmón o la cardiopatía isquémica; de las complicaciones de la EPOC, como la insuficiencia cardíaca o la HP, y de la coincidencia con otros procesos como la hipertensión arterial (HTA), la artrosis o la diabetes mellitus (DM).

Las comorbilidades más frecuentes en la EPOC son la HTA, la DM, las infecciones, el cáncer y las enfermedades cardiovasculares, en las que el mecanismo de la inflamación sistémica y sus mediadores desempeñan un importante papel en su patogenia¹⁸⁵.

Entre los índices que han surgido últimamente para evaluar la comorbilidad, el índice de Charlson es el más utilizado, diseñado para valorar el riesgo de mortalidad y su relación con las enfermedades crónicas¹⁸⁶.

El riesgo de enfermedad cardiovascular se halla claramente aumentado en los pacientes con EPOC. A partir de datos prospectivos de un estudio poblacional¹⁸⁷, se ha demostrado que el deterioro de la función pulmonar se asocia con un incremento en la prevalencia, la incidencia o la recurrencia de enfermedad cardiovascular.

Además, un marcador más específico de limitación al flujo aéreo como es el cociente FEV₁/FVC también ha demostrado ser un factor de riesgo independiente para episodios coronarios (riesgo relativo [RR]= 1,30)¹⁸⁸. Igualmente, el aumento de la inflamación sistémica, manifestado por el incremento de la PCR incrementa el riesgo de enfermedades cardiovasculares en estos pacientes^{61,189}.

El EO¹⁹⁰, la hipoxia¹⁹¹, la disfunción vascular^{192,193} y el envejecimiento¹⁴⁷ también se han relacionado con la presencia de alteraciones cardiovasculares en pacientes EPOC, así como en la interacción entre ambas.

La disfunción muscular es una de las manifestaciones extrapulmonares más estudiadas ya que limita gradualmente las actividades de la vida diaria con un empeoramiento de la calidad de vida y de la supervivencia¹⁹⁴⁻¹⁹⁶. La disfunción muscular ha sido identificada como un factor de mortalidad en la EPOC, independiente de la función pulmonar, el tabaco o el IMC¹⁹⁶.

En la EPOC, como en muchas enfermedades crónicas, aparece frecuentemente un síndrome consuntivo, debido a la reducción de la actividad metabólica tisular¹⁹⁷ lo que conlleva una pérdida de masa muscular y, por tanto, una pérdida de peso que es factor pronóstico independiente en estos pacientes.

Desde el punto de vista endocrinológico, se han observado concentraciones bajas de testosterona libre y total en los pacientes con EPOC, relacionados con cambios en el eje hipotálamo-hipofisario-gonadal y también con la hipoxia crónica, la

gravedad de la enfermedad, enfermedades inflamatorias crónicas, influencia del TNF- α , el tabaco y los corticoides¹⁹⁶.

La osteoporosis es una de las manifestaciones sistémicas de la EPOC y se ha relacionado con el estilo de vida, la edad, la malnutrición, el sedentarismo, el tabaco, los factores genéticos, el tratamiento con corticoides, la inflamación sistémica, las alteraciones endocrinológicas y las alteraciones de la composición corporal y de los músculos esqueléticos periféricos^{150,198}.

La presencia de comorbilidades en la EPOC, además de aumentar el coste anual, es un factor predictor de mortalidad que contribuirá a definir el pronóstico de estos pacientes.

2.10.4 Causas de mortalidad

La enfermedad cardiovascular y el cáncer de pulmón son las causas más frecuentes de mortalidad en las fases iniciales de la EPOC¹⁷⁹.

El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte en los pacientes con EPOC leve, si bien su porcentaje relativo como causa de muerte disminuye al avanzar la enfermedad.

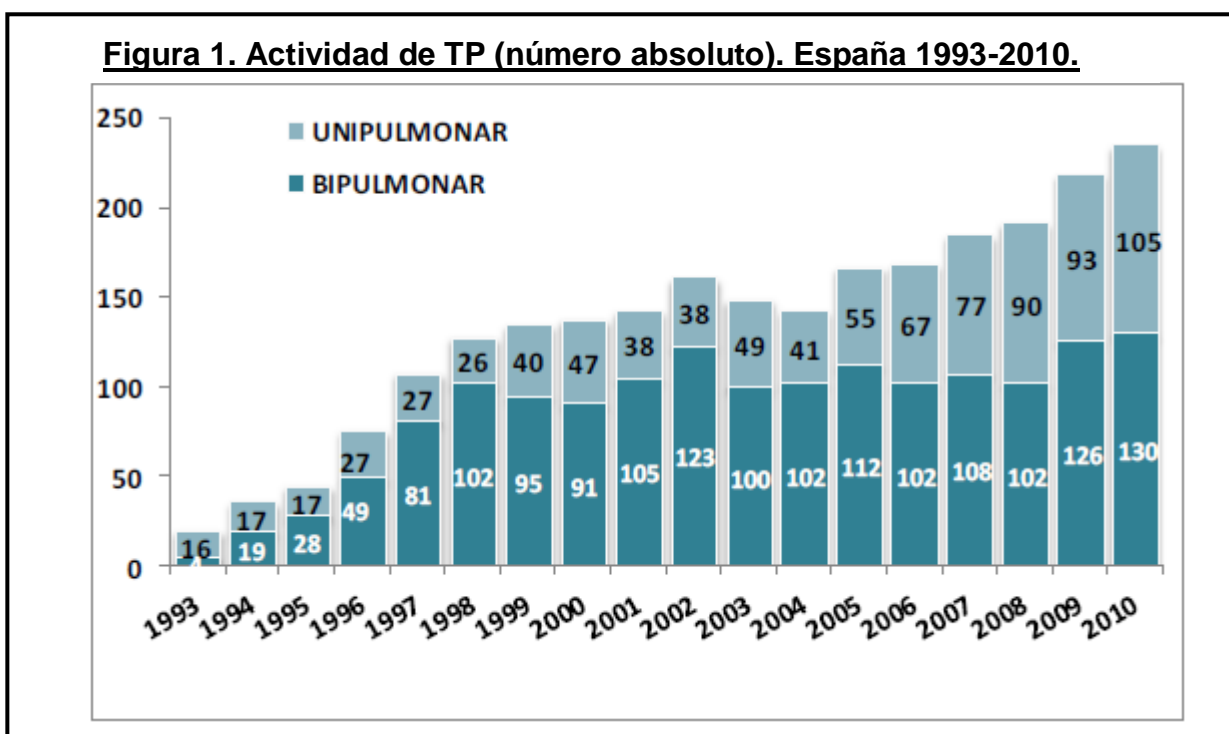
La enfermedad cardiovascular es, cuantitativamente, la causa más frecuente de mortalidad en la población general, oscila entre el 20 y 30% en todos los estadios de la enfermedad.

La mortalidad por IRC es muy baja en los pacientes con EPOC leve y se incrementa de forma paulatina durante la evolución de la enfermedad, hasta ser la principal causa de fallecimiento en la EPOC grave y muy grave¹⁹⁹.

3. TRASPLANTE PULMONAR

Desde su aparición a inicios de los años ochenta, el TP se ha venido consolidando como una opción terapéutica para pacientes seleccionados en situación de IRC avanzada. El número de trasplantes realizados ha aumentado progresiva y consecutivamente a lo largo de los años. Según datos del registro de la Internacional Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) publicados en 2011¹³, de los 15 trasplantes realizados en el mundo en 1985 se ha pasado a los 3272 realizados en 2009, repartidos en los 174 centros trasplantadores existentes a nivel mundial.

En España, esta progresión en cuanto al número de trasplantes ha sido similar que en el resto del mundo, pasando de los 20 TP realizados en 1993 a los 235 realizados en 2010 (Figura 1)²⁰⁰.



La supervivencia global de los pacientes sometidos a TP, según el registro de la ISHLT¹³, es del 79% al primer año, del 63% al tercero y del 52% a los cinco años.

3.1 INDICACIONES DEL TP

El TP es una opción terapéutica indicada en pacientes con enfermedades pulmonares crónicas e irreversibles con fracaso de la terapia médica máxima y optimizada, y en aquellos en los que no existe una terapia médica eficaz.

Deben ser remitidos para TP aquellos pacientes con expectativa de supervivencia <50% a 2-3 años, y con clase funcional III-IV de la New York Heart Association¹⁸³.

En términos generales, para la inclusión en lista de espera de TP (LETP), la expectativa de vida debe ser reducida pero mayor que el tiempo esperado en LETP, debiéndose considerar el TP cuando la expectativa de vida con éste supere a la expectativa de vida sin él. Para que un paciente sea incluido en LETP para ser trasplantado debe de reunir los siguientes criterios²⁰¹:

3.1.1 Indicaciones generales

1. Edad menor de 65 años.
2. Enfermedad pulmonar avanzada (clase funcional III-IV/IV).
3. Esperanza de vida inferior a 2 años.
4. Ausencia de mejoría tras un tratamiento médico correcto.
5. Gran limitación física.
6. Capacidad de rehabilitación y deambulación.
7. Buen estado de nutrición (IMC >17 <30 Kg/m²).
8. Ausencia de otra enfermedad (valorar trasplante combinado).
9. Ausencia de contraindicaciones.
10. Cumplimiento del tratamiento antes y después del trasplante.
11. Comprensión de la enfermedad.
12. Conocimiento del riesgo del trasplante.
13. Conformidad para la realización de las exploraciones necesarias antes y después del trasplante.
14. Psicológicamente estable.

15. Fuerte apoyo familiar.
16. Adecuada cobertura para el procedimiento.

3.1.2 Indicaciones específicas para la EPOC

En 2006 se publicó el último consenso de la ISHLT en referencia a las indicaciones específicas de los pacientes candidatos a TP, con especial interés tanto en el momento de la indicación del TP, como del momento adecuado para su remisión y valoración por un centro especializado en trasplante¹⁸³.

Los criterios de remisión a centro trasplantador y el momento de incluir a los pacientes EPOC en LETP se resumen a continuación.

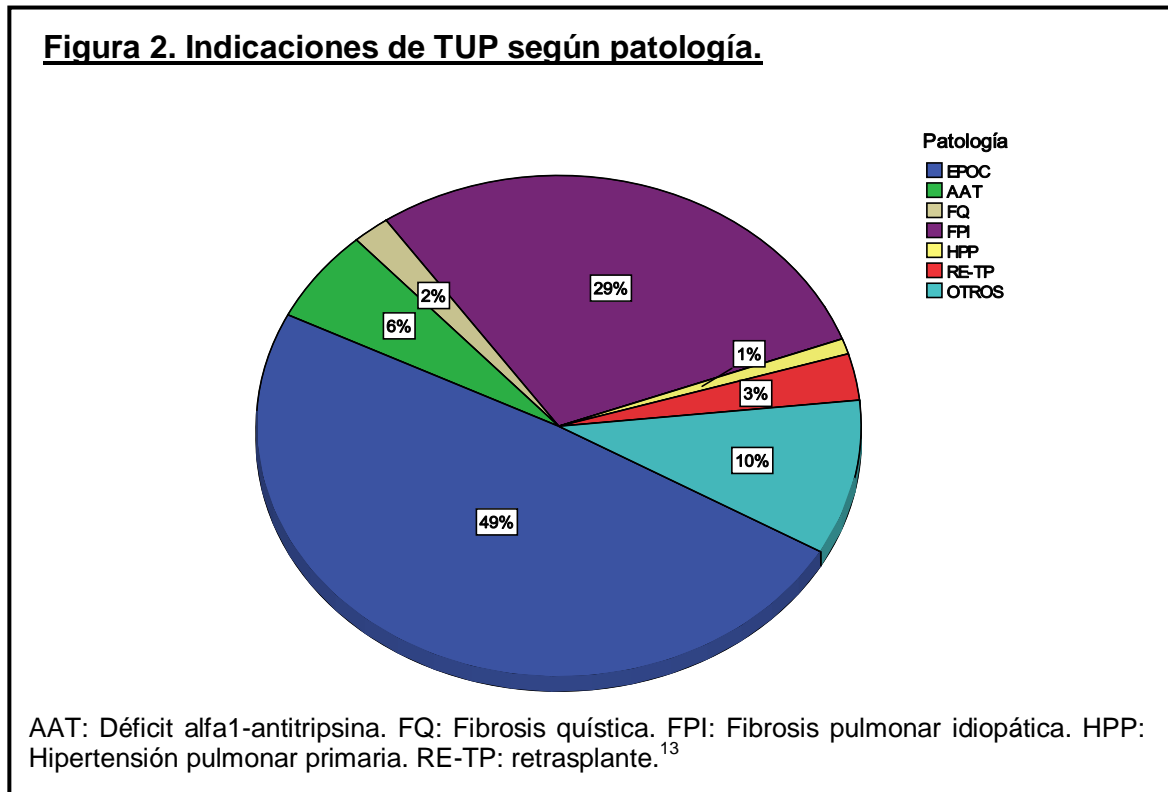
Remisión a un centro trasplantador

- Deterioro progresivo a pesar de tratamiento adecuado que debe incluir: cese del consumo de tabaco, tratamiento broncodilatador máximo, tratamiento rehabilitador óptimo, oxigenoterapia y LVRS cuando esté indicada.
- BODE mayor de 5.

Trasplante

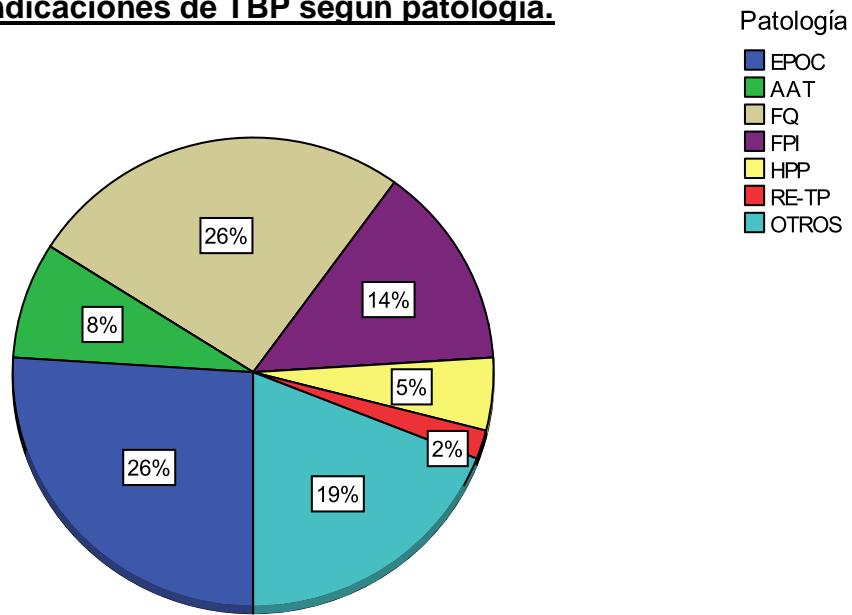
- BODE 7-10 o al menos una de las siguientes:
 - Historia de hospitalización por exacerbación asociada a hipercapnia aguda ($\text{PaCO}_2 > 50$ mmHg)
 - HP o Cor pulmonale a pesar de oxigenoterapia crónica.
 - FEV_1 inferior al 20% del predicho, capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) inferior al 20% del predicho o enfisema de distribución homogénea.

Según los datos del registro internacional de la ISHLT publicados en 2011¹³, el enfisema, tanto por EPOC como secundario al DA1AT, constituyen la indicación más frecuente a la hora de realizar un TP, tanto unipulmonar (Figura 2) como bipulmonar (Figura 3).



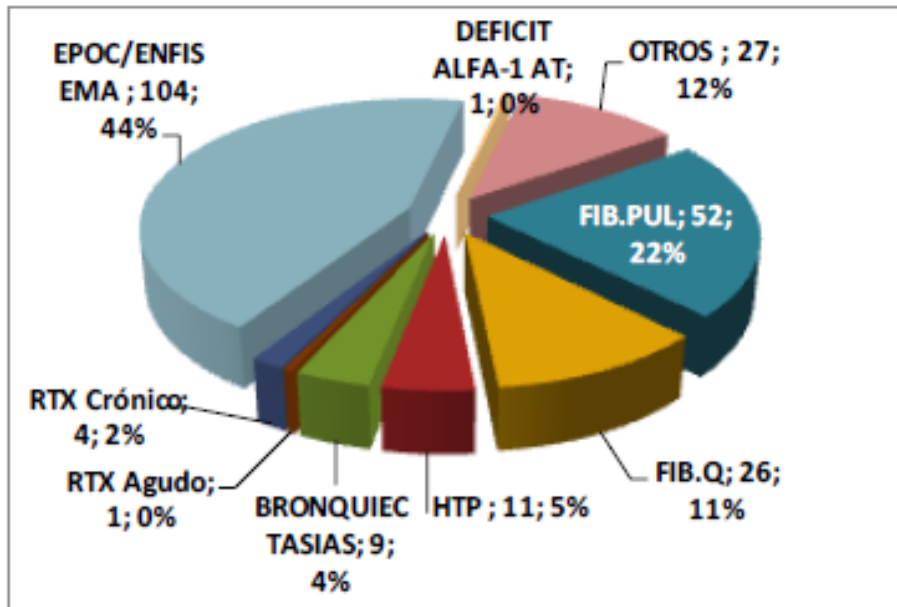
Estos datos del registro internacional, coinciden con los datos del registro español facilitado por la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) española en 2010²⁰⁰ (Figura 4).

Figura 3. Indicaciones de TBP según patología.



AAT: : Déficit de alfa1-antitripsina. FQ: Fibrosis quística. FPI: Fibrosis pulmonar idiopática. HPP: Hipertensión pulmonar primaria. RE-TP:retasplante.¹³

Figura 4. Indicaciones de TP según patología. ONT 2010.



DEFICIT ALFA-1 AT: Déficit de α -1 antitripsina. FIB.P: Fibrosis pulmonar; FIB.Q: Fibrosis quística; HTP: Hipertensión pulmonar; BRONQ: Bronquiectasias; RTX: Retrasplante; EPOC/ENFI: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica/enfisema pulmonar.²⁰⁰

3.2. CONTRAINDICACIONES DEL TP

Del mismo modo que se establecen en el documento de consenso internacional¹⁸³ las indicaciones para el TP también se recogen sus contraindicaciones.

3.2.1 Contraindicaciones absolutas

1. Antecedentes de procesos neoplásicos malignos en los últimos 2 años, con excepción de carcinoma escamoso de piel y basocelular. En general, aconsejable 5 años libres de enfermedad.

2. Daño irreversible de algún órgano vital (cerebro, riñón, hígado, corazón). Enfermedad coronaria no revascularizable o asociada con disfunción del ventrículo izquierdo. (Posibilidad de trasplante combinado).

3. Infección crónica extrapulmonar no curable. Hepatitis activa crónica por virus de la hepatitis B (VHB) o por virus de la hepatitis C (VHC). Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

4. Deformidades torácicas significativas o de la columna vertebral.

5. Patología psiquiátrica grave asociada con incapacidad para cooperar o cumplir con el tratamiento o no adherencia terapéutica documentada.

6. Ausencia de adecuado apoyo socio-familiar.

7. Adicciones activas en los últimos 6 meses (tabaco, alcohol, drogas). Valorar programas de deshabituación.

3.2.2 Contraindicaciones relativas

1. Edad > 65 años.

2. Situación clínica crítica o inestable como shock, ventilación mecánica (VM) o necesidad de membrana de oxigenación extracorpórea (ECMO).

3. Estado funcional severamente limitado con pobre potencial rehabilitador.

4. Colonización por bacterias, hongos o micobacterias multiresistentes o de elevada agresividad.

5. IMC >30 Kg/m²
6. Osteoporosis severa o sintomática.
7. VM, salvo en casos seleccionados de trasplante urgente.
8. Otras comorbilidades médicas como la DM, la HTA, la enfermedad ulcerosa péptica y la enfermedad por reflujo gastroesofágico deben ser tratadas previamente al trasplante.
9. Los pacientes con enfermedad coronaria deben ser sometidos a angioplastia percutánea preTP o a revascularización quirúrgica concurrente con el procedimiento.

3.3 Selección del donante

Del mismo modo que están establecidas las condiciones en las cuales debe estar un paciente candidato a TP, así como los requerimientos en la función pulmonar de los mismos, también se han establecido criterios de selección de potenciales donantes pulmonares²⁰².

La ONT publicó, en su documento de consenso en el manejo del donante torácico²⁰³, los siguientes criterios de selección del donante pulmonar:

- Edad inferior a 60 años (puntualmente hasta 65 años).
- Radiografía (Rx) de tórax limpia. Ha de mantenerse normal hasta el último control preextracción. La presencia de alteraciones unilaterales no descarta la utilización del pulmón contralateral.
 - PaO₂ \geq 300 mmHg con una fracción inspiratoria de Oxígeno (FiO₂) de 1 y presión espiratoria positiva al final de la espiración (PEEP) +5 cm H₂O durante 5 minutos (> 200 -250 mmHg, en donante potencialmente recuperables)
 - No antecedentes de consumo acumulado de tabaco > 20 a/p.
 - Ausencia de traumatismo torácico (contuso o penetrante). En TUP se valorará el hemitórax contralateral.
 - Ausencia de intervenciones quirúrgicas previas en el hemitórax del que se va a extraer el pulmón.
 - Ausencia de broncoaspiración o de sepsis.
 - Ausencia de secreciones purulentas en la broncoscopia.

- Tinción de Gram de esputo libre de bacterias o de hongos y número significativo de leucocitos (< 15 PMN/campo [x400]).
- Ausencia de coagulación intravascular diseminada.
- No se estima un tiempo máximo de intubación, aunque es deseable que sea inferior a 48 ó 72 horas. Se valorará individualmente en conjunción con el resto de los criterios.

Siendo contraindicaciones absolutas para la donación pulmonar:

- Historia clínica de patología pulmonar crónica o aguda no recuperable
- Rx de tórax claramente patológica
- Historia de broncoaspiración o secreciones purulentas en la broncoscopia.

3.4 RESULTADOS DEL TP EN LA EPOC. ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA

La rentabilidad del TP en los pacientes afectos de EPOC, en términos de supervivencia, continúa siendo un tema controvertido, como lo demuestra la publicación reciente de diversos artículos y revisiones al respecto^{11,21,125,204,205}, y el hecho de que existan diferentes trabajos a favor^{16,19,206,207} y en contra^{20,22} del TP.

La imposibilidad de realizar, por motivos éticos, trabajos prospectivos y aleatorios, hace que los diversos autores enfoquen el abordaje de este problema desde diferentes puntos de vista. Éstos incluyen análisis descriptivos de series de casos más o menos amplias^{14,15,17,208-214}, estudios que comparan la supervivencia postTP con un grupo control, típicamente los pacientes en LETP^{13,20,22,206,207,215,216}, estudios que simulan la supervivencia con y sin trasplante mediante modelos estadísticos complejos^{16,19}, o, como recientemente se ha sugerido^{11,21}, comparando los resultados del TP con los índices pronósticos para la EPOC como el BODE¹⁷ o el propuesto por Martínez y cols. del grupo NETT²¹⁷.

Según datos del registro de la ISHLT¹³, de los 29.732 pacientes trasplantados registrados, el 36% lo constituía el grupo de EPOC. Entre éstos, la supervivencia a los 3 meses del TP alcanzó el 91%, siendo, junto a la FQ, el grupo con mejores resultados. Sin embargo, cuando se analizó la supervivencia condicionada a sobrevivir el primer año, los pacientes con EPOC pasaron a ser el grupo de peor pronóstico, con una supervivencia a 10 años del 28%. En términos globales, la supervivencia al año y a los 5 años de los TP por EPOC se estableció en el 80% y 50%, respectivamente.

Otras series internacionales ofrecen resultados comparables. Cassivi y cols.¹⁴ analizan una serie de 306 pacientes, 220 trasplantados por EPOC y 86 por DA1AT, con una supervivencia global a 5 años del 58,6% ± 3,5%, con una discreta mejor evolución de los pacientes con DA1AT, 60,5% ± 5,8%, respecto de los EPOC, 56,8% ± 4,4%, si bien estas diferencias no alcanzaron significación estadística. De Perrot y cols.¹⁵ obtienen en una serie de 151 pacientes, una supervivencia a los 5 años en

torno al 60%, si bien en este trabajo se obtiene un resultado contrario al de Cassivi, ofreciendo mejor resultado los pacientes EPOC que los afectados de DA1AT ($p=0,04$). Burton y cols.²¹⁰ publican un trabajo sobre 261 pacientes, 175 afectados de EPOC y 86 de DA1AT, con una supervivencia al año de 78,5% y 89,3% respectivamente ($p<0,05$) y a los 5 años de 57% y 69,5% respectivamente ($p<0,05$). Por último, Günes y cols.¹⁷ refieren una supervivencia a 1 y 5 años del 86% \pm 5% y 57,7% \pm 7% respectivamente, sobre un grupo de 173 pacientes analizados.

Entre los grupos españoles, los resultados son similares, si bien las series son más cortas. Ferrer y cols.²¹¹ analizan 79 pacientes trasplantados por EPOC, sólo incluyendo los TBP, con una mortalidad en el primer mes del 17,7%. Cano y cols.²¹² publican una serie de 63 pacientes, obteniendo una supervivencia al año del 75,9% y a los 5 años del 55,87%. Miñambres y cols.²¹³ han dado a conocer un trabajo sobre 92 pacientes trasplantados por EPOC en un estudio sobre la mortalidad, del que se desprende una supervivencia del 69,56% al año y del 53,26% a los 5 años. Por último, y también recientemente, Delgado y cols.²¹⁴ han publicado su experiencia sobre 62 pacientes afectados de enfisema, 17 de los cuales sufrían DA1AT, con una supervivencia al año del 88% y del 92% respectivamente según se tratase de TUP o TBP, y a los 5 años del 59% y del 56% respectivamente, una vez excluida la mortalidad perioperatoria (MP) (dos primeros meses), no encontrando diferencias estadísticamente significativas en base al procedimiento realizado.

Es en el grupo de estudios donde se ha calculado el beneficio del TP respecto al grupo control, constituido por los pacientes en LETP, donde se han obtenido resultados contradictorios, con o sin mejoría en la supervivencia debida al TP.

De Meester y cols.²⁰⁶ analizan la experiencia de la Eurotransplant International Foundation sobre 395 pacientes afectados de EPOC incluidos en LETP, 245 de los cuales fueron sometidos al procedimiento. En este grupo, obtuvieron una supervivencia a 2 años del 56%, significativamente inferior al grupo de FQ trasplantado. Calcularon el posible beneficio del TP estimando el momento en el que el riesgo de mortalidad postTP era inferior al de mortalidad preoperatoria, es decir en LETP. Para los pacientes EPOC este punto de corte se estableció en 260 días tras

el TP, manteniéndose la mejoría en la supervivencia con el TP durante los siguientes 24 meses. Charman y cols.²⁰⁷ obtienen resultados similares sobre 163 pacientes EPOC, comprobando, también, que el riesgo de muerte postoperatoria cae, de una manera significativa, por debajo del riesgo de muerte en LETP, lo que supondría un beneficio en la supervivencia.

Más recientemente, Titman y cols.²¹⁶ han analizado la cohorte nacional de pacientes trasplantados del Reino Unido. En esta cohorte, se incluyeron 647 pacientes afectados de EPOC, de los cuales 483 se sometieron a TP. Siguiendo el mismo planteamiento que en los estudios anteriores, establecieron que un 83% de los pacientes trasplantados, sobrevivían más allá del punto de corte que suponía la mortalidad en LETP, obteniéndose este beneficio, antes de los 6 meses de realizarse el procedimiento. La mejoría en la supervivencia tras el TP, fue estadísticamente significativa, hazard ratio (IC95%) 0,64 (0,48-0,86), aunque inferior a la obtenida en otros grupos diagnósticos.

Por el contrario, Hosenpud y cols.²⁰ en un estudio, ya clásico, basado en los pacientes de la UNOS norteamericana, no obtuvo una mejoría en la supervivencia tras el TP en los pacientes EPOC. De los 1274 pacientes incluidos en LETP, 843 fueron trasplantados. En este grupo, el riesgo relativo de muerte postTP no cayó por debajo del riesgo de muerte en LETP durante los 2 años de seguimiento del estudio. De este modo, el TP no confirió una mejoría en la supervivencia respecto a la permanencia en LETP. Los propios autores plantean en su trabajo la baja mortalidad de los pacientes EPOC en LETP, así como la heterogeneidad de la muestra, pudiéndose dar el caso de pacientes incluidos en estadios precoces de la enfermedad para compensar el largo tiempo de espera antes del TP. Este extremo se reconoce como una posible limitación del estudio, que planteara una eventual tendencia beneficiosa hacia la supervivencia en LETP¹¹.

Más recientemente, Stavem y cols.²² obtienen resultados similares a los de Hosenpud. En su trabajo analizaron 132 pacientes incluidos en LETP de los que 86 fueron finalmente trasplantados, con un periodo de observación de 3 años. Compararon la supervivencia, con y sin TP, en pacientes a los que se realizó el

procedimiento a los 6 y 24 meses de su inclusión en LETP. La supervivencia al año y a los 2 años de permanencia en LETP se estableció en el 81% y el 70% respectivamente, mientras que tras el TP estas supervivencias se establecieron en el 74% y el 64%, respectivamente. Aunque observaron que la caída inicial de supervivencia tras el TP se recuperaba al final del periodo de observación, no obtuvieron un beneficio obvio de supervivencia tras el TP comparado con su no realización.

La tercera forma de aproximarse a este problema, es la constituida por los trabajos que realizan simulaciones, mediante cálculos estadísticos complejos, de supervivencia tras TP y sin éste.

En el estudio publicado por Groen y cols.¹⁶, se realiza una simulación estadística que incluye a 236 pacientes simulados, tomando como base los 48 pacientes incluidos en LETP y los 25 pacientes trasplantados por EPOC en el programa de TP holandés. En este trabajo se estudia la rentabilidad del TP en términos de años de vida ganados, años de vida ganados en relación con la calidad de vida y coste-eficacia. Los autores refieren que, como reflejo de la relativamente favorable supervivencia de los pacientes afectos de EPOC, la simulación ofreció el mayor número de años de vida ganados, tanto con TP como sin él. Sin embargo, como la diferencia entre ambas situaciones es relativamente pequeña, el TP no obtuvo una gran ganancia en términos de años de vida ganados con respecto a otras patologías, aunque sí suponía un importante incremento en la calidad de vida de los pacientes, resultando, por tanto, con una menor relación coste-eficacia.

El análisis publicado recientemente por Thabut y cols.¹⁹ es, con mucho, el mayor y más sofisticado estudio sobre este tema. Basado en datos de la UNOS, 8182 pacientes con EPOC, estos autores han desarrollado un modelo paramétrico multivariado basado en los factores de riesgo individuales para predecir la supervivencia con y sin TP en estos pacientes. Con estos datos, obtuvieron un beneficio en la supervivencia en aproximadamente un 50% de los receptores de un TP. Uno de los mayores determinantes del beneficio en la supervivencia fue el tipo de TP realizado; aproximadamente el 45% de los pacientes a los que se realizó un

TBP, ganaría, al menos, un año de vida, mientras que en caso de los TUP sólo el 22% ganaría, al menos, ese año. Además del tipo de TP, el beneficio en la supervivencia se veía muy influido por el FEV₁ y otros parámetros funcionales y fisiológicos. Por ejemplo, casi el 80% de los pacientes con un FEV₁ inferior al 16%, pero sólo el 11% de los que tenían un FEV₁ superior al 25%, tenían probabilidades de ganar, al menos, un año de vida, con el TBP. Destaca el hecho de que el beneficio en la supervivencia a menudo no era aparente hasta algunos años después del TP.

Por último, desde la publicación del índice BODE en 2004 como índice pronóstico en la EPOC¹⁸², diversos autores han sugerido su utilización para analizar y comparar los resultados del TP en la EPOC en términos de supervivencia^{11,21,218}.

Siguiendo este planteamiento, Cobos Ceballos y cols.²¹⁹ analizan una serie de 64 pacientes trasplantados por EPOC, dividiéndolos según los cuartiles (Q) del índice BODE (Q1=0-2 puntos, Q2= 3-4 puntos, Q3=5-6 puntos y Q4=7-10 puntos). La supervivencia a los 5 años del Q2 fue del 50% y del Q3 del 55,3% en los pacientes trasplantados. Cuando comparan estos resultados con los publicados con Celli y cols.¹⁸², en el Q3 obtienen resultados similares a los que se obtienen exclusivamente con tratamiento médico. Sin embargo, la supervivencia de los pacientes trasplantados en Q4 a los 5 años (55,3%) supera con creces el 20% de supervivencia a los 52 meses que describen Celli y cols.¹⁸² con tratamiento médico.

Abundando más en esta idea, Günes y cols.¹⁷ analizan 173 pacientes trasplantados por EPOC, obteniendo una supervivencia del 86% ± 5% y del 57% ± 7% al año y a los 5 años respectivamente. Dado que los pacientes habían sobrevivido una media de 6 meses en LETP antes de ser trasplantados, compararon la supervivencia a los 4 años del TP, 64%, con la supervivencia del estudio BODE a 4,5 años, 20%, obteniendo un claro aumento de la supervivencia.

Por tanto, y a modo de resumen, aunque algunos artículos, fundamentalmente de las etapas precoces del TP, mantienen dudas razonables sobre la rentabilidad de éste en términos de supervivencia en la EPOC, existen múltiples estudios más

recientes, que sugieren que este procedimiento es rentable, además de en calidad de vida, en años de vida ganados.

Múltiples factores se han relacionado con la supervivencia y los resultados del TP en general y, en menor medida, en el caso particular del TP en la EPOC. Factores pronósticos relacionados con el receptor, su estado nutricional y funcional, con el donante, con el procedimiento quirúrgico en sí mismo y con la presencia de complicaciones en el postoperatorio inmediato, se han analizado profusamente en los últimos años, si bien los resultados de dichos estudios arrojan, en ocasiones, informaciones contradictorias y de difícil interpretación.

En el último informe de la ISHLT¹³, se hace referencia a factores pronósticos que influyen en la mortalidad en el primer año y a los 5 años post-TP. Entre los factores relacionados con el receptor, la edad, el uso de drogas vasoactivas, la necesidad de VM, la hospitalización del paciente en el momento del TP, el uso de corticoesteroides de forma prolongada, la necesidad de oxígeno suplementario en reposo, la disminución del índice cardíaco, el aumento de la bilirrubina sérica, el estado funcional respiratorio, medido por el FEV₁ (%), así como la diferencia entre la estatura del receptor y el donante, tuvieron un impacto significativo en la supervivencia a corto y largo plazo.

Diversos estudios han analizado los factores relacionados con el receptor con un impacto significativo en la supervivencia, como el diagnóstico (enfisema versus DA1AT)¹⁵, la edad^{209,210,220} y el género del receptor^{209,221}, el IMC^{210,211,213,222}, la necesidad de oxígeno suplementario en reposo^{19,220}, el hecho de estar hospitalizado^{209,220} y la necesidad de VM en el momento del TP^{19,209,221,223}, el estado de la función cardíaca^{211,220}, el estado funcional respiratorio y la presencia de HP¹⁹, la elevación de la bilirrubina sérica²²⁰, la dependencia del tratamiento con corticoesteroides²²⁰, la presencia de infecciones graves en las semanas anteriores al TP²⁰⁹ y la discordancia entre el género y estatura donante-receptor²²⁰.

Del mismo modo, factores propios del donante, como la edad^{13,17,224}, la historia previa de DM¹³ y las causas de muerte relacionadas con anoxia¹³ versus las traumáticas, se relacionaron con el pronóstico.

Otras publicaciones han analizado el impacto del tipo de procedimiento (TUP versus TBP) con los resultados del mismo. Diversos autores^{14,15,17,209,225,226}, han comunicado mejores resultados a largo plazo en los procedimientos bilaterales, dato también sugerido por la ISHLT¹³, si bien las diferencias en la edad del receptor en ambos grupos podría constituir un factor de confusión que alterara los resultados. Por el contrario, otros autores no han observado estas diferencias²¹⁴, o bien las han condicionado a grupos de edad determinados^{19,209}.

El tiempo de isquemia (TI) del injerto pulmonar^{213,224,227,228} y la necesidad de circulación extracorpórea (CEC)^{14,211,213} durante el procedimiento quirúrgico, también se han relacionado con un impacto significativo en la supervivencia a largo plazo.

Del mismo modo, la duración de la intervención quirúrgica y el tiempo de intubación del paciente tras el TP²¹³, la presencia de infecciones precoces, episodios de rechazo agudo (RA) y la aparición del síndrome de bronquiolitis obliterante (BOS) en el primer año¹³, así como la presencia de insuficiencia renal en el postoperatorio inmediato²¹³, han sido los parámetros que, tras el TP, se han relacionado con el pronóstico a corto y largo plazo de estos pacientes.

Si bien todos estos factores se han relacionado con el pronóstico de los pacientes con EPOC sometidos a TP en diversos trabajos, no existe unanimidad en la bibliografía a este respecto, encontrándose publicaciones dispares en la consideración de factores pronósticos concretos.

***HIPÓTESIS DE
TRABAJO***

B. HIPÓTESIS DE TRABAJO

Los objetivos del presente trabajo, además de revisar los resultados del TP en la EPOC en nuestro grupo de trasplante, pretenden analizar la rentabilidad del procedimiento en términos de supervivencia y de función pulmonar, comparándolos con grupos de pacientes no trasplantados con similar pronóstico en función de la gravedad de la enfermedad.

Del mismo modo, se pretenden identificar aquellos factores pronósticos que afecten a la MP y precoz, así como a la supervivencia y función pulmonar a largo plazo.

Por último, también se pretende construir un modelo de riesgo para la clasificación de los pacientes candidatos al TP.

De estos objetivos se deducen las siguientes **hipótesis de trabajo**:

1. El TP mejora la supervivencia en los pacientes con EPOC, al compararlo con grupos de pacientes afectados de la enfermedad con similar pronóstico, a los que no se les realiza el procedimiento.

2. El TP mejora la función pulmonar en los pacientes con EPOC, sometidos a dicho procedimiento.

3. Las características propias del receptor de un TP, actúan como factores de riesgo que afectan a la MP y a los resultados a largo plazo.

4. Las características propias de los donantes pulmonares, actúan como factores de riesgo que afectan a la MP y los resultados a largo plazo.

5. Las características propias del procedimiento quirúrgico en sí mismo, actúan como factores de riesgo que afectan a la MP y los resultados a largo plazo.

6. El estado del injerto pulmonar, tanto precozmente como a largo plazo, actúa como factor de riesgo que afecta a los resultados del procedimiento, en términos de supervivencia y de función pulmonar.

7. La combinación de determinados factores pronósticos identificados, permite construir un modelo de riesgo individualizado, capaz de clasificar a los pacientes candidatos al TP en diferentes grupos en función del pronóstico.

***PACIENTES,
MATERIAL Y
MÉTODO***

C. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODO

1. DISEÑO DEL ESTUDIO.

Se ha realizado un estudio observacional y analítico, con recogida de datos retrospectivos de los casos, a partir de los archivos de historias clínicas del Hospital Universitario (H.U.) La Fe, la base de datos de Coordinación de Trasplantes y de los archivos propios de la Unidad de TP de dicho hospital.

Se realizó un seguimiento prospectivo de los pacientes supervivientes al procedimiento a partir del inicio del estudio, el 1 de enero de 2006, y de aquellos que se trasplantaron con posterioridad a esa fecha, con recogida de las variables que se definirán posteriormente.

2. POBLACIÓN A ESTUDIO.

Se incluyeron los pacientes con diagnóstico de EPOC y que fueron trasplantados de pulmón en el H.U. La Fe, desde el inicio del programa de trasplante en mayo de 1991 hasta el 31 de diciembre de 2008.

El periodo de seguimiento se estableció desde la realización del procedimiento hasta el fallecimiento del paciente o, en aquellos supervivientes, hasta la fecha de cierre del estudio, estableciéndose como censor el 1 de enero de 2010, por lo que todos los pacientes tuvieron una posibilidad de supervivencia de al menos un año.

Se definió el diagnóstico clínico de EPOC en base a las guías internacionales actuales^{9,10}, o según las vigentes en el momento del diagnóstico, habida cuenta de lo dilatado del periodo de estudio.

Se excluyeron aquellos pacientes que, si bien habían sido remitidos al programa de TP con diagnóstico de EPOC, éste se excluyó tras el análisis anatomopatológico de los pulmones nativos.

Se excluyeron también los pacientes sometidos a un trasplante cardiopulmonar, dado su escaso número y la posibilidad de sesgo de los resultados del estudio, al incluir en el procedimiento un órgano diferente al pulmón.

Por último, se excluyeron aquellos pacientes de los que fue imposible recopilar la suficiente información para poder incluirla en el análisis, por hallarse los registros vacíos o perdidos.

3. DEFINICIÓN DE VARIABLES

3.1 VARIABLES DEL RECEPTOR.

Se recogieron las siguientes variables del receptor, en el momento del estudio preoperatorio para decidir la inclusión en LETP.

3.1.1. Variables demográficas.

- **Sexo:** definido como hombre o mujer.
- **Edad:** definida como la edad a la que se realizó el TP, expresada en años.

3.1.2 Antecedentes personales.

- **Consumo de tabaco:** expresado en a/p fumados. Mide la exposición al tabaco de los pacientes. Relaciona el número de paquetes de tabaco fumados con el tiempo de persistencia en el hábito. Un a/p significa que cada día de ese año la persona ha fumado un paquete de tabaco, si esto ha sucedido a lo largo de 20 años, el resultado sería de 20 a/p.

- **Consumo de alcohol:** expresado en consumo leve, moderado, grave o no consumo.

- **Agudizaciones de la enfermedad en el último año:** definido como el número de hospitalizaciones en el último año antes del TP, a consecuencia de exacerbaciones de la enfermedad.

- **Número de ingresos en unidades de cuidados intensivos (UCI):** definido como el número de ingresos en UCI como consecuencia de exacerbaciones de la enfermedad.

- **Calidad de vida:** definido como la percepción subjetiva del paciente respecto a su calidad de vida en relación con su enfermedad, expresada como buena, regular o mala.

- **Nivel de actividad:** definido como la actividad cotidiana que realiza el paciente, y expresada como: sale de casa todos los días, algún día no sale de casa, la mayoría de días no sale de casa o vida limitada al domicilio.

- **Uso de corticoides crónicos:** definido como la necesidad de tratamiento con corticoesteroides de forma prolongada para controlar los síntomas de la enfermedad, y expresada como: no uso, sólo en agudizaciones, menos de 20 miligramos (mg) al día de prednisona o dosis equivalente de otro corticoide, o más de 20 mg/ día.

- **Antecedentes de cirugía torácica previa:** definido como antecedente de alguna intervención quirúrgica sobre alguno de los hemitórax, y expresado como no, unilateral o bilateral.

- **Antecedentes de neumotórax:** definido como el antecedente de algún episodio de neumotórax previo al TP, y expresado como si o no.

- **Otros antecedentes médicos:** definido como la presencia, antes del TP, de comorbilidades médicas, expresado como no, comorbilidad cardiovascular u otra comorbilidad, que incluye patologías no directamente relacionadas con el sistema cardiorespiratorio, como enfermedades gastrointestinales, renales o hematológicas.

3.1.3 Exploración física.

- **Grado de disnea:** definida por dificultad en la respiración o por la sensación subjetiva de falta de aire, midiendo este parámetro según la escala del MRC¹⁵⁹ (Tabla 3).

- **Talla:** definida como la estatura del paciente, expresada en metros (m), empleándose un tallímetro marca Seca[®].

- **Peso:** definido como el peso del paciente, expresada en kilogramos (Kg), empleándose una báscula marca Seca[®].

- **IMC:** definido como la relación entre el peso corporal y la altura elevada al cuadrado, $IMC = \text{kg/m}^2$, y clasificado⁶¹ como desnutrición cuando el $IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$, normal entre $18,5 - 24,9 \text{ kg/m}^2$, sobrepeso entre $25 \text{ y } 29,9 \text{ kg/m}^2$ y obesidad si $\text{es} \geq 30 \text{ kg/m}^2$.

3.1.4 Variables analíticas

- **Leucocitos:** expresado en células por mm^3 .

- **Hematocrito:** expresado en porcentaje (%).

- **Plaquetas:** expresado en células por mm^3 .

- **Velocidad de sedimentación globular (VSG):** expresada en mm por hora.

- **Glucemia:** expresada en mg/decilitro (dL).

- **Uremia:** expresada en mg/dL.

- **Creatininemia:** expresada en mg/dL.

- **Aclaramiento de creatinina:** expresada en ml/minuto.

- **Transaminasa glutámico oxalacética (GOT) en sangre:** expresada en miliUnidades (mU)/ml.

- **Transaminasa glutámico-pirúvica (GPT):** expresada en mU/ml.

- **Gamma glutaril transferasa (GGT) en sangre:** expresada en mU/ml.

- **Fosfatasa alcalina en sangre:** expresada en U/litro (L).

- **Bilirrubina total en sangre:** expresada en mg/100 ml.

- **Colesterol total en sangre:** expresada en mg/dL.
- **Triglicéridos en sangre:** expresada en mg/dL.
- **Hierro sérico:** expresada en mcg/dL.
- **Índice de Quick:** expresado en %.
- **Fibrinógeno en sangre:** expresada en mg/dL.
- **Tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT):** expresada en segundos (seg).
- **Calcio (Ca) sérico:** expresada en mg/dL.
- **Fósforo sérico:** expresada en mg/dL.
- **Grupo sanguíneo:** definido como A, B, AB o O.
- **Factor Rh:** definido como positivo o negativo.

3.1.5 Variables microbiológicas.

- **Cultivo de esputo:** definido como el análisis microbiológico del esputo en la valoración preTP y expresado como presencia de flora bacteriana saprofita, aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphilococcus aureus*, *Haemophilus* spp., *Escherichia coli*, *Acinetobacter* spp., asociación de más de 2 microorganismos, u otros.
- **Detección de micobacterias en el esputo:** definido por la presencia de micobacterias en el esputo, previo al TP, una vez realizados sobre la muestra tinción de Ziehl-Niessen y cultivo en medio de Lowenstein y categorizada en no, *Mycobacterium tuberculosis* y otras micobacterias.
- **Presencia de hongos en esputo:** definido por la presencia de hongos en esputo, previo al TP, categorizado como ausencia, aislamiento de *Aspergillus* spp. *Candida* spp. otros hongos levaduriformes y otros hongos filamentosos.
- **Serología de virus:** se identificó el estado serológico del paciente, en el momento previo al TP, identificando inmunoglobulinas (Ig) G y M frente a Citomegalovirus (CMV), Virus herpes simple (VHS), Virus varicela zóster (VVZ) y Virus de Ebstein-Barr (VEB), expresado como positivo o negativo.

- **Serología de hepatitis vírica:** se identificó el estado serológico del paciente, previo al TP, frente a los virus de la hepatitis VHB y VHC, expresado como positivo o negativo.

- **Serología frente a *Toxoplasma*:** se identificó el estado serológico del paciente, en el momento previo al TP, identificando Ig G y M frente a *Toxoplasma*, expresado como positivo o negativo.

- **Serología frente al VIH:** se identificó el estado serológico del paciente, previo al TP, frente a VIH, expresado como positivo o negativo.

- **Serología frente a sífilis:** se identificó el estado serológico del paciente, previo al TP, frente a *Treponema pallidum*, expresado como positivo o negativo.

3.1.6 Variables de exploraciones complementarias de imagen.

- **Hallazgos en Rx y TAC de tórax:** definido como los hallazgos radiológicos en el estudio preTP, y categorizada para el análisis en presencia o no de bullas o enfisema bulloso.

- **Densitometría:** definida como el estado de mineralización ósea en el estudio preTP, expresada de forma continua por el valor t score, y categorizada para el análisis como normal (t score >-1), osteopenia (t score <-1 y $>-2,5$) y osteoporosis (t score $<-2,5$)²²⁹.

3.1.7 Variables de exploraciones funcionales respiratorias.

Se recogieron las variables de exploración funcional respiratoria realizadas, según la Normativa de SEPAR²³⁰, en el momento del estudio para inclusión en LETP, o las más próximas al momento del TP en el caso que se repitiera el estudio funcional durante el seguimiento clínico en LETP, en situación de estabilidad clínica o periodos entre exacerbaciones.

- **FVC:** expresado como valor absoluto, en L, y también como porcentaje de los valores teóricos predichos que le corresponderían de acuerdo con su edad, sexo, talla y raza.
- **FEV₁:** expresado como valor absoluto, en L, y también como porcentaje de los valores teóricos predichos que le corresponderían de acuerdo con su edad, sexo, talla y raza.
- **Flujo máximo mesoespiratorio (FEF₂₅₋₇₅):** expresado como valor absoluto, en L, y también como porcentaje de los valores teóricos predichos que le corresponderían de acuerdo con su edad, sexo, talla y raza.
- **TLC:** expresado como valor absoluto, en L, y también como porcentaje de los valores teóricos predichos que le corresponderían de acuerdo con su edad, sexo, talla y raza.
- **Relación Volumen residual (VR)/TLC:** expresado como porcentaje.
- **Test broncodilatador:** definido como un incremento en el FEV₁ superior al 12% tras la administración de salbutamol inhalado²³¹, expresado como positivo o negativo.
- **PO₂:** definido como la presión de O₂ en la gasometría arterial basal realizada previa al TP, expresada en mmHg.
- **PCO₂:** definido como la presión de CO₂ en la gasometría arterial basal realizada previa al TP, expresada en mmHg.
- **pH:** definido como el pH obtenido en la gasometría arterial basal realizada previa al TP, expresado en números absolutos.
- **HCO₃⁻:** definido como el ión bicarbonato en la gasometría arterial basal realizada previa al TP, expresado en mEq/L.

- **Prueba de esfuerzo. Test de 6 minutos marcha:** se recogieron los resultados de las pruebas de esfuerzo (PE) (cicloergómetro con cargas incrementales, expresados en W y %) realizadas en el estudio pretrasplante hasta el año 2005. Posteriormente a esa fecha se recogieron los resultados del T6MM (expresados en metros y %) ^{232,233}.

Dado que para el cálculo del índice BODE es necesario el número de metros caminados, en los pacientes de los que se disponía el resultado de la PE, se estimó el número de metros que serían capaces de caminar en base al porcentaje de su teórico, tomando como dato el porcentaje del teórico de la potencia desarrollada en la PE.

Para el cálculo de los valores teóricos en la PE se utilizaron las fórmulas propuestas por Neder y cols. ²³⁴ y recogidas en la Normativa SEPAR sobre pruebas de ejercicio cardiopulmonar ²³⁵:

Varones: $W \text{ (kpm/min)} = 1,36A - 1,781E + 0,65P - 45,4$

Mujeres: $W \text{ (kpm/min)} = 0,96A - 1,190 E + 28,1$

donde W representa la carga de trabajo teórica, A la altura en cm, E la edad en años, y P el peso en kg.

Para el cálculo de los valores teóricos en el T6MM, se utilizó la fórmula propuesta por Enright y cols. ²³⁶:

Varones: $M = 1140m - (5,61 \times \text{IMC}) - (6,94 \times \text{edad})$

Mujeres: $M = 1017 - (6,24 \times \text{IMC}) - (5,83 \times \text{edad})$

donde M representa los metros teóricos caminados, IMC el índice de masa corporal y la edad expresada en años.

- **Puntuación BODE:** definido por la puntuación obtenida en el índice BODE¹⁸² y expresada de forma continua. Para el análisis estadístico se categorizó la variable según los cuartiles establecidos por Celli y cols.¹⁸² (BODE 0-2, 3-4, 5-6, 7-10).

-

- **Perfusión pulmonar:** definida como la perfusión relativa de cada pulmón, calculada mediante gammagrafía de perfusión pulmonar, expresada como porcentaje para cada uno de los pulmones.

3.1.8 Variables de exploraciones complementarias de evaluación cardiológica.

- **Electrocardiograma (ECG):** expresado como normal o patológico.
- **Coronariografía:** expresada como normal o con lesiones coronarias que requirieron tratamiento angiográfico.
- **Cateterismo cardiaco derecho** estimación de la presión arterial pulmonar sistólica (PAPs), de la presión de la arteria pulmonar diastólica (PAPd) y presión de la arteria pulmonar media (PAPm). El valor se expresa en mmHg. Se consideró HTP cuando la PAPm > 25 mmHg²³⁷.
- **Ecocardiografía:** hallazgos en la ecocardiografía, referentes al tamaño y función ventricular y expresados como normal, disfunción ventricular derecha, izquierda o ambas.
- **Ventriculografía:** definida por el cálculo de la fracción de eyección del ventrículo derecho e izquierdo, medida por ventriculografía isotópica y expresada en porcentaje.

3.2 VARIABLES DEL DONANTE

Se recogieron las siguientes variables del donante pulmonar, obtenidas de la base de datos de la Coordinación de Trasplantes del H.U. La Fe, y en aquellos donantes no generados en dicho hospital, las facilitadas por la ONT.

- **Sexo:** definido como hombre o mujer.
- **Edad:** definido como la edad de fallecimiento del donante, y expresada en años.
- **Grupo sanguíneo:** definido como A, B, AB o 0.
- **Factor Rh:** definido como positivo o negativo.
- **Talla:** definida como la estatura del donante, expresada en metros (m).
- **Peso:** definido como el peso del donante, expresada en kilogramos (Kg).
- **IMC:** definido por la fórmula $IMC = \text{peso (Kg)} / \text{talla}^2 \text{ (m)}$, expresado como Kg/m^2 .
- **Causa de muerte:** definida como la causa de muerte fundamental de donante y expresada como: traumatismo craneoencefálico (TCE), accidente cerebro-vascular (ACV), otros o desconocido.
- **Días de estancia en UCI:** definido como los días de ingreso en UCI del donante desde que se produjo el evento fundamental que originó la muerte hasta que se produjo la donación, expresada en días.
- **PaO₂:** definido como la presión parcial de oxígeno comunicada a la ONT para realizar la oferta de donación, obtenida por gasometría arterial en condiciones de FiO₂ de 1 y presión positiva al final de la espiración (PEEP) de +5 cm de agua.
- **Status CMV:** definido como el estado serológico del donante frente a CMV en momento de la oferta de donación.
- **Bacteriología:** definida como la presencia de microorganismos en el BAL del donante, en el momento de la oferta de donación, y categorizado como negativo, desconocido, *Aspergillus* spp., *Candida* spp., *Escherichia coli*, *Enterobacter* spp.,

Haemophilus spp., *Pseudomonas* spp., *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp. o asociación de más de dos patógenos.

- **Líquido de preservación:** definido como la solución empleada para la preservación pulmonar en el momento de la extracción, almacenaje y transporte de los órganos, y expresada como solución Eurocollins modificada²³⁸, solución Celsior^{239,240}, o desconocido.

- **Perfusión retrógrada:** definida como la realización de perfusión del órgano a trasplantar de manera retrógrada, i.e. desde venas a arterias, durante la preparación del órgano previa al implante, y expresada como sí, no o desconocida.

- **Características del líquido de perfusión retrógrada:** definida como las características del líquido obtenido tras la reperfusión retrógrada, y expresada como normal, presencia de coágulos hemáticos, presencia de émbolos grasos o desconocida.

3.3 VARIABLES DEL PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO

3.3.1 Técnica de trasplante pulmonar utilizada

Todos los pacientes aceptados para realizar un TP fueron incluidos en el programa en base a los criterios internacionales establecidos y previamente referidos¹⁸³.

La selección del donante pulmonar para cada caso cumplió criterios de compatibilidad de isogrupo sanguíneo y de adecuación de tamaño al volumen de la cavidad torácica de cada uno de nuestros pacientes. Los criterios para aceptación del donante fueron, igualmente, los internacionalmente aceptados y previamente citados^{202,203}.

La preservación pulmonar se realizó anticoagulando al donante con heparina y perfundiendo directamente por la arteria pulmonar con solución fría a 4°C de Euro-Collins modificado o de solución baja en potasio (Celsior®) a dosis de 60 ml/kg de

peso, previa perfusión de 500 mcg de prostaglandina E1 en un gotero de 50 ml de dextrosa al 5%. Simultáneamente se enfriaron localmente los pulmones con suero fisiológico a 4°C. Una vez extraído el pulmón, el transporte se realizó manteniéndolo refrigerado, procediendo a su implante inmediato.

En aquellos casos en los que se realizó una segunda perfusión del lecho vascular pulmonar, ésta se realizó en banco y por vía retrógrada, es decir, perfundiendo con suero fisiológico a 4°C por las venas pulmonares y desaguando por arteria pulmonar. La finalidad de esta segunda perfusión del lecho vascular pulmonar es eliminar émbolos grasos o hemáticos insospechados que puedan favorecer la aparición de disfunción primaria de injerto pulmonar (DPIP)^{203,241,242}.

La técnica de trasplante bipulmonar secuencial originalmente descrita por Patterson, bronquio, aurícula y arteria pulmonar, fue el procedimiento utilizados en todas las pacientes trasplantadas por EPOC²⁴³. Previo a la reperfusión de cada uno de los pulmones a implantar, se inyectaron al receptor bolos intravenosos de 500 mg de metilprednisolona. En aquellos casos en que la función cardíaca era límite o si apareció edema de reperfusión tras el primer implante pulmonar, fue preciso el empleo de CEC de asistencia hasta finalizar la cirugía, retirándola previo al cierre en la totalidad de los casos.

Tras el TP el paciente pasó a una unidad de Reanimación postquirúrgica para su monitorización y vigilancia intensiva.

Se recogieron las variables referentes al procedimiento quirúrgico en el momento de realización del mismo, así como el resultado del estudio anatomopatológico de los pulmones extraídos, señalándose los siguientes parámetros:

- **Fecha del TP:** definida como la fecha en la que se realizó el TP.
- **Tipo de TP:** expresado como unipulmonar derecho, unipulmonar izquierdo o bipulmonar.

- **TI del primer pulmón:** definida como el tiempo transcurrido desde la parada cardiaca controlada en el donante hasta el momento de la reperfusión en el receptor del primer pulmón, una vez implantado el órgano, y expresada en minutos. En los casos de TUP éste tiempo supone el TI total del órgano.

- **TI del segundo pulmón:** definido, en los TBP, como el tiempo transcurrido desde la parada cardiaca controlada en el donante hasta el momento de la reperfusión de segundo pulmón en el receptor, una vez implantado el órgano, y expresada en minutos. En los TBP este tiempo supone el tiempo total de isquemia.

- **CEC:** definido como la necesidad de utilización de CEC durante el TP y categorizado como sí o no.

- **Transfusión de hematíes TP:** definida como la necesidad de transfusión de concentrados de hematíes durante el procedimiento quirúrgico y expresado en unidades de concentrados.

- **Transfusión de plasma TP:** definida como la necesidad de transfusión de unidades de plasma fresco congelado durante el procedimiento quirúrgico y expresado en unidades de plasma.

- **Segmentectomía:** definida por la necesidad de realización de segmentectomías atípicas por discordancia de tamaño entre los pulmones implantados y la cavidad torácica, y expresado como sí o no.

3.4 ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO DEL PULMÓN NATIVO

Definido como el resultado del estudio anatomopatológico realizado por el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario La Fe, de los pulmones nativos del receptor, señalando los siguientes datos lesionales: presencia de bullas o enfisema bulloso, presencia de BC, presencia de BQ o ausencia de estas lesiones.

Se consideró la presencia de BQ cuando se constató morfológicamente la presencia de dilatación de vía la aérea con cartílago^{244,245}. La valoración de las

mismas fue cualitativa, por comparación con el calibre de la vía aérea con la arteria del mismo eje broncovascular.

Hubo casos donde las lesiones correspondieron a bronquiolectasias, no BQ. Es decir, se constató dilatación de la vía aérea desprovista de pared cartilaginosa. No obstante, estos casos de bronquiolectasias se estudiaron siguiendo criterios de valoración de BQ.

Dado el carácter retrospectivo del estudio, cabe señalar que hubo casos en los que microscópicamente no se indicó cómo se realizó la inclusión de cada uno de los lóbulos, por lo que se consideró como BQ/bronquiolectasias generalizadas cuando más de dos secciones histológicas mostraban estos cambios.

La valoración de la intensidad de la inflamación, se hizo, así mismo, de manera cualitativa, considerando leve cuando hubo un infiltrado inflamatorio disperso en la pared, moderada cuando el infiltrado mostraba acúmulos que borraban focalmente la estructura, y severa, cuando los infiltrados fueron densos y borraban gran parte de la parietal del bronquio.

En el apartado de “otros datos lesionales” de la vía aérea se incluyó la metaplasia escamosa del epitelio bronquial y, en casos de BQ, la presencia o no de bronquiolectasias, pues frecuentemente coexistieron ambos cambios.

No se valoraron las BQ según el tipo morfológico (foliculares, saculares, atelectásicas), dado que la valoración retrospectiva se basó sólo en el análisis microscópico de las muestras obtenidas del pulmón del receptor.

Se estudiaron, por tanto, los siguientes parámetros:

- TIPO DE LESIÓN:
 - BQ.
 - Bronquiolectasias.

- LOCALIZACIÓN:
 - Localizadas (confinadas en un sólo lóbulo).
 - Generalizadas (más de un lóbulo), aceptando asimismo, como generalizadas los casos en que estaban presentes en más de dos secciones histológicas.

- INFLAMACIÓN:
 - Sí.
 - No.

- TIPO INFLAMACIÓN:
 - Aguda, predominio de infiltración por leucocitos polimorfonucleares.
 - Crónica, predominio de infiltración por linfocitos y células plasmáticas.
 - Mixta (combinación de ambas).

- INTENSIDAD:
 - Leve (ocasional presencia de células inflamatorias en la pared).
 - Moderada (celularidad inflamatoria que, focalmente, borra parte de la pared).
 - Severa (denso infiltrado inflamatorio que borra la mayor parte de la pared).

- DAÑO VÍA AÉREA:
 - Pérdida/disminución de fibras elásticas.
 - Pérdida/disminución de cartílago y/o músculo peribronquial.
 - Otros (metaplasia escamosa, presencia de bronquiolectasias)

- CAMBIOS ASOCIADOS EN EL PARÉNQUIMA CIRCUNDANTE:
 - Bronconeumonía.
 - Fibrosis.
 - Enfisema.
 - Atelectasia.
 - Combinación.

3.5 VARIABLES DE SEGUIMIENTO

Se recogieron diversas variables durante el seguimiento, en la fase del perioperatorio inmediato y precoz así como en el seguimiento ambulatorio una vez el paciente había abandonado el hospital tras el TP.

3.5.1 Seguimiento perioperatorio y precoz

- **Parálisis del nervio frénico:** definida como la presencia de lesión del nervio frénico secundaria a la cirugía, evidenciada mediante elevación diafragmática en la Rx de tórax o mediante electromiografía, y expresada como sí o no.

- **Parálisis del nervio recurrente laríngeo:** definida como la presencia de lesión del nervio recurrente laríngeo secundaria a la cirugía, evidenciada mediante el cambio en el tono de voz o mediante laringoscopia, y expresada como sí o no.

- **Presencia de hemotórax:** definida por la presencia de sangrado en el postoperatorio inmediato superior a 1500 ml de sangre o por la presencia de necesidad de reintervención quirúrgica, y expresada como sí o no.

- **Presencia de neumotórax:** definida por la presencia de neumotórax tras la retirada de drenajes en el postoperatorio inmediato o la necesidad de colocación de nuevos drenajes torácicos por este motivo, así como por la presencia de fuga aérea persistente durante más de 7 días tras el TP, y expresada como sí o no.

- **Presencia de derrame pleural:** definida por la presencia de líquido pleural tras la retirada de los drenajes torácicos, que precisó de toracocentesis o nuevo drenaje, expresada como sí o no.

- **Complicación de herida quirúrgica:** definida por la presencia de complicaciones de la herida quirúrgica, infección o dehiscencia, y expresada como sí o no.

- **Necesidad de reintervención:** definida como la necesidad de reintervención en el postoperatorio inmediato y la causa que la motivó y expresada como no, por hemorragia, por dehiscencia o por otras causas.

- **Presencia de hiperinsuflación del pulmón nativo:** definida por la presencia de hiperinsuflación del pulmón nativo, en los TUP, que condiciona desviación mediastínica ipsilateral al pulmón trasplantado, atelectasia compresiva del mismo o dificultad ventilatoria del injerto con hipoventilación, y expresada como sí o no.

- **PaO₂/FiO₂:** expresado como cociente, que expresa el estado de oxigenación en función del aporte de O₂ suministrado (FiO₂).

- **Rx de tórax postTP:** definida por la presencia de infiltrados pulmonares compatibles con edema en la Rx de tórax realizada a las 24, 48 y 72 horas tras el implante, y expresada como normal, infiltrado hiliar, infiltrado en menos de la mitad del pulmón, infiltrado en más de la mitad del pulmón o desconocido.

- **DPIP:** definida cuando el cociente PaO₂/FiO₂ fue < de 200 en las primeras 72 horas postTP^{246,247}. En los TP realizados a partir de 2005, se definió según el consenso de la ISHLT²⁴⁸, por la presencia de infiltrados pulmonares compatibles con edema en la Rx de tórax postoperatoria y cociente PaO₂/FiO₂ <300 con el paciente ventilado con una FiO₂ de 1 y PEEP de 5 mmHg de agua. Se clasifica en grados según el mismo documento²⁴⁸ (Tabla 5).

<u>GRADO</u>	<u>PO₂/ FiO₂</u>	<u>Infiltrados Pulmonares</u>
0	>300	Ausentes
1	>300	Presentes
2	200-300	Presentes
3	<200	Presentes

- **Horas de intubación orotraqueal:** definido como el tiempo en el que el paciente precisa de VM a través de intubación orotraqueal, desde el momento del TP, expresado en horas.

- **Reintubación:** definido como la necesidad de reintubación y VM, tras haberse producido la extubación, expresada como sí o no.

- **Traqueotomía:** definida como la necesidad de realización de traqueotomía a causa de VM prolongada, expresada como sí o no.

- **Transfusión de hematíes postOP:** definida como la necesidad de transfusión de concentrados de hematíes durante el periodo postoperatorio inmediato, expresada en unidades de concentrados.

- **Transfusión de plasma postOP:** definido como la necesidad de transfusión de unidades de plasma fresco congelado durante el periodo postoperatorio inmediato, expresada en unidades de plasma.

- **Polineuropatía del paciente crítico:** definida como la presencia de un cuadro compatible con polineuropatía del paciente crítico, diagnosticada mediante electromiografía, expresada como sí o no.

- **Inmunosupresión de inicio:** definida por la pauta de inmunosupresión que incluye anticalcineurínicos, inhibidores de la síntesis proteica y corticoides.

- **Tiempo de estancia en Reanimación:** definido como el tiempo que el paciente precisó de unidad de cuidados críticos tras el TP, calculado desde la fecha del procedimiento hasta el día de alta de Reanimación, expresado en días.

- **Tiempo de ingreso hospitalario:** definido como el tiempo transcurrido desde el TP hasta el que paciente fue dado de alta del hospital o hasta el momento del fallecimiento, si el paciente murió en el periodo postoperatorio, expresado en días.

3.5.2 Seguimiento a largo plazo

A todos los pacientes que sobrevivieron al periodo postoperatorio, y fueron dados de alta del hospital, se les realizó seguimiento ambulatorio protocolizado al mes, al tercer y sexto mes, al año, a los 2 años y a los 5 años del TP, o hasta el momento de su fallecimiento. De este seguimiento, se obtuvieron las siguientes variables de cada periodo de control:

- **IMC:** ya definido anteriormente.
- **FVC:** ya definido anteriormente.
- **FEV₁:** ya definido anteriormente.
- **FEF₂₅₋₇₅:** expresado como valor absoluto, en L, y también como porcentaje de los valores teóricos predichos que le corresponderían de acuerdo con su edad, sexo, talla y raza.
- **BOS:** definido como la presencia de BOS en base a los criterios funcionales definidos en el consenso internacional de 2002²⁴⁹, y clasificado en grados según el mismo documento (BOS-0, BOS-0p, BOS-1, BOS-2, BOS-3) y que se expresan en la tabla 6.

Tabla 6. Clasificación de BOS.

BOS-0	FEV ₁ >90% y FEF ₂₅₋₇₅ >75% respecto al basal*.
BOS-0p	FEV ₁ >81% y <90% y/o FEF ₂₅₋₇₅ ≤75% respecto al basal.
BOS-1	FEV ₁ >66% y <80% respecto al basal.
BOS-2	FEV ₁ >51% y <65% respecto al basal.
BOS-3	FEV ₁ ≤50% respecto al basal.

*definido como el mejor resultado del FEV₁ obtenido por el paciente tras el TP.

Tomado de Estenne, M y cols.²⁴⁹

- **Número de hospitalizaciones por infecciones:** definido como el número de episodios infecciosos que requirieron ingreso hospitalario para su tratamiento, expresado de forma continua y categorizados en función del agente infeccioso; bacteriano, vírico o fúngico.

- **Episodios de RA:** definido como el número de episodios de RA, diagnosticados mediante cuadro clínico compatible con buena respuesta al tratamiento con bolos de corticoesteroides o mediante estudio anatomopatológico de la biopsia transbronquial²⁵⁰, expresado de forma continua.

- **HTA:** definido como la presencia de HTA de nueva aparición, diagnosticada en base a los criterios de cifras tensionales superiores a 140 mmHg de presión arterial sistólica y/o superiores a 90 mmHg de presión arterial diastólica²⁵¹, expresado como sí o no.

- **DM:** definido como la presencia de DM de nueva aparición, diagnosticada en base a los criterios de cifras de glucemia recomendadas por las guías internacionales²⁵², expresado como sí o no.

- **Dislipemia:** definido como la presencia de dislipemia de nueva aparición, diagnosticada en base a los criterios de cifras de colesterol total o triglicéridos en sangre superiores a 200 mg/dL y 150 mg/dL respectivamente²⁵³, expresado como sí o no.

- **Insuficiencia renal:** definido como la aparición de episodios de insuficiencia renal, diagnosticada en base a cifras de creatinemia superiores a 1,5 mg/dL, expresado en número de episodios, de forma continua.

- **Diálisis:** definido como la necesidad de hemodiálisis por insuficiencia renal crónica, y expresado como sí o no.

- **Complicaciones digestivas:** definido por la presencia de complicaciones digestivas de nueva aparición, expresadas en función del tipo de complicación y categorizadas en ausencia, perforación de víscera hueca, hemorragia digestiva, dolor abdominal, esofagitis/gastritis y hepatopatía.

- **Complicaciones neurológicas:** definido por la presencia de complicaciones neurológicas de nueva aparición, expresadas en función del tipo de complicación y categorizadas en ausencia, cefaleas, neuropatía, ACV, convulsiones y miopatía.

- **Complicaciones cardiovasculares:** definido por la presencia de complicaciones cardiológicas de nueva aparición, expresadas en función del tipo de complicación y categorizadas en ausencia, arritmias, cardiopatía isquémica, vasculopatía periférica e insuficiencia cardiaca.

- **Neoplasias:** definido como la aparición de neoplasias en cualquier localización, expresadas en función del tipo de neoplasia y categorizadas en ausencia, carcinoma de laringe, carcinoma basocelular, síndrome linfoproliferativo, carcinoma urotelial, carcinoma gástrico, tumores intestinales y carcinoma de pulmón.

- **Numero de hospitalizaciones totales:** definido como el número de hospitalizaciones por cualquier causa relacionada con el TP durante el periodo estudiado, expresado de forma continua.

- **Complicaciones de vía aérea:** definido como complicaciones en las anastomosis bronquiales que han sido diagnosticadas o han requerido tratamiento endoscópico, categorizado como ausencia, estenosis o dehiscencia.

- **Prótesis endobronquial:** definido por la necesidad de colocación de prótesis endobronquiales por problemas con la sutura bronquial, expresado como sí o no.

- **Colonización fúngica:** definido como la presencia de colonización crónica de la vía aérea por alguna especie fúngica, expresada como sí o no.

- **Estado del paciente:** definido como el estado en que se encontraba el paciente en el momento de cierre del estudio, categorizado como vivo, fallecido o desconocido en aquellos casos en los que se perdió el seguimiento.

- **Causa del éxitus:** definido como la causa de la muerte del paciente, categorizada como causa relacionada con el TP, causa no relacionada o desconocida en los casos en los que se perdió el seguimiento o en los que no se pudo establecer la causa de la muerte por producirse en otro centro hospitalario y no disponer de esta información.

- **Causa de la muerte:** definido como la causa concreta del fallecimiento del paciente, independientemente de su relación con el TP, agrupadas por diagnóstico.

- **Mortalidad a 30 días:** definida como la mortalidad que sucedió en los 30 primeros días tras el TP, expresada como número absoluto y porcentaje del total de pacientes trasplantados.

- **Mortalidad a 1 año:** definida como la mortalidad que sucedió durante el primer año tras el TP, expresada como número absoluto y porcentaje del total de pacientes trasplantados.

- **Supervivencia:** definido como el tiempo transcurrido desde el TP hasta el fallecimiento del paciente o hasta el cierre del estudio, expresado de forma continua en años.

4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico para Windows® SPSS® versión 17.

4.1 ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

Con la información obtenida, definida por las variables anteriormente descritas, se realizó un análisis estadístico descriptivo.

Para la descripción de las variables cuantitativas continuas, se calcularon los estadísticos de centralización, media y mediana, y de dispersión, desviación estándar (DE) y rango.

Para la descripción de las variables nominales, categóricas u ordinales, se calcularon las medidas de frecuencia absoluta y porcentaje.

Para el cálculo de la función de supervivencia, se utilizó el método de Kaplan-Meier²⁵⁴, definiendo como evento el fallecimiento del paciente o la pérdida de seguimiento del mismo.

4.2 ESTADÍSTICA ANALÍTICA

Para el análisis y comparación de medias en las variables cuantitativas continuas, se utilizó el método estadístico t de Student²⁵⁵ para muestras independientes o apareadas cuando las medias estaban relacionadas. Para comparar varios grupos en las variables cuantitativas se utilizó el análisis de la varianza (ANOVA).

Para el análisis y comparación de las variables cualitativas, se utilizó el método de χ^2 ²⁵⁵ o el test exacto de Fisher cuando no se cumplieron los condicionantes de validez de χ^2 .

Para la comparación de las curvas de supervivencia obtenidas por el método de Kaplan-Meier, en función de los factores que se pretendían analizar, se utilizaron los métodos de Mantel-Cox²⁵⁶, Breslow²⁵⁷ y Tarone-Ware²⁵⁸ o de tendencia cuando se consideró apropiado²⁵⁹. Las diferencias entre dichas pruebas radican fundamentalmente en las ponderaciones asignadas en la construcción del estadístico correspondiente y, por tanto, en la mayor o menor potencia al rechazar la hipótesis nula. El test de Mantel-Cox es el más potente en muestras con pacientes censados y no censados y asigna pesos iguales a las observaciones a lo largo de toda la curva de supervivencia. El test de Breslow, por su parte, da más peso a las observaciones iniciales que a las finales y, por tanto, detecta con mayor probabilidad las diferencias existentes al principio de la curva. El test de Tarone-Ware se recomienda cuando las funciones de supervivencia se cruzan o la proporción de pacientes censados es demasiado elevada. La aplicación simultánea de los tres test citados nos asegura el estudio del principio, zona intermedia y cola derecha de las curvas de supervivencia.

Para el análisis multivariante, se utilizó el test de regresión lineal para las variables cuantitativas continuas y el test de regresión logística para las variables cualitativas. En este análisis se incluyeron las variables que habían mostrado tendencia a la significación estadística en el análisis univariante ($p < 0,2$) así como algunas otras cuyo estudio se consideró de especial interés por haber presentado significación estadística en otros estudios. Los resultados se expresaron mediante la razón de riesgos (RR) y odds ratio (OR) respectivamente, acompañado del IC95%.

Para el análisis multivariante, en términos de supervivencia, se utilizó el método de regresión del riesgo proporcional múltiple para datos de supervivencia desarrollado por Cox²⁶⁰. Dicho análisis se aplicó paso a paso, mediante el método Forward para la selección de variables. Se incluyeron las variables que habían mostrado tendencia a la significación estadística en el análisis univariante ($p < 0,2$) así como algunas otras cuyo estudio se consideró de especial interés por haber presentado significación estadística en otros estudios. Los resultados se expresaron mediante la RR y su IC95%.

Se definió la significación estadística cuando p fue menor de 0,05.

Utilizando los coeficientes de regresión de las variables seleccionadas en el análisis multivariante, se calculó el riesgo de cada uno de los pacientes y se establecieron 3 grupos de riesgo, bajo, medio y alto, estableciendo como punto de corte la DE de la media del riesgo estimado para el total de la serie. Las curvas actuariales de los grupos de riesgo fueron construidas con el método de Kaplan-Meier²⁵⁴ y comparadas mediante el test de tendencia²⁵⁶.

Uno de los puntos críticos de los modelos de regresión es la falta de identificación de una población independiente en la cual pueda ser validada la capacidad predictiva del modelo de regresión^{261,262}. Para este fin, siempre que hubo que validar el modelo, se seleccionó, de forma aleatoria, aproximadamente el 50% de la muestra en la que se estimó de nuevo la ecuación de regresión (grupo de estudio), para posteriormente aplicarlo en el 50% restante (grupo de validación).



RESULTADOS

D. RESULTADOS

1. POBLACION ESTUDIADA

De los 112 pacientes afectos de EPOC trasplantados en el H.U. La Fe durante el periodo estudiado, se excluyeron tres pacientes sometidos a trasplante cardiopulmonar y dos pacientes de los que fue imposible recuperar la suficiente información retrospectiva para poder incluirla en el análisis. Por tanto, la muestra analizada quedó finalmente constituida por un total de 107 pacientes.

2. CARACTERÍSTICAS PREOPERATORIAS DE LOS RECEPTORES

2.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-DEMOGRÁFICAS

Se trasplantaron un total de 94 hombres (87,9%) y 13 mujeres (12,1%) con una edad media \pm DE de $52,58 \pm 8,05$ años, y un rango de edad comprendido entre los 20,58 y los 64,24 años.

Hubo un total de 92 pacientes (86%) afectos de EPOC mientras que en 15 pacientes (14%) se diagnosticó un DA1AT.

Catorce pacientes (13,1%) no tenían antecedentes de tabaquismo. Entre los exfumadores, la media del consumo tabáquico fue de $39,48 \pm 22,94$ a/p (rango, 3-113).

Los antecedentes de consumo de alcohol estuvieron presentes en 23 pacientes (21,4%), de los cuales 3 (2,8%) habían tenido un consumo leve, 13 (12,1%) moderado y 7 (6,5%) grave.

Treinta y siete pacientes (34,6%) no habían presentado episodios de agudización de su enfermedad que requirieran ingreso hospitalario en el año anterior al TP. De los que sí fueron ingresados a causa de una exacerbación de la EPOC, la

media de ingresos fue de $3,04 \pm 1,90$ ingresos (rango, 1-10) y dieciséis de estos pacientes (15%) requirieron al menos un ingreso en UCI.

Siete pacientes (6,5%) calificaron su calidad de vida previa al TP como buena, mientras que 66 (61,7%) la calificaron como regular y 34 (31,8%) como mala. En cuanto al nivel de actividad física que realizaban previa al TP, 7 pacientes (6,5%) salían de casa todos los días, 65 pacientes (60,7%) no salían de casa algún día pero sí la mayoría, 22 (20,6%) no salían de casa la mayoría de los días y 13 (12,1%) tenían una vida limitada al domicilio.

El 20,6% (22 pacientes), no presentaban comorbilidad en el momento de inclusión en LETP. Otros 22 pacientes presentaron comorbilidad cardiovascular y 63 (58,9%) otras enfermedades o patologías asociadas extrapulmonares.

Diecinueve pacientes (17,8%) habían tenido al menos un episodio de neumotórax previo al TP. Ocho pacientes tenían antecedentes de cirugía torácica previa, unilateral en 7 casos (6,5%) y bilateral en 1 (0,9%), debido a episodios de neumotórax que no se resolvieron con drenaje endotorácico.

El uso de corticoesteroides en el tratamiento habitual de estos pacientes fue un hallazgo frecuente, encontrándose en 66 pacientes (61,7%). En 24 de ellos (22,4%), sólo se precisaron corticoesteroides durante las agudizaciones; 37 pacientes (34,6%) los consumían de forma continua a dosis de menos de 20 mg/día de prednisona o dosis equivalente, y 5 pacientes (4,7%) los consumían a dosis de más de 20 mg/día de forma continuada.

2.2 CARACTERÍSTICAS DE LA EXPLORACIÓN FÍSICA

La media de la talla de los receptores se estableció en $1,66 \pm 0,72$ m (rango, 1,50-1,86). En cuanto al peso, fue de $63,57 \pm 11,46$ kg (rango, 40-94). La media del IMC fue de $22,84 \pm 3,22$ kg/m² (rango, 16-30). Según la escala MRC¹⁵⁹, cuatro pacientes (3,7%) presentaban disnea grado 2, 80 (74,8%) disnea grado 3 y 23 pacientes (21,5) disnea grado 4.

2.3 EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Los parámetros analíticos realizados previamente al trasplante arrojaron datos en rango de la normalidad, tanto en valores de hemograma, como en los resultados de los análisis bioquímicos. Asimismo, las pruebas de función hepática y renal se encontraban también dentro de la normalidad. Los resultados de estas variables se detallan en la tabla 7.

Tabla 7. Variables analíticas preTP

Variable	Media	DE	Rango	
Leucocitos	8496,92	2451,35	3000	14400
Hematocrito	43,9	4,54	33	68
Plaquetas	244616,82	63817,79	124000	424000
VSG	10,56	13,24	1	78
Glucemia	94,42	25,15	63	251
Urea	25,55	10,61	8	60
Creatinina	0,84	0,18	0,41	1,3
Aclaramiento de Cr*	103,62	32,37	10	234
GOT	18,94	5,89	10	44
GPT	24,08	16,37	5	102
GGT	39,76	70,134	5	689
Fosfatasa alcalina	84,38	47,78	25	352
Bilirrubina	0,6	0,28	0,11	1,6
Colesterol	204,33	39,41	121	297
Triglicéridos	114,95	52,82	17	332
Hierro sérico	85,94	31,73	17	175
Índice de Quick	95,62	6,83	71	106
Fibrinógeno	358	120,33	158	850
APTT	27,84	4,33	11,5	38,7
Calcio	9,1	0,48	7,32	11,7
Fósforo	3,05	0,22	2,3	4,3

*Cr: creatinina.

La mayor parte de los pacientes trasplantados pertenecían al grupo sanguíneo A, el grupo más frecuente en nuestra población, siendo el grupo minoritario el AB. Del mismo modo, la mayor parte de los pacientes fueron factor Rh positivo, tabla 8.

	N	%
Grupo Sanguíneo		
O	37	34,6
A	61	57
B	7	6,5
AB	2	1,9
Rh		
positivo	86	80,4
negativo	21	19,6

2.4 RESULTADOS MICROBIOLÓGICOS

Al analizar los resultados de los estudios microbiológicos en el análisis de esputo preTP se evidenció una alta tasa de colonizaciones previas, principalmente por *Pseudomonas* spp. (12,1%) seguido de *Haemophilus* spp. (6,5%), ambos gérmenes relacionados con las sobreinfecciones en pacientes con EPOC.

En cuanto a la colonización previa por especies fúngicas, destaca que la mayor parte de los pacientes habían tenido al menos un aislamiento de algún tipo de hongo, principalmente especies de *Candida* (tabla 9).

Tabla 9. Resultados microbiológicos en esputo.

Cultivo			Ziehl-Niessen		
	N	%		N	%
Flora bacteriana					
saprofita	59	55,1	Negativo	101	94,4
<i>Pseudomonas</i> spp.	13	12,1	TBC	3	2,8
<i>S. aureus</i>	4	3,7	Otras	3	2,8
<i>Haemophilus</i> spp.	7	6,5			
<i>E. coli</i>	5	4,7	Hongos		
<i>Acinetobacter</i> spp.	2	1,9	Negativo	42	39,3
Asociación de más de 2	3	2,8	<i>Aspergillus</i> spp.	13	12,1
Otros	14	13,1	<i>Candida</i> spp.	50	46,7
			Filamentosos	2	1,9

En todos los pacientes se determinó el estado serológico frente a determinados virus en el estudio preTP. La mayor parte de los pacientes habían sufrido una infección previa por virus como CMV (86%), VHS (86%), o VEB (81,3%), como así se evidencia en la alta tasa de positividad de IgG. Sin embargo, una minoría se encontraba en las proximidades de dicha infección, como se pone en evidencia por la baja tasa de IgM positivas para dichos virus.

En cuanto a la serología frente a virus de hepatitis, sólo 4 pacientes presentaban una infección crónica por VHB y sólo uno de ellos, estaba afecto de VHC, en situación de estabilidad y con carga viral indetectable. Los resultados de estas serologías de resumen en la tabla 10.

Tabla 10. Serologías pretrasplante.

	POSITIVO				POSITIVO		
	N (%)	NEGATIVO N (%)	ND*		N (%)	NEGATIVO N (%)	ND*
CMV				HEPATITIS		102 (95,3)	
IgG	92 (86)	15 (14)		VHB	4 (3,7)		
IgM	6 (5,6)	101 (94,4)		VHC	1 (0,93)		
VHS				Toxoplasma			
IgG	92 (86)	15 (14)		IgG	66 (61,7)	41 (38,3)	
IgM	3 (2,8)	104 (97,2)		IgM	4 (3,7)	103 (96,3)	
VVZ				VIH	0	107 (100)	
IgG	82 (76,6)	4 (3,7)	21 (19,6)				
IgM	4 (3,7)	80 (74,8)	23 (21,5)				
VEB				SÍFILIS	1 (0,9)	21 (19,6)	85 (79,4)
IgG	87 (81,3)	20 (18,7)					
IgM	6 (5,6)	101 (94,4)					

ND*: dato no disponible.

2.5 EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS DE IMAGEN

El estudio preoperatorio de los pacientes candidatos a TP incluyó pruebas de imagen torácica así como una valoración del estado de mineralización ósea realizada mediante densitometría lumbar y femoral. El 43% (46 pacientes) presentaron lesiones bullosas o enfisema bulloso en los estudios de imagen, mientras que el 57% (61 pacientes) presentaron imágenes compatibles con enfisema homogéneo sin presencia de bullas.

Los resultados de la densitometría se expresan en la tabla 11, donde se evidencia una alta tasa de osteopenia/osteoporosis, entre el 54,2% y el 58,9%, según se tomara como referencia el valor de T score lumbar o femoral.

Tabla 11. Densitometría ósea.

	<u>T SCORE LUMBAR</u>	<u>T SCORE FEMORAL</u>	
MEDIA	-1,87	-1,75	
DE	1,31	1,12	
RANGO	[-5,3 - 1]	[-3,89 - 1]	
PERCENTIL			
	25	-2,86	-2,75
	50	-1,72	-1,67
	75	-1	-1
	N (%)	N (%)	
NORMAL	44 (41,1)	49 (45,8)	
OSTEOPENIA	29 (27,1)	26 (24,3)	
OSTEOPOROSIS	34 (31,8)	32 (29,9)	

2.6 EXPLORACIÓN FUNCIONAL RESPIRATORIA PRETP

Los valores de las pruebas de función respiratoria realizadas en el momento de la inclusión en LETP se describen en la tabla 12. Destaca la importante afectación del FEV₁ con valores medios del 21% respecto a valores de referencia, lo que indica la grave situación funcional respiratoria de los pacientes candidatos a TP. Asimismo, se evidencia un incremento importante del VR (176,99%), hallazgo también frecuente en este tipo de pacientes. Además de la alteración obstructiva, se evidenció también una importante afectación de la DLCO, expresada en los valores de KCO del 48%.

Tabla 12. Exploración funcional respiratoria

	MEDIA	DE	MÍN.	MÁX
FVC(L)	2,14	0,7	0,64	4,71
FVC (%)	54,74	16,58	20	102
FEV₁(L)	0,68	0,22	0,3	1,67
FEV1 (%)	21,58	6,28	11	41
FEF₂₅₋₇₅(L)	0,22	0,07	0,11	0,45
FEF25-75 (%)	6,92	2,33	3	15
TLC(L)	6,83	1,56	3,73	12,69
TLC (%)	112,09	23,19	65	182
VR/TLC (%)	176,99	38,16	57	251
DLCO (%)	38,14	18,16	9	95
KCO (%)	48,04	21,31	12	101

Los resultados de la gasometría arterial basal evidenciaron una situación respiratoria comprometida, al encontrarse la media de la PO₂ en rango de hipoxemia y la media de PCO₂ en rango de hipercapnia. Sin embargo, la cronicidad de esta alteración respiratoria permitió que el valor del pH se encontrara en rango de normalidad (tabla 13).

Tabla 13. Gasometría arterial basal.

	MEDIA	DE	MÍN.	MÁX.
PO₂ (mmHg)	63,99	13,6	33	115
PCO₂ (mmHg)	48,52	9,97	31,6	84
pH	7,4	0,03	7,3	7,5
HCO₃ (mEq/L)	30,15	8,95	21,4	96

Los valores del T6MM evidenciaron una importante limitación al ejercicio físico de nuestros pacientes, ya que de media, sólo pudieron caminar un tercio de la distancia que les hubiera correspondido en situación de normalidad (tabla 14).

Tabla 14. Test 6 minutos marcha

	MEDIA	DE	MÍN.	MÁX.
METROS	216,86	84,86	30	475
(%)	33,81	13,01	0	69

Cuando se realizó la gammagrafía de perfusión pulmonar se observó una predominancia del pulmón derecho, con una perfusión media de éste del 52,36% ± 12,54% frente al izquierdo, que fue del 47,48% ± 12,73%.

Con las variables clínicas y de función respiratoria, se calculó el Índice BODE para cada uno de los pacientes, según la puntuación propuesta por Celli y cols.¹⁸². El 75,7% de los pacientes obtuvieron una puntuación BODE por encima de 7, ya en

rango de ser sometidos a un TP, mientras que en el 24,3% restante, no se alcanzó esta puntuación y la indicación se realizó por otros motivos¹⁸³. Los resultados de éste índice, tanto de forma continua, como clasificados por cuartiles se detallan en la tabla 15.

Tabla 15. Puntuación índice BODE.				
	<u>MEDIA</u>	<u>DE</u>	<u>MÍN.</u>	<u>MÁX.</u>
PUNTUACIÓN				
BODE	7,24	1,28	3	10
		<u>N</u>	<u>%</u>	
CUARTILES				
0-2		0	0	
3-4		3	2,8	
5-6		23	21,5	
7-10		81	75,7	

2.7 VARIABLES DE EVALUACIÓN CARDIOLÓGICA PRETP

Setenta y tres pacientes (68,2%) presentaron un ECG normal en el momento del estudio preTP, mientras que en 34 (31,8%), se halló alguna alteración, pero que no contraindicó el procedimiento. Al realizar la coronariografía, en 7 pacientes (6,5%) se identificaron lesiones angiográficas significativas que establecieron indicación de tratamiento angioplástico con colocación de stent en las coronarias afectas. No hubo ningún caso en que se realizara revascularización quirúrgica.

Los resultados de la ecocardiografía preTP mostraron un 6,5% (7 pacientes) de los casos con disfunción del ventrículo derecho, un 0,9% (1 caso) de disfunción ventricular izquierda y derecha, y en los restantes 99 no se evidenciaron alteraciones.

Los resultados de las mediciones de las presiones en la arteria pulmonar mediante cateterismo derecho, al igual que los resultados de la fracción de eyección calculados mediante ventriculografía isotópica, se describen en la tabla 16, donde se evidencia una PAP ligeramente por encima de valores normales¹⁴⁰⁻¹⁴², y una afectación cardíaca moderada expresada en la disminución de la fracción de eyección de ambos ventrículos.

Tabla 16. Presiones pulmonares y fracción de eyección.

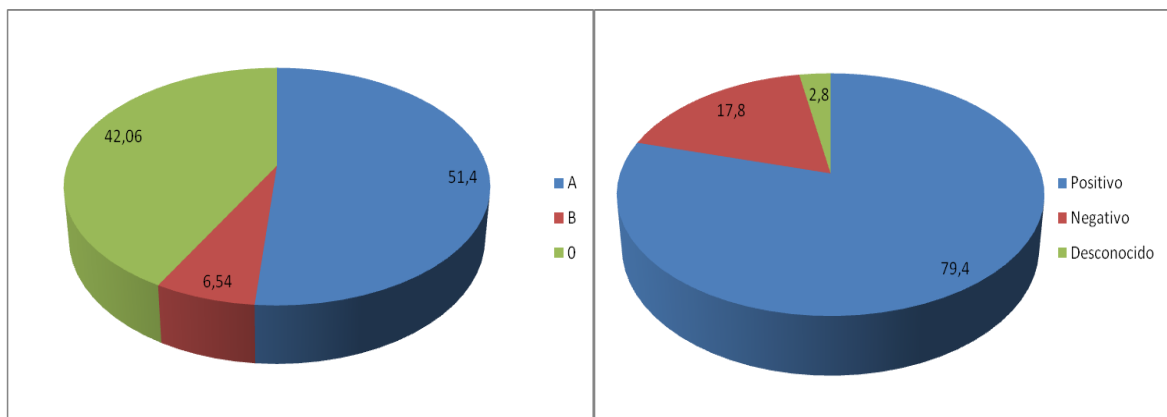
	MEDIA	DE	MÍN.	MÁX.
PAPs	39,8	8,8	23	65
PAPm	27,8	7,5	12	48
PAPd	20,9	7,39	4	39
FEVD	40,1	9	16	78
FEVI	59,4	8,4	34	75

FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo
 FEVD: fracción de eyección de ventrículo derecho

3. CARACTERÍSTICAS DE LOS DONANTES PULMONARES

El 82,2% de los donantes (88 casos) fueron varones mientras que el 17,8% (19 casos) fueron mujeres. La media de la edad de los donantes se estableció en 35,06±13,89 años (rango, 13-62). La distribución de grupo sanguíneo y Rh de los donantes se resumen en la figura 5 siendo más frecuente el grupo A y el factor Rh positivo.

Figura 5. Distribución de grupo sanguíneo y Rh de los donantes. (En %).



En 52 casos (48,6%), la causa de muerte del donante fue por TCE, en 49 (45,8%), la causa fue por ACV y en 6 (5,6%) por otras causas.

El 68,2% de los donantes (73 casos) tenían serología positiva frente a CMV, mientras que el 26,2% (28 casos) fue negativa, existiendo 6 casos adicionales (5,6%) en los que no se pudo conocer este dato.

En 60 donantes (56,07%) el líquido de preservación utilizado fue Eurocollins® modificado, mientras que en 47 (43,9%) se utilizó solución de Celsior®. En 89 donantes (83,2%) se realizó perfusión retrógrada previa al implante, siendo normal en el 72% (77 donantes), con presencia de coágulos sanguíneos en 7 donantes (6,5%) y con presencia de grasa en 5 pacientes (4,7%).

Las variables cuantitativas del donante se resumen en la tabla 17 y los resultados del estudio microbiológico del BAL previo a la extracción pulmonar en la tabla 18.

Tabla 17. Variables cuantitativas del donante.

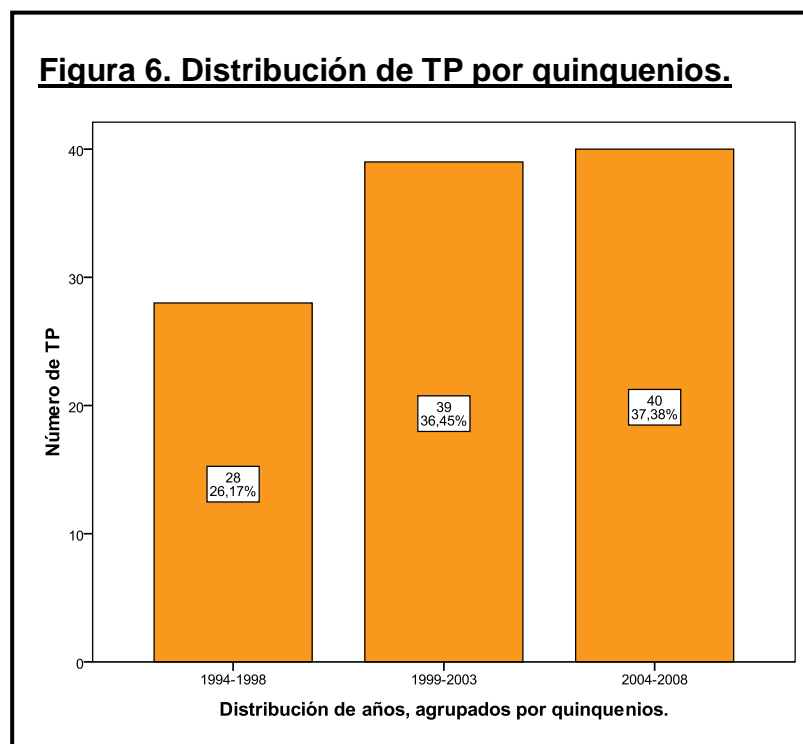
	MEDIA	DE	MÍN.	MAX.
Peso (Kg)	75,03	12,88	49	120
Talla (m)	1,75	0,08	1,52	2,12
IMC (Kg/m²)	24,33	3,33	16,33	35,06
Días en UCI	1,9	2,1	1	18
PO₂ (mmHg)	471,15	80,56	231	677

Tabla 18. Microbiología del BAL del donante.

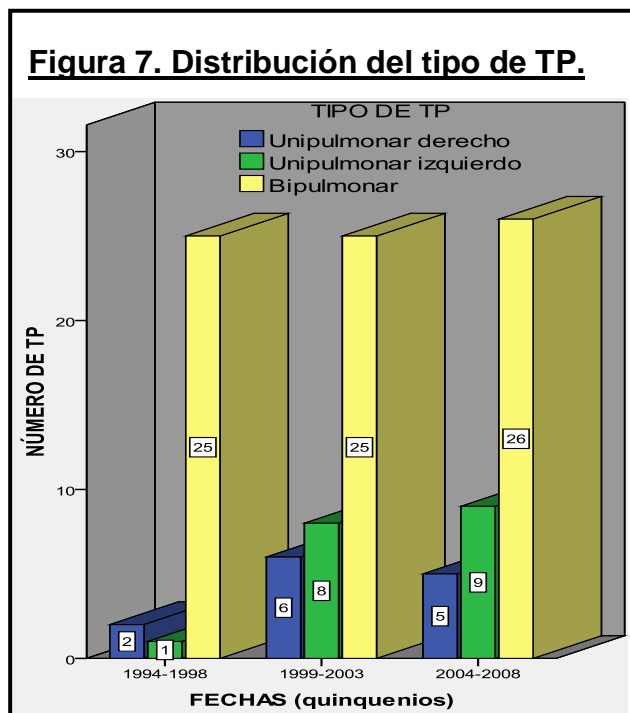
	N	%
<i>Aspergillus</i> spp.	1	0,9
<i>Candida</i> spp.	5	4,7
<i>E. coli</i>	2	1,9
<i>Enterobacter</i> spp.	2	1,9
<i>Haemophilus</i> spp.	3	2,8
<i>Pseudomonas</i> spp.	1	0,9
<i>Staphilococcus</i> spp.	18	16,8
<i>Streptococcus</i> spp.	3	2,8
Asociación de >2	20	18,7
Negativo	7	34,6
Desconocido	15	14

4. VARIABLES DEL PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO.

El número total de TP realizados durante el periodo estudiado, se agrupó por quinquenios, observando un incremento progresivo del número de TP con el paso de los años, más acentuado entre el primer periodo (1994-1998) y el segundo (1999-2003) (Figura 6).



El tipo de TP bipulmonar fue el procedimiento más frecuentemente utilizado en los tres periodos, constituyendo el 71% de los procedimientos realizados. La distribución del tipo de TP según el periodo estudiado se muestra en la figura 7.



Durante el procedimiento quirúrgico fue necesaria la utilización de CEC en 15 pacientes (14%), todos ellos pertenecientes al grupo con procedimientos bipulmonares, debido a alteraciones hemodinámicas y/o respiratorias, principalmente tras el implante del primer pulmón, durante la disección e implante del segundo órgano.

Los TI de los órganos implantados, así como las necesidades transfusionales durante el acto quirúrgico se detallan en la tabla 19.

Tabla 19. Tiempos de isquemia y necesidades transfusionales

	MEDIA	DE	MÍN.	MÁX.
Isquemia 1º pulmón (min)	203,8	55,4	90	360
Isquemia 2º pulmón (min)	294,1	57,1	150	450
Hematíes (concentrados)	1,46	2,38	0	17
Plasma (unidades)	0,99	1,37	0	7

En sólo 5 pacientes (4,7%) fue necesaria la realización de segmentectomías pulmonares atípicas para adecuar el tamaño de los pulmones implantados al tamaño de la cavidad torácica.

5. ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO DEL PULMÓN NATIVO

En el estudio anatomopatológico de los pulmones explantados se observó que el 70,1% de los pacientes (75 casos) presentaban como lesiones más relevantes datos compatibles con enfisema bulloso y/o formaciones bullosas; 19 pacientes (17,8%) tenían hallazgos compatibles con BC y en 13 pacientes (12,1%) se constató la presencia de BQ.

Se realizó un estudio anatomopatológico detallado de los pacientes con BQ, según se ha descrito en el apartado correspondiente de material y métodos. La mayoría de los pacientes analizados tenían BQ mientras que en 4 de ellos se evidenciaron bronquioloectasias. En todos los casos analizados se evidenció cierto grado de inflamación, de predominio mixto, con sólo uno de los casos en fase inflamatoria de claro predominio agudo. En once pacientes se observó daño en la vía aérea. En la mayor parte de los pacientes analizados no se pudo concretar la causa de las BQ, siendo atribuible a TBC en 1 caso y a infección fúngica en dos (tabla 20).

Tabla 20. Análisis anatomopatológico de los pacientes con bronquiectasias

CASO	TIPO	DISTRIBUCIÓN	TIPO INFLAMACIÓN	INTENSIDAD INFLAMACIÓN	DAÑO VÍA AÉREA	CAMBIOS PARÉNQUIMA CIRCUNDANTE	ETIOLOGÍA
1	BQ	GENERALIZADA	MIXTA	LEVE	D. F. ELÁST.	FIBROSIS	DESC
2	BQ	LOCALIZADA	MIXTA	MODERADA	NO	ENFISEMA	HONGOS
3	BQ	GENERALIZADA	MIXTA	SEVERA	BL	NEUMONÍA	DESC
4	BL	LOCALIZADA	MIXTA	LEVE	MET. ESCAMOSA	ENFISEMA	DESC
5	BQ	LOCALIZADA	MIXTA	MODERADA	BL	ENFISEMA DISCRET	DESC
6	BL	LOCALIZADA	MIXTA	MODERADA	D. F. ELÁST./CÁRTILAGO	BONO	
7	BQ	GENERALIZADA	MIXTA	MODERADA	ELÁSTICA	NEUMONÍA FOCAL/F. PERIBRONQUIALES	TBC
8	BQ	GENERALIZADA	MIXTA	SEVERA	D. F. ELÁST./CÁRTILAGO	NEUMONÍA Y FIBROSIS	DESC
9	BQ	GENERALIZADA	AGUDA	SEVERA	D. F. ELÁST./CÁRTILAGO	NEUMONÍA Y FIBROSIS (IZQ)	ASPERGILLUS (DCHO)
10	BL	LOCALIZADA	CRÓNICA	LEVE	NO	ENFISEMA	DESC
11	BQ	LOCALIZADA	CRÓNICA	LEVE	BL	ATELECTASIA	DESC
12	BQ	GENERALIZADA	MIXTA	MODERADA	MET. ESCAMOSA	ENFISEMA	DESC
13	BL	GENERALIZADA	MIXTA	MODERADA	MET. ESCAMOSA	ENFISEMA/ATELECTASIA	DESC

BQ: bronquiectasias. BL: bronquioectasias. MET: metaplasia. DESC: desconocido. TBC: tuberculosis. F: Folículos. BONO: bronquitis obliterante con neumonía organizativa.

D. F. ELAST: destrucción de fibras elásticas. IZQ: izquierdo. DCHO: derecho

6. VARIABLES DE SEGUIMIENTO.

6.1 VARIABLES DE SEGUIMIENTO PERIOPERATORIO Y PRECOZ.

Se analizaron las variables sobre la función del órgano implantado, reflejadas en el cociente PaO₂/FiO₂ y la Rx de tórax realizadas a las 6, 24, 48 y 72 horas tras el implante (Tabla 21).

Tabla 21. Cociente PaO₂/FiO₂ y Rx postimplante.

PaO ₂ /FiO ₂	MEDIA	DE	MÍN.	MÁX.	
6 horas	325,67	143,41	59	843	
24 horas	312,51	100,52	98	540	
48 horas	287,08	96,34	97	532	
72 horas	153,25	105,06	48	714	
Rx tórax	Normal	Hiliar	<1/2 pulmón*	>1/2 pulmón⁺	Descon[§]
	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)
24 horas	34 (31,8)	39(36,4)	14(13,1)	18(16,8)	2(1,9)
48 horas	39(36,4)	42(39,3)	16(15)	8(7,5)	2(1,9)
72 horas	52(48,6)	38(35,5)	6(5,5)	7(6,5)	4(3,7)

*Infiltrados pulmonares en menos de la mitad del pulmón.

⁺Infiltrados pulmonares en más de la mitad del pulmón.

[§]Dato desconocido.

Con la obtención de estos parámetros se procedió a la definición de DPIP según los criterios de consenso de la ISHLT y su clasificación en grados²⁴⁸ (Tabla 22) evidenciándose que aproximadamente una cuarta parte de los pacientes presentaron una DPIP de grado moderado-severo (2-3), mientras que la mayoría de ellos o no lo presentaron, o éste fue leve.

Tabla 22. DPIP y grados.

	N	%
DPIP (grado)		
0	63	58,9
1	14	13,1
2	17	15,9
3	11	10,3
Desconocido	2	1,9

Durante el periodo perioperatorio y precoz, también se recogieron las complicaciones directamente relacionadas con el procedimiento quirúrgico (tabla 23) así como variables de necesidad de VM, requerimientos transfusionales y presencia de polineuropatía del paciente crítico durante su estancia en reanimación (tabla 24).

Tabla 23. Complicaciones quirúrgicas precoces

COMPLICACIÓN	SI N(%)	NO N(%)
Parálisis frénico	18(16,8)	89(83,2)
Parálisis recurrente	2(1,9)	105(98,1)
Hemotórax	19(17,8)	88(82,2)
Neumotórax	30(28)	77(72)
Derrame pleural	33(30,8)	74(69,2)
Herida quirúrgica	7(6,5)	100(93,5)
Hiperinsuflación	12(11,2)	95(88,8)
Reintervención		91(85)
por hemorragia	11(10,3)	
por dehiscencia	5(4,7)	

Tabla 24. Variables en Reanimación.

	MEDIA	DE	MÍN.	MÁX.
Horas de intubación	110,18	281,46	11	2112
Transfusión hematíes	3,87	6,51	0	36
Transfusión plasma	0,64	1,75	0	10
		SI N(%)	NO N(%)	
Reintubación		35 (32,7)	72(67,3)	
Traqueotomía		17(15,9)	90(84,1)	
Polineuropatía*		17(15,9)	90(84,1)	

*Polineuropatía del paciente crítico.

La pauta de inmunosupresión que se utilizó más frecuentemente en Reanimación fue la asociación de ciclosporina, azatioprina y corticoides (77,6%), seguida de la asociación de ciclosporina, micofenolato de mofetilo y corticoides (19,6%). La asociación de tacrolimus, micofenolato de mofetilo y corticoides sólo se utilizó en 3 pacientes (2,8%).

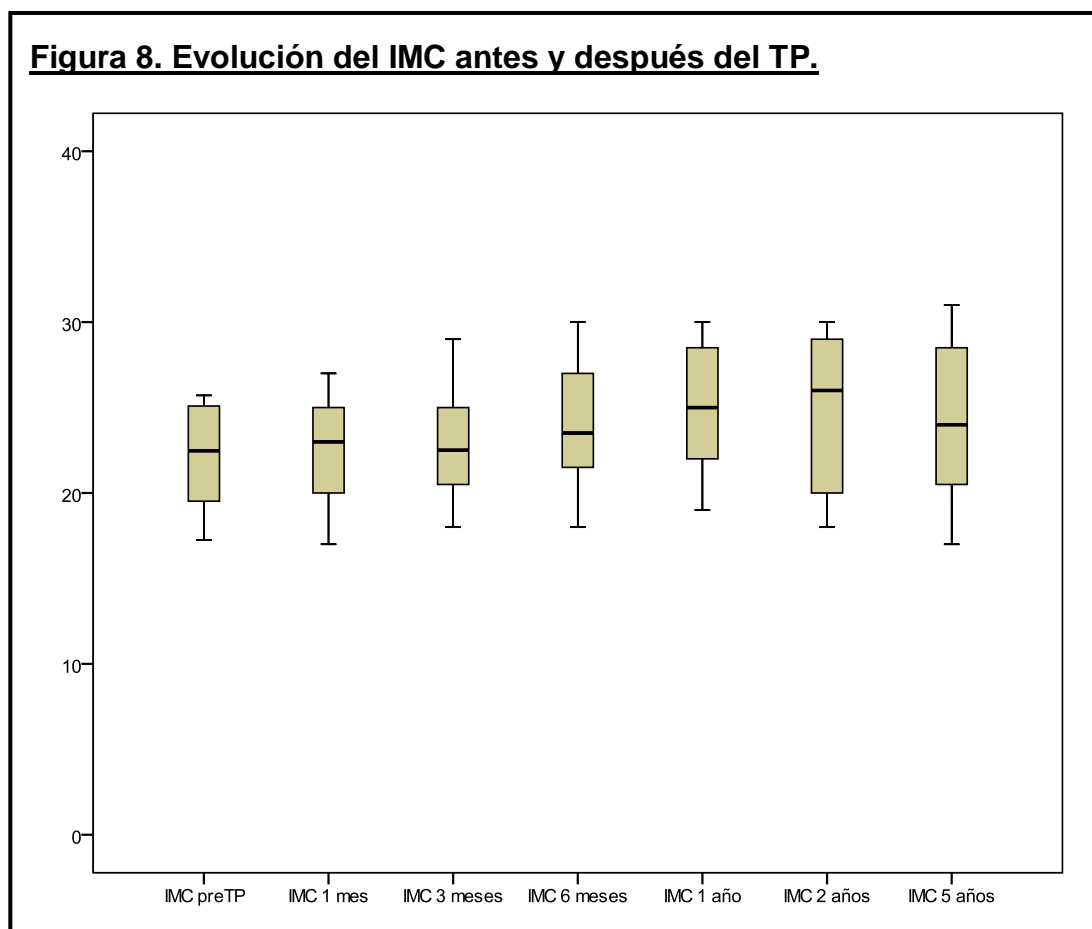
El tiempo medio de ingreso en Reanimación tras el TP se estableció en $23,22 \pm 72,55$ días, con una mediana de 8 días, y un rango entre 3 y 737 días.

El tiempo medio de ingreso hospitalario total tras el TP se estableció en $61,83 \pm 87,14$ días, con una mediana de 44 días, y un rango entre 7 y 825 días.

6.2 VARIABLES DE SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO.

Los seguimientos programados de los pacientes, una vez fueron dados de alta del hospital tras el TP, se produjeron al mes, los 3 y 6 meses, al año, 2 y 5 años del procedimiento. En estos controles se recopilaron las variables definidas en el apartado 3.4.2 de material y métodos. Las variables cuantitativas (IMC, FVC, FEV₁, y FEF₂₅₋₇₅) se expresan mediante diagramas de cajas representados en las figuras 8, 9, 10 y 11, respectivamente.

El IMC se mantuvo estable después de la realización de TP, si bien se percibe un discreto aumento no significativo a partir del primer año tras el procedimiento.



Los valores de las exploraciones funcionales respiratorias, experimentaron un aumento significativo tras el TP, tanto en términos absolutos como relativos, que se mantuvo estable durante los 5 años siguientes al procedimiento, a excepción de los FEF_{25-75} , que a partir del quinto año sufrieron una caída importante, como expresión de BOS, expresión a su vez del rechazo crónico del injerto.

Figura 9. Valores de la FVC antes y después del TP.

A. valores absolutos (L) y B. valores en %.

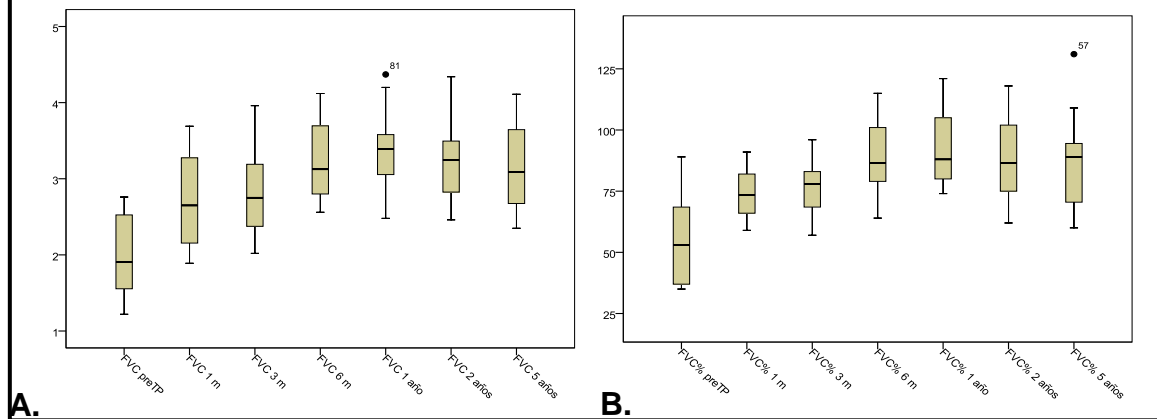
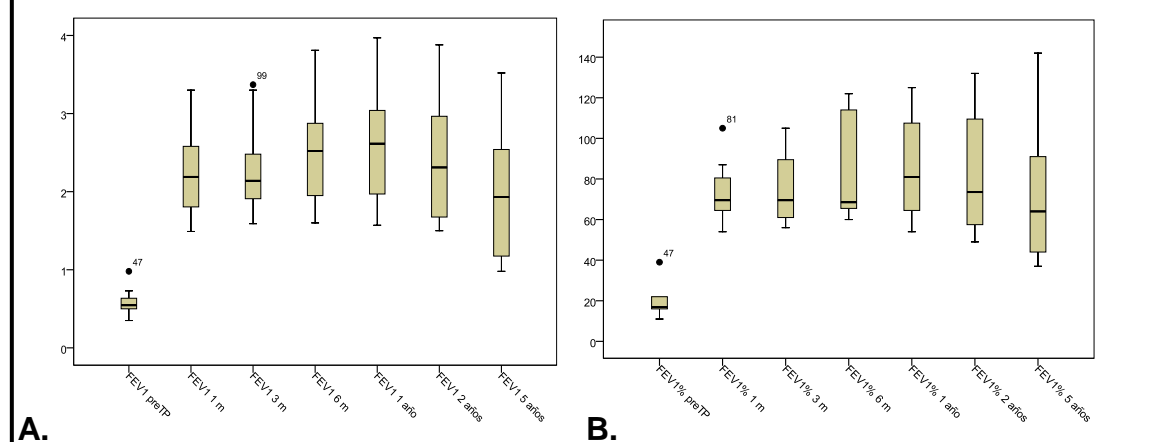
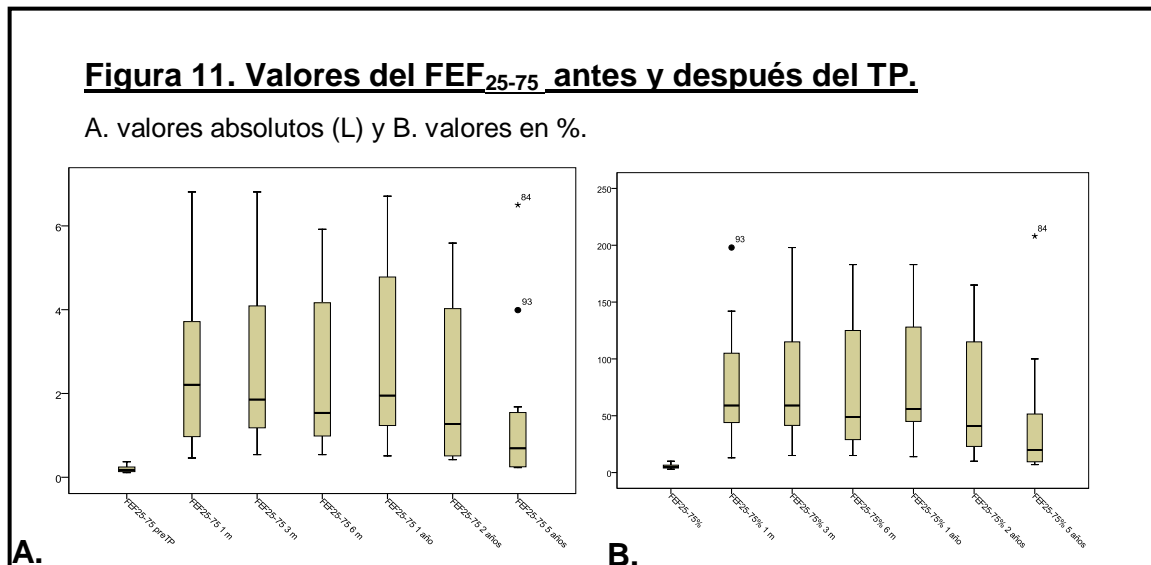


Figura 10. Valores del FEV₁ antes y después del TP.

A. valores absolutos (L) y B. valores en %.





Con los resultados de la exploración funcional respiratoria se definió el estado de los injertos pulmonares a largo plazo, definiendo la situación de BOS para los supervivientes en cada control evolutivo, según la clasificación de Estenne y cols.²⁴⁹ (tabla 6). Estos resultados se expresan en la tabla 25.

Tabla 25. Status BOS en controles evolutivos a largo plazo

BOS	6 meses*	1 año*	2 años*	5 años*
	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)
0	53 (69,7)	43 (61,4)	28 (47,5)	11 (36,6)
0p	18 (23,7)	16 (22,9)	13 (22,4)	4 (13,3)
1	1 (1,3)	5 (7,1)	7 (11,9)	5 (15,2)
2	1 (1,3)	5 (7,1)	6 (10,2)	4 (12,1)
3	3 (3,9)	1 (1,4)	4 (6,8)	6 (18,2)
TOTAL	76 (100)	70 (100)	58 (100)	30 (100)

*Tiempo tras el TP.

En todos los controles de seguimiento durante los primeros 5 años, se registraron las complicaciones que aparecieron y en el momento evolutivo en el que tuvieron lugar. Estas complicaciones se recogen en la tabla 26 y refleja el número de pacientes que tuvo cada una de las complicaciones en cada periodo de seguimiento y el porcentaje que éstas suponen en base a los supervivientes para dicho periodo.

En el momento del cierre del estudio, el 29,9% de los pacientes (32 casos), se encontraban vivos, 74 (69,2%) pacientes habían fallecido, y en 1 paciente (0,9%) se había perdido el seguimiento tras 6 años de controles periódicos una vez trasplantado.

La supervivencia media de los pacientes trasplantados se estableció en 4,68 años con un IC95% de 3,68-5,67. La mediana de supervivencia, por su parte, quedó establecida en 2,36 años con un IC95% de 1,26-3,46.

Tabla 26. Complicaciones evolutivas.

	1 mes	3 meses	6 meses	1 año	2 años	5 años
COMPLICACIONES	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Hospitalizaciones						
Infección bacteriana	4 (4,3)	10 (12,2)	10 (13,1)	10 (14,3)	17 (29,3)	8 (26,7)
Infección vírica	-	2 (2,4)	8 (10,5)	4 (5,7)	9 (15,5)	3 (10)
Infección fúngica	-	5 (6,1)	3 (3,9)	2 (2,9)	3 (5,1)	3 (10)
Totales (> 1 en el periodo)	15 (16,3)	23 (28)	23 (30,3)	22 (31,4)	25 (43,1)	10 (33,3)
Episodios Rechazo Agudo	32 (37,5)	18 (16,9)	13 (17,1)	16 (22,9)	9 (15,5)	4 (13,3)
Hipertensión arterial	5 (5,4)	5 (4,7)	12 (15,8)	12 (17,1)	10 (17,2)	11 (36,7)
Diabetes mellitus	9 (9,8)	9 (11)	12 (15,8)	16 (22,9)	11 (18,9)	5 (16,7)
Dislipemia	20 (21,7)	23 (28)	20 (26,3)	23 (32,9)	24 (41,3)	14 (46,7)
insuficiencia renal	11 (12)	10 (12,2)	13 (17,1)	18 (25,7)	18 (31)	12 (40)
Diálisis	-	-	2 (2,6)	-	-	-
Complicaciones digestivas						
Perforación	1 (1,1)	-	-	-	-	1 (3,3)
Náuseas/diarrea	1 (1,1)	2 (2,4)	4 (5,3)	4 (5,7)	2 (3,4)	1 (3,3)
HDA	1 (1,1)	1 (1,2)	-	1 (1,4)	2 (3,4)	1 (3,3)
Dolor abdominal	-	2 (2,4)	-	-	1 (1,7)	-
Esofagitis/gastritis	-	1 (1,2)	4 (5,3)	1 (1,4)	-	-
Hepatopatía	2 (2,2)	1 (1,2)	-	1 (1,4)	-	-
Complicaciones neurológicas						
Neuropatía	-	1 (1,2)	-	-	-	-
Convulsiones	1 (1,1)	-	-	1 (1,4)	1 (1,7)	-
Miopatía	-	1 (1,2)	-	-	-	-
Complicaciones cardiovasculares						
Arritmia	2 (2,2)	-	-	1 (1,4)	-	-
C. isquémica	-	1 (1,2)	1 (1,3)	1 (1,4)	2 (3,4)	1 (3,3)
Vasculopatía	-	-	-	-	1 (1,7)	-
Neoplasias						
Ca. Basocelular	-	-	-	-	1 (1,7)	1 (3,3)
Linfoma	-	-	-	1 (1,4)	-	-
Ca. Urotelial	-	-	1 (1,3)	-	-	-
T. intestinales	-	-	-	-	1 (1,7)	-
Compl. Vía aérea	4 (4,3)	6 (7,3)	5 (6,6)	3 (4,3)	3 (5,1)	1 (3,3)
Prótesis endobronquial	-	1 (1,2)	2 (2,6)	2 (2,9)	1 (1,7)	-
Colonización fúngica	2 (2,2)	1 (1,2)	3 (3,9)	3 (4,3)	6 (10,3)	2 (6,7)
Supervivientes	92 (100)	82 (100)	76 (100)	70 (100)	58 (100)	32 (100)

De los 74 fallecidos, en 64 (86,4%), el éxitus se produjo por una causa relacionada directamente con el TP. Seis pacientes (8,1%), fallecieron por causas no relacionadas con el procedimiento, y en 4 pacientes (5,4%), no se pudo determinar la causa la muerte.

Cuando se analizaron las causas concretas de muerte, la mayoría se debieron a infección y a BOS (tabla 27). Entre las complicaciones quirúrgicas con desenlace fatal, se observaron 2 dehiscencias de la sutura bronquial, una trombosis de sutura venosa, un shock hemorrágico en un paciente sometido a retrasplante, un neumotórax a tensión no resuelto y un infarto vertebrobasilar postoperatorio. Entre las neoplasias, se produjeron 2 síndromes linfoproliferativos y un carcinoma broncogénico del pulmón nativo en un paciente con un TUP.

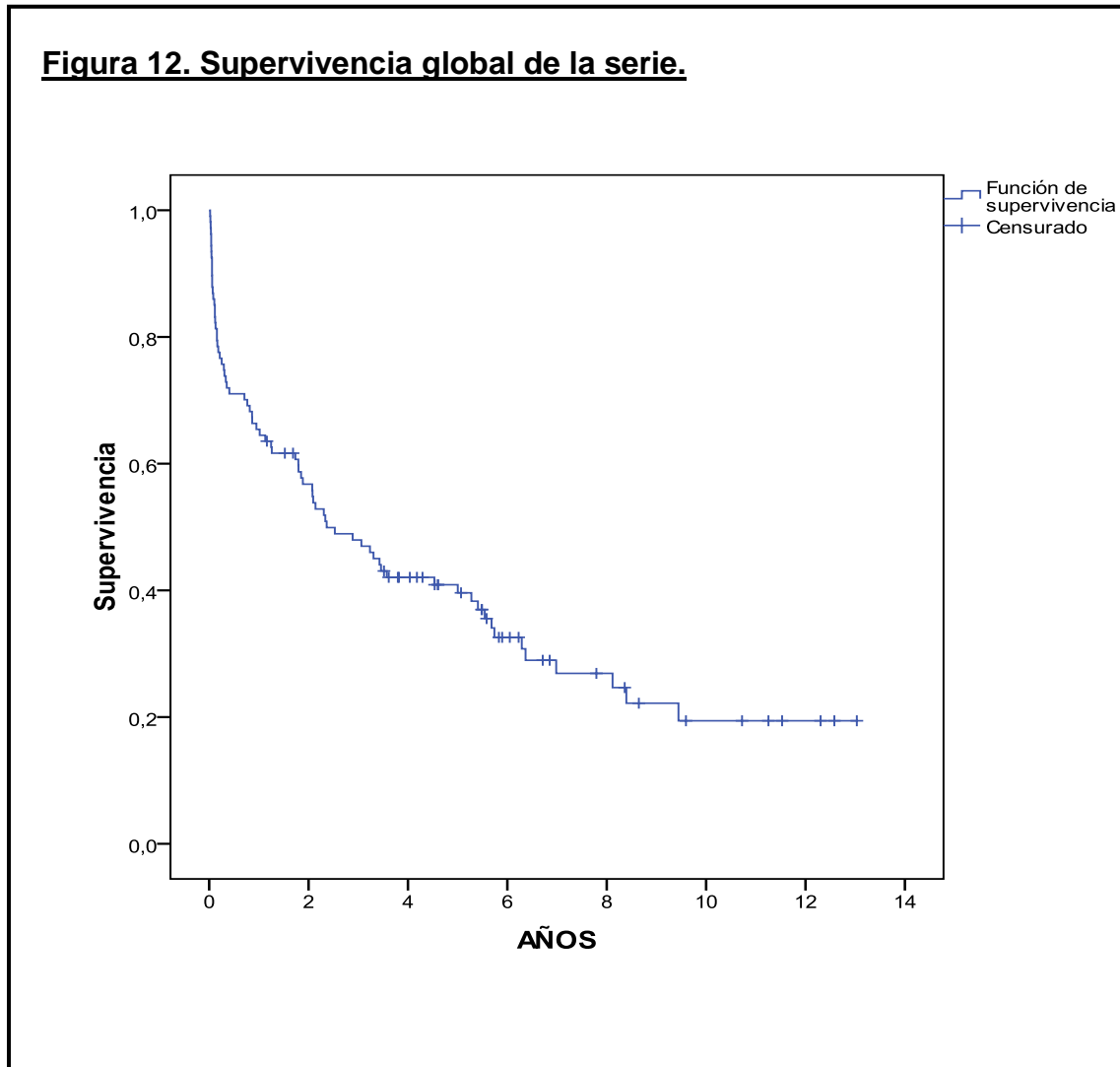
Tabla 27. Causas de muerte.

CAUSA DE MUERTE	N	%
Infección	37	34,6
BOS	19	17,8
Complicaciones		
quirúrgicas	6	3,7
Hipoxia	2	1,9
Neoplasia	3	2,8
Muerte súbita	5	4,7
SDRA	1	0,9
Hepatopatía		
alcohólica	1	2,8

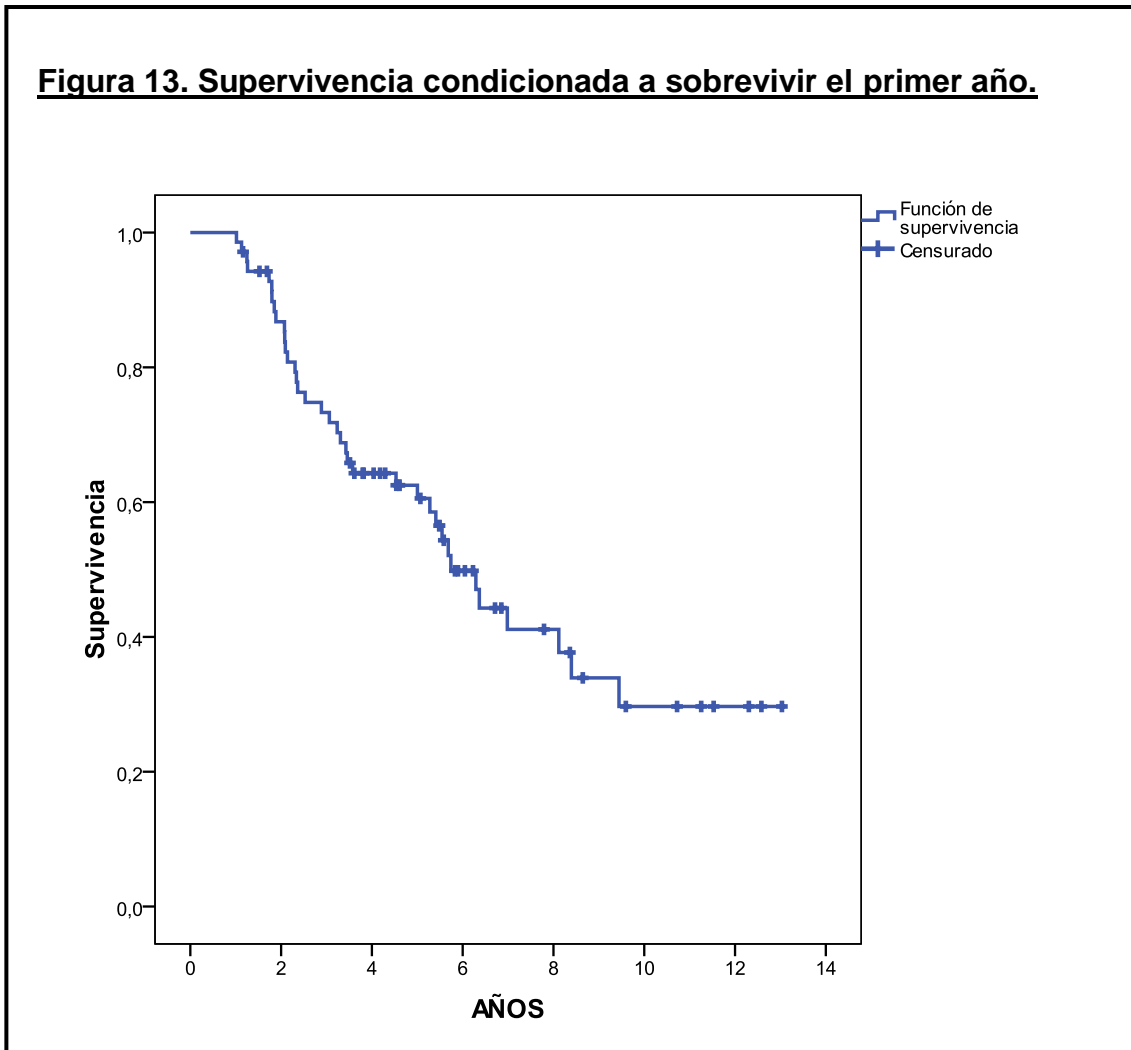
SDRA: síndrome de distrés respiratorio del adulto

RESULTADOS

La MP (30 días) quedó establecida en el 14%. La supervivencia global de nuestra serie fue del 40,9% a los 5 años y del 19,4% a los 10 años, como queda recogido en la figura 12.



Cuando se analizó la supervivencia condicionada a sobrevivir el primer año, tal y como se recoge en el informe anual de 2011 de la ISHLT¹³, la supervivencia fue del 65,2% a los 5 años y 29,7% a los 10 años, figura 13, lo que expresa el alto impacto en la supervivencia a largo plazo de los acontecimientos ocurridos durante el primer año, sobre todo en el periodo perioperatorio y precoz.



7. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS. ESTADÍSTICA ANALÍTICA

7.1 ANÁLISIS UNIVARIANTE.

7.1.1 Factores que influyeron en la mortalidad a 30 días.

Cuando se analizaron los factores relacionados con la mortalidad a 30 días, el uso de corticoides crónicos antes del TP, la presencia de BQ en los pulmones nativos del receptor, la aparición de grasa en el lavado retrógrado de los injertos, el estado funcional de los pulmones implantados, expresado mediante el cociente PaO₂/FiO₂, así como las necesidades transfusionales en el postoperatorio inmediato, influyeron significativamente en la MP, a 30 días (tablas 28 y 29). El resto de las variables analizadas, no alcanzaron la significación estadística.

Tabla 28. Factores pronósticos que influyeron en la mortalidad a 30 días.					
(Variables cualitativas).					
FACTOR	MORTALIDAD PERIOPERATORIA				
	SI N/Total (%)	NO N/Total (%)	RIESGO	IC 95%	p
Uso de corticoides crónicos	10/15 (66,6)	32/92 (34,8)	3,09	1,13-4,2	0,019
Presencia de Bronquiectasias	5/15 (33,3)	8/92 (8,7)	3,61	1,46-8,92	0,018
Perfusión retrógrada grasa	4/15 (26,7)	1/92 (1,1)	7,41	3,64-15,08	0,001
PaO ₂ /FiO ₂ 6 horas					
<300	11/15 (73,3)	35/92 (38)	3,52	1,2-10,36	0,013
<200	8/15 (53,3)	15/92 (16,3)	4,07	1,65-10,05	0,004
PaO ₂ /FiO ₂ 48 horas					
<200	8/15 (53,3)	10/92 (10,8)	6	2,37-15,1	0,0001
Tiempo de intubación (>36 h)	12/15 (80)	44/92 (47,8)	3,64	1,09-12,17	0,021
Transfusión de hematíes PO					
(si)	13/15 (86,7)	38/92 (41,3)	6,62	1,57-27,9	0,002

Tabla 29. Factores pronósticos que influyeron en la mortalidad a 30 días.**(Variables continuas)**

Mortalidad 30 días	Si		No		
FACTOR	Media	Desv*. típica	Media	Desv*. típica	<i>p</i>
PaO2/Fio2 (6 horas)	230,27	144,04	341,57	137,76	0,005
VSG	6	5,23	11,3	14,01	0,01
Unidades de hematíes en Reanimación	8,47	9,51	2,96	5,44	0,045

*Desv: desviación.

7.1.2 Resultados del TP en términos de supervivencia.

Dado que no disponemos de un grupo control para comparar la supervivencia con el TP y sin él, en los pacientes EPOC, comparamos los resultados de supervivencia tras el TP con la probabilidad de supervivencia que le correspondería a cada paciente, calculada individualmente en base a su puntuación BODE²¹⁸ y clasificada según los cuartiles propuestos por Celli y cols.¹⁸².

En las tabla 30 y 31, se expresa la probabilidad de supervivencia observada en nuestra serie a 1, 2 y 4 años para toda la serie, y la probabilidad de supervivencia estimada según el índice BODE para los mismos periodos en base a cada puntuación BODE y clasificados por cuartiles respectivamente. Se compararon ambas probabilidades con el test de Chi cuadrado y se evidenció que la supervivencia atribuible al procedimiento sólo se produjo en los pacientes con BODE superior a 7 y a partir del cuarto año postTP.

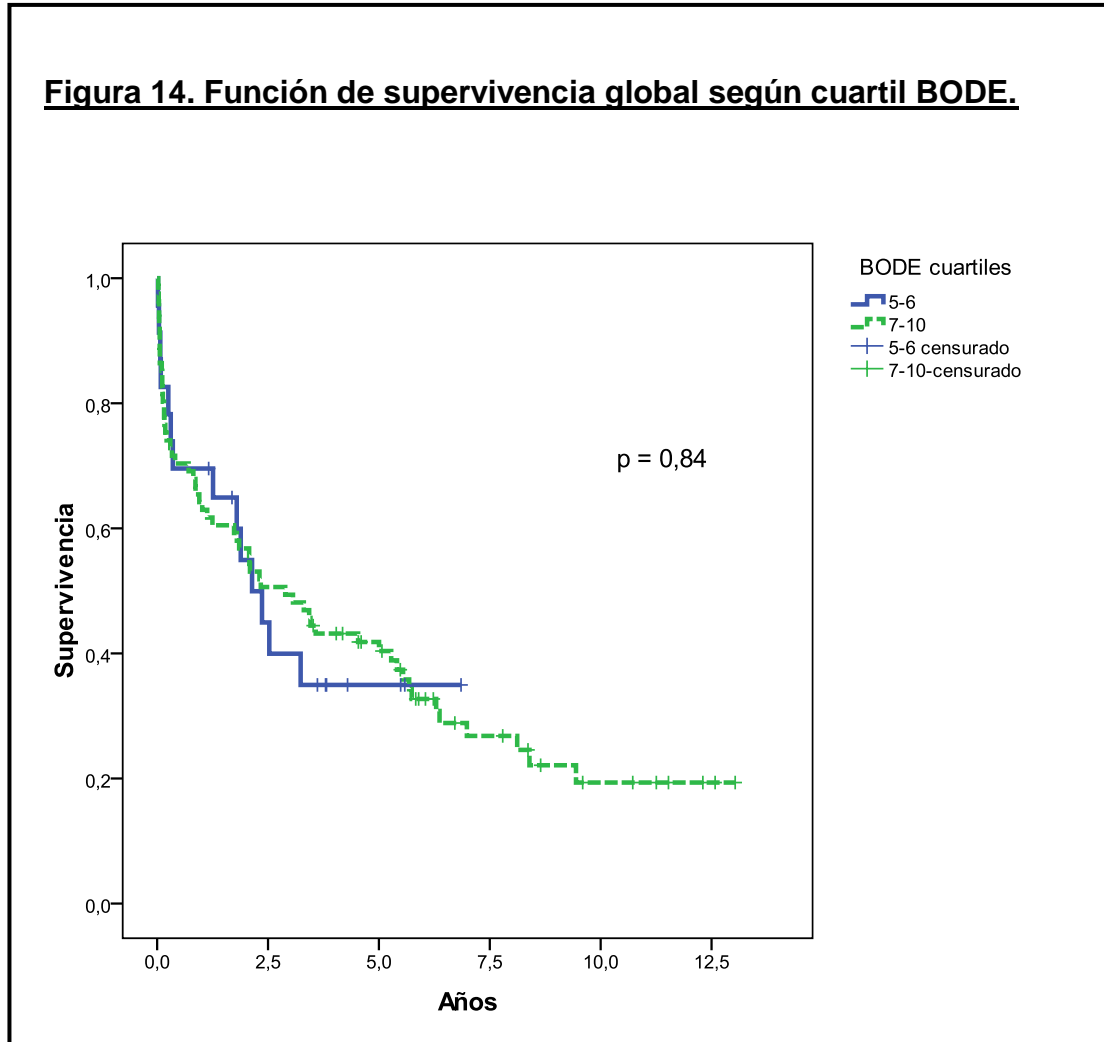
<u>TABLA 30. Supervivencia postrasplante (Kaplan-Meier) y supervivencia estimada según índice BODE.</u>								
	Supervivencia observada (IC 95%)	SUPERVIVENCIA ESTIMADA SEGÚN ÍNDICE BODE (IC95%)						
		BODE 4	BODE 5	BODE 6	BODE 7	BODE 8	BODE 9	BODE 10
1 año	0,65 (0,65-0,74)	0,97 (0,96-0,98)	0,96 (0,95-0,97)	0,95 (0,93-0,96)	0,93 (0,90-0,95)	0,91 (0,86-0,94)	0,88 (0,81-0,93)	0,85 (0,74-0,91)
2 años	0,56 (0,46-0,65)	0,89 (0,87-0,91)	0,86 (0,81-0,89)	0,82 (0,75-0,87)	0,76 (0,66-0,83)	0,7 (0,56-0,80)	0,61 (0,44-0,75)	0,52 (0,31-0,70)
4 años	0,42 (0,32-0,51)	0,66 (0,59-0,72)	0,57 (0,47-0,66)	0,47 (0,34-0,59)	0,37* (0,22-0,52)	0,26* (0,12-0,44)	0,17* (0,05-0,35)	0,09* (0,01-0,27)

*Beneficio significativo en la supervivencia (Chi cuadrado).IC: intervalo de confianza

Tabla 31. Comparativa de supervivencia a 1, 2 y 4 años.
(Observada vs. esperada según cuartiles BODE).

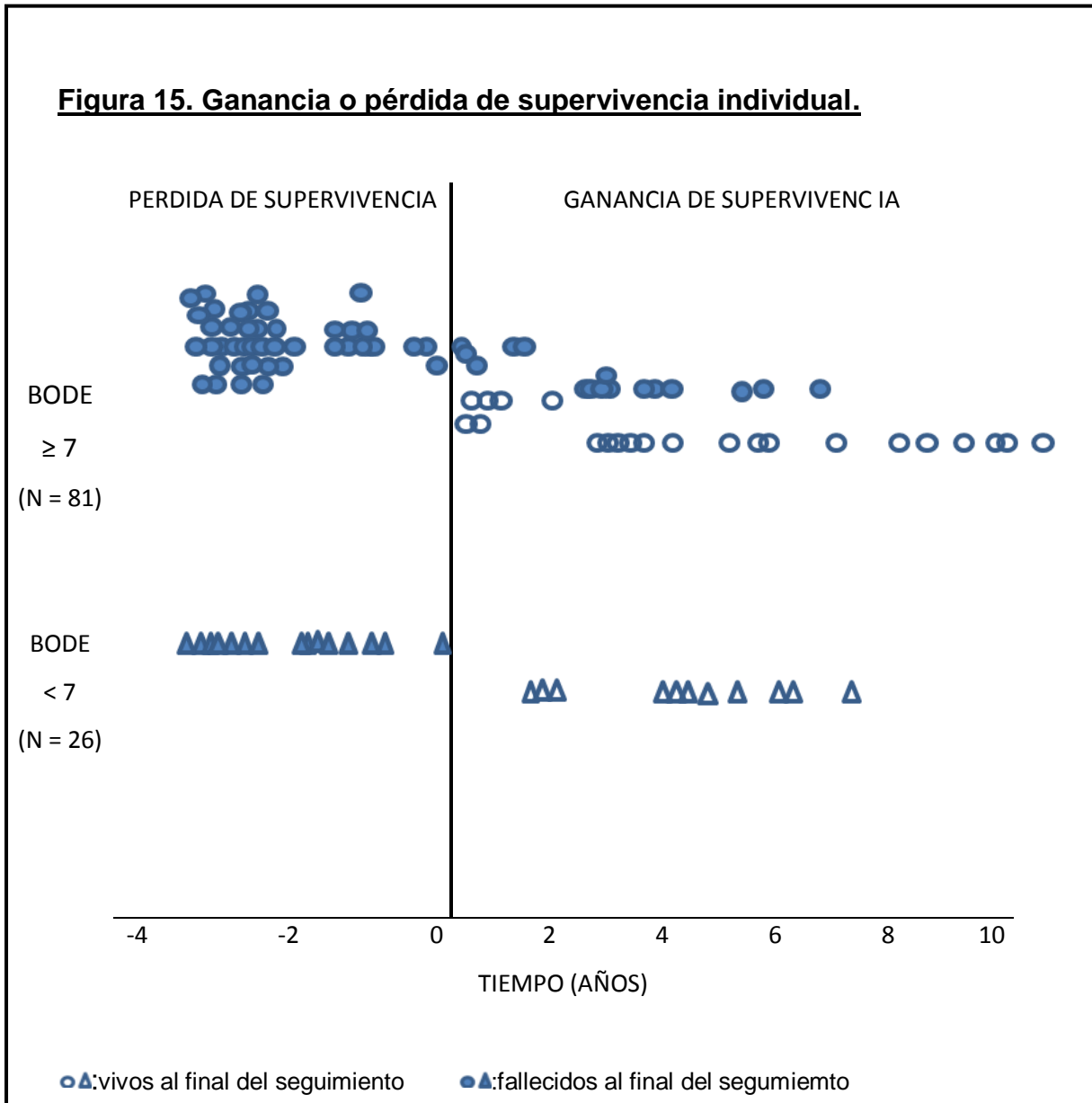
	N	SUPERVIVENCIA OBSERVADA			SUPERVIVENCIA ESTIMADA	
		1 año (IC 95%)	2 años (IC 95%)	4 años (IC 95%)	Celli y cols.(151)	p
GLOBAL	107	0,65 (0,55-0,73)	0,57 (0,47-0,66)	0,42 (0,32-0,51)		
BODE 5-6	23	0,69 (0,43-0,95)	0,55 (0,33-0,75)	0,35 (0,14-0,55)	0,60	0,99
BODE 7-10	81	0,64 (0,53-0,74)	0,56 (0,46-0,67)	0,43 (0,32-0,53)	0,25	0,0001

Sin embargo, las diferencias entre las funciones de supervivencia de ambos grupos no fueron estadísticamente significativas (figura 14).



La ganancia o pérdida de supervivencia detallada se calculó para cada paciente en función de su puntuación BODE. Para su cálculo, se estableció la mediana de supervivencia estimada que corresponde a cada cuartil BODE²¹⁸ y la supervivencia real observada para cada paciente individualmente. Los resultados se agruparon en función de la puntuación BODE mayor o menor de 7 y se expresan en la figura 15.

Figura 15. Ganancia o pérdida de supervivencia individual.



7.1.3 Factores pronósticos que influyeron en la supervivencia.

Para analizar los posibles factores pronósticos que tenían un impacto significativo sobre la supervivencia a largo plazo, se estudiaron todas las variables relacionadas con el estudio preTP, las variables del donante, del procedimiento quirúrgico y del seguimiento a largo plazo.

Dentro de las variables del receptor en el estudio preTP, la edad por encima de 60 años, el consumo de alcohol y de tabaco, la presencia de osteoporosis en la densitometría femoral y la presencia de BQ, tuvieron un impacto significativo en la supervivencia (tabla 32). El resto de las variables analizadas, que incluyeron entre otras, la puntuación BODE y el diagnóstico (EPOC vs DA1AT) no alcanzaron la significación estadística.

Entre las variables relacionadas con el donante, la edad, las diferencias de status CMV con respecto al receptor y la presencia de un cultivo de BAL positivo, también influyeron significativamente en la supervivencia a largo plazo (tabla 32).

En el grupo de variables relacionadas con el procedimiento, la presencia de grasa en el lavado retrógrado de los injertos, la presencia de DPIP, el tiempo de intubación PO, la presencia de hemotórax PO y la necesidad de transfusión de hematíes así como la necesidad de reintervención, también tuvieron un impacto significativo en la supervivencia (tabla 32).

Por último, entre las variables recogidas durante el seguimiento a largo plazo, la presencia de colonización fúngica a los 3 meses, la presencia de BOS a los 6 meses así como la presencia de episodios de RA y de hospitalizaciones por infecciones víricas en el primer año, influyeron significativamente en la supervivencia (tabla 32).

<u>Tabla 32. Análisis univariante de factores pronósticos en la supervivencia (años).</u>				
FACTOR		MEDIA (IC95)	MEDIANA (IC95)	p
Edad (años)				
	<60	4,88 (3,81-5,94)	3,06 (0,92-5,2)	0,035
	>60	2,64 (0,66-4,61)	0,21 (0,08-0,33)	
Alcohol				
	si	5,14 (3,99-6,29)	3,42 (0,8-6,05)	0,01
	No	2,71 (1,16-4,25)	0,86 (0-1,73)	
Consumo de tabaco (a/p)				
	<70	5,07 (3,97-6,16)	3,23 (1,88-4,59)	0,006
	>70	1,76 (0,63-2,89)	0,18 (0-2,43)	
Osteoporosis Femoral				
	si	0,96 (0,039-1,89)	0,71 (1,26-3,46)	0,0001
	no	4,83 (3,81-5,86)	2,88 (1,69-4,07)	
Bronquiectasias				
	si	1,23 (0,17-2,28)	0,16 (0-0,57)	0,0001
	no	5,2 (4,1-6,3)	3,23 (0,89-5,58)	
Edad donante (años)				
	<44	5,21 (4,03-6,39)	3,45 (0,87-6,04)	0,02
	>44	2,39 (1,35-3,43)	0,86 (0,53-1,18)	
CMVd/CMVr				
	Igual	3,88 (2,77-5)	2,09 (1,47-2,71)	0,03
	Diferente	6,1 (4,27-7,92)	5,68 (3,48-7,88)	
Cultivo BAL donante				
	negativo	5,66 (3,92-7,39)	5,74 (2,2-9,25)	0,039
	positivo	3,99 (2,87-5,12)	1,84 (0,73-2,96)	

Tabla 32. (Continuación) Análisis univariante de factores pronósticos en la supervivencia (años).				
FACTOR		MEDIA (IC95)	MEDIANA (IC95)	p
Líquido perfusión retrógrada				
	grasa	0,33 (0-0,85)	2,88 (1,55-4,22)	0,0001
	no grasa	4,61 (3,56-5,66)	0,04 (0,02-0,05)	
DPIP				
	0-1	5,42 (4,19-6,66)	3,3 (0,41-6,2)	0,011
	2-3	2,72 (1,43-4,01)	0,35 (0-2,94)	
Tiempo intubación (h)				
	<36	6,13 (4,59-7,66)	5,68 (2,40-8,95)	0,002
	>36	3,22 (2,14-4,3)	0,86 (0-2,54)	
Hemotórax PO				
	si	2,72 (1,15-4,29)	1,79 (0-3,85)	0,045
	no	5,03 (3,89-6,17)	3,23 (0,75-5,72)	
Transfusión Hematíes PO				
	No	6,13 (4,47-7,8)	5 (241-7,59)	0,007
	Si	3,49 (2,25-4,73)	0,86 (0-2,3)	
Reintervención				
	No	4,94 (3,86-06,01)	3,3 (1,18-5,42)	0,02
	Por hemorragia	2,59 (0,68-5,11)	0,35 (0-1,15)	
	Por dehiscencia	1,3 (0-2,71)	0,21 (0,09-0,33)	
BOS 6 meses				
	0-1	6,82 (5,62-8,03)	5,74 (4,7-6,77)	0,0001
	2--3	1,4 (0,7-2,1)	0,81 (0-1,91)	
Hospitalización por Virus 1º año				
	Si	2,04 (1,21-2,86)	1,79 (4,74-6,73)	0,001
	No	6,89 (5,65-8,12)	5,74 (4,746,73)	
Episodios RA en 1º año				
	No	7,48 (6,13-8,82)	6,36 (3,87-8,85)	0,0001
	Si	3,02 (2,03-4)	2,07 (1,18-2,96)	
Colonización fúngica 3º mes				
	Si	1,08 (0,42-1,74)	1,26 (0-2,8)	0,02
	No	6,19 (5,04-7,35)	5,41 (3,42-7,39)	

7.1.4 Resultados del TP en términos de función pulmonar.

Cuando se comparó la función pulmonar de los pacientes tras el TP, comparando FVC, FEV₁ y FEF₂₅₋₇₅ en términos absolutos y relativos (%) preTP con los obtenidos en los seguimientos a 6 meses, 1, 2 y 5 años, se observó una diferencia estadísticamente significativa (tabla 33), que evidencia la mejoría de los parámetros espirométricos tras el procedimiento, que se mantuvo 5 después años de su realización.

Tabla 33. Comparación de parámetros espirométricos pre y post TP.

PARÁMETRO	PreTP	6 meses		1 año		2 años		5 años	
	Media	Dif.	<i>P</i> *	Dif.	<i>P</i> *	Dif.	<i>P</i> *	Dif.	<i>P</i> *
FVC (L)	2,15	1,1	<0,001	1,13	<0,001	1,15	<0,001	1,22	<0,001
FVC (%)	54,7	29,6	<0,001	32,2	<0,001	31,4	<0,001	34,9	<0,001
FEV ₁ (L)	0,68	1,84	<0,001	1,8	<0,001	1,61	<0,001	1,66	<0,001
FEV ₁ (%)	21,6	59,5	<0,001	59,3	<0,001	54	<0,001	56,7	<0,001
FEF ₂₅₋₇₅ (L)	0,23	2,39	<0,001	2,23	<0,001	1,77	<0,001	1,85	<0,001
FEF ₂₅₋₇₅ (%)	7,1	67	<0,001	61	<0,001	49,6	<0,001	50,8	<0,001

Dif: diferencia entre el control y el valor preTP.

*significación al comparar cada control con el resultado preTP.

Cuando se compararon los resultados funcionales antes y después del TP, estratificando a los pacientes por cuartiles según el índice BODE, se observó también una diferencia significativa entre los resultados espirométricos a largo plazo en el grupo con puntuación BODE entre 7 y 10. Sin embargo, en el grupo con puntuación BODE entre 5 y 6, estas diferencias sólo fueron estadísticamente significativas hasta los 2 años, ya que en el control de los 5 años, ningún parámetro analizado alcanzó la significación (tabla 34).

Tabla 34. Comparación de parámetros espirométricos pre y post TP estratificados por puntuación BODE.

BODE 5-6	PreTP	6 meses		1 año		2 años		5 años	
	media	Dif.	P*	Dif.	P*	Dif.	P*	Dif.	P*
FVC (L)	2,4	0,83	<0,001	0,9	0,001	0,76	0,001	0,8	0,224
FVC (%)	57,2	22,46	<0,001	26,8	<0,001	23	<0,001	27,5	0,078
FEV ₁ (L)	0,78	1,4	<0,001	1,39	<0,001	0,92	0,007	1,21	0,12
FEV ₁ (%)	25,4	44,22	<0,001	44,7	<0,001	32,7	0,002	44,7	0,089
FEF ₂₅₋₇₅ (L)	0,23	1,49	0,001	1,34	0,002	0,65	0,049	1,19	0,231
FEF ₂₅₋₇₅ (%)	7,36	38,81	0,004	35,6	0,006	20,4	0,067	47,3	0,243

BODE 7-70	PreTP	6 meses		1 año		2 años		5 años	
	media	Dif.	P*	Dif.	P*	Dif.	P*	Dif.	P*
FVC (L)	2,05	1,14	<0,001	1,23	<0,001	1,28	<0,001	1,28	<0,001
FVC (%)	53,3	31,5	<0,001	34,4	<0,001	34,1	<0,001	36	<0,001
FEV ₁ (L)	0,62	1,94	<0,001	1,9	<0,001	1,76	<0,001	1,72	<0,001
FEV ₁ (%)	20	63,7	<0,001	63,4	<0,001	58,8	<0,001	58,4	<0,001
FEF ₂₅₋₇₅ (L)	0,22	2,65	<0,001	2,46	<0,001	2,03	<0,001	1,95	<0,001
FEF ₂₅₋₇₅ (%)	6,9	74	<0,001	67,2	<0,001	54,9	<0,001	51,3	<0,001

Dif: diferencia entre el control y el valor preTP.

*significación estadística al comparar cada control con el resultado preTP.

Quando se analizaron los posibles factores pronósticos que influían en el resultado funcional a largo plazo, medido en el FEV₁ en términos absolutos (L) a los 6 meses, 1, 2 y 5 años, se observó que el tipo de TP, la puntuación en el índice BODE, la causa de la muerte del donante, la necesidad de CEC durante el procedimiento, la edad del donante por debajo de los 50 años y el estado de

oxigenación del paciente en las primeras horas tras el TP ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) tuvieron un impacto significativo en los resultados funcionales a largo plazo (tabla 35).

Tabla 35. Factores pronósticos en el resultado funcional (FEV_1) (L) a largo plazo.

FACTOR	6 MESES (n 76)		1 AÑO (n 70)		2 AÑOS (n 58)		5 AÑOS (n 30)	
	MEDIA	P	MEDIA	P	MEDIA	P	MEDIA	P
Tipo de TP								
Unipulmonar	2	0,0001	1,89	0,0001	1,74	0,0001	1,51	0,109
Bipulmonar	2,89		3,01		2,76		2,44	
BODE								
5-6	2,24	0,15	2,49	0,21	2,27	0,03	2,14	0,76
7-10	2,82		2,88		2,64		2,31	
Causa de muerte del donante								
TCE	2,68	0,21	2,74	0,08	2,47	0,04	2,35	0,9
ACV	2,76		2,89		2,64		2,19	
Otros	3,15		3,22		3,25		2,43	
CEC								
NO	2,77	0,045	2,91	0,005	2,79	0,41	2,36	0,49
SI	3,37		3,46		2,61		2,76	
Edad Donante								
< 50 años	2,83	0,034	2,91	0,11	2,68	0,13	2,38	0,22
> 50 años	2,17		2,32		2,06		1,58	
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 6 HORAS								
< 200	2,64	0,37	2,64	0,48	1,92	0,35	1,31	0,02
>200	2,76		2,87		2,72		2,47	
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 48 HORAS								
<200	1,93	0,203	1,92	0,04	1,72	0,04	1,48	0,27
>200	2,8		2,9		2,65		2,34	

Durante el análisis, se observó que el TI afectaba favorablemente a la función, es decir, que con TI superiores a 250 min se obtenían valores medios del FEV_1 a largo plazo superiores a aquellos con TI inferiores a 250 min. Cuando se analizó este resultado, estratificando por tipo de procedimiento (unipulmonares vs. bipulmonares) estas diferencias no alcanzaron la significación estadística, por lo que

se asumió que la mejora en la función pulmonar a mayor TI se debía a que los procesos bipulmonares, más largos, eran los que mejoraban la función a largo plazo y no el TI.

En el caso de la utilización de CEC, observamos el mismo fenómeno, la utilización de CEC mejoraba la función pulmonar a los 6 meses y al año. En este caso, las diferencias siguieron siendo estadísticamente significativas tras estratificar por tipo de procedimiento.

Cuando se analizó el estado nutricional de los pacientes, representado por el IMC antes y después del TP, se observó una mejoría del índice de entre 2 y 3 kg/m² a partir de los 6 meses del procedimiento ($p < 0,001$). Sin embargo, las diferencias en el IMC antes del TP y al mes y los 3 meses postTP no fueron significativas.

El resto de parámetros estudiados, tanto de estudio preoperatorio del receptor, del donante como del procedimiento quirúrgico, no alcanzaron la significación estadística.

7.2 ANÁLISIS MULTIVARIANTE

7.2.1 Factores que influyeron en la mortalidad a 30 días.

Para el análisis multivariante de los factores pronósticos en la mortalidad a 30 días, se construyó un modelo de riesgo mediante el método de regresión logística.

Entre los factores analizados, la presencia de BQ y el uso crónico de corticoides previos al TP, la diferencia de talla entre donante y receptor (donante más alto que el receptor) y la presencia de grasa en el líquido de perfusión retrógrada, constituyeron factores de riesgo para el acontecimiento de mortalidad a 30 días (tabla 36).

Por otra parte, el cociente PaO_2/FiO_2 a las 6 horas del TP, expresado de forma continua, resultó un factor protector para dicho evento, de modo que a mayor valor del cociente, disminuía el riesgo de MP (tabla 36).

<u>Tabla 36. Factores pronósticos en la mortalidad perioperatoria (30 días). Análisis multivariante.</u>				
FACTOR	Coefficiente B	p	OR	IC 95%
Presencia de Bronquiectasias	2,104	0,032	8,201	1,203 - 55,922
Uso de corticoides	2,367	0,021	10,662	1,432 - 79,401
Diferencia de talla (D>R)*	2,992	0,006	19,933	2,347 - 169,253
Líquido reperfusión graso	6,692	0,0001	806,198	18,818 - 34538,19
PaO_2/FiO_2 a 6 horas	-0,1	0,01	0,99	0,983 - 0,998
Constante	-2,281	0,047		

D>R: donante más alto que receptor

7.2.2 Factores pronósticos en la supervivencia.

Se realizó el análisis multivariante para la supervivencia a largo plazo, incluyendo en el modelo de regresión de Cox todas aquellas variables que habían tenido significación o tendencia a la significación estadística en los análisis univariantes.

De entre las variables estudiadas, el antecedente de tabaquismo intenso (>70 paquetes/año) en el receptor, así como la presencia de BQ en los pulmones nativos, y la edad del donante expresada en años, tuvieron un impacto negativo significativo en la supervivencia a largo plazo (tabla 37).

Por el contrario, el valor del cociente PaO₂/FiO₂ a las 24 horas postimplante, medido de forma continua, tuvo un impacto protector, estadísticamente significativo, de forma que a mayor cociente, mejor pronóstico de supervivencia a largo plazo (tabla 37).

<u>Tabla 37. Factores pronósticos en la supervivencia a largo plazo.</u>				
<u>Análisis multivariante.</u>				
FACTOR	Coeficiente B	p	RR	IC 95%
Presencia de Bronquiectasias	1,119	0,0001	3,061	1,649-5,684
Tabaquismo (>70 a/p)	0,864	0,009	2,372	1,245-4,521
Edad Donante (años)	0,02	0,034	1,021	1,002-1,04
PaO₂/FiO₂ a 24 horas	-0,004	0,003	0,996	0,994-0,999

7.2.3 Resultados del TP en términos de función pulmonar.

Cuando se realizó el análisis multivariante para identificar las variables que influían en el resultado del TP, según la función pulmonar a largo plazo, expresada mediante el FEV₁ en términos absolutos (L), la talla del receptor, la edad del donante, el tipo de TP, la presencia de HTA a largo plazo, la presencia de contaminación en el esputo del receptor preTP, la causa de muerte del donante, la utilización de CEC durante el procedimiento quirúrgico, los episodios de RA, y la presencia de BOS a largo plazo, tuvieron un impacto estadísticamente significativo en cada momento del seguimiento evolutivo (tabla 38).

Tabla 38. Factores pronósticos en el resultado funcional (FEV₁) (L)								
a largo plazo. Análisis multivariante.								
FACTOR	6 MESES				1 AÑO			
	OR	IC 95%		p	OR	IC 95%		p
TALLA preTP (cm)	6,103	4,104	8,102	0,0001	2,879	1,459	4,3	0,0001
Edad donante (>50 años)	-0,508	-1,016	-0,145	0,007	-0,33	-0,599	-0,062	0,016
Tipo de TP (BP)	1,18	0,851	1,51	0,0001	0,587	0,344	0,831	0,0001
HTA (si)	-0,57	-0,96	-0,17	0,005	-0,475	-0,818	-0,133	0,007
Cultivo esputo (patológico)	-	-	-	-	0,423	0,21	0,637	0,0001
Muerte donante (TCE)	-	-	-	-	-0,329	-0,558	-0,1	0,005
CEC (si)	-	-	-	-	0,415	0,109	0,721	0,008
Episodios de RA (número)	-	-	-	-	-0,418	-0,628	-0,208	0,0001
FACTOR	2 AÑOS				5 AÑOS			
	OR	IC 95%		p	OR	IC 95%		p
TALLA preTP (cm)	3,842	1,492	6,192	0,002	3,144	0,144	6,145	0,041
Tipo de TP (BP)	0,856	0,418	1,295	0,0001	-	-	-	-
BOS (si)	-0,6	-0,105	-0,015	0,01	-1,469	-2,023	-0,915	0,0001

8. MODELOS DE RIESGO

8.1 MODELO DE RIESGO PARA LA SUPERVIVENCIA A LARGO PLAZO.

Utilizando los coeficientes de regresión de las variables seleccionadas en el análisis multivariante de Cox, se calculó el riesgo de cada uno de los pacientes en base a la siguiente fórmula:

$$\text{Riesgo individual} = (\text{Presencia de BQ} \times 1,119) + (\text{Tabaquismo} >70 \text{ a/p} \times 0,864) + (\text{edad donante en años} \times 0,02) + (\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \text{ a 24 horas} \times -0,004)$$

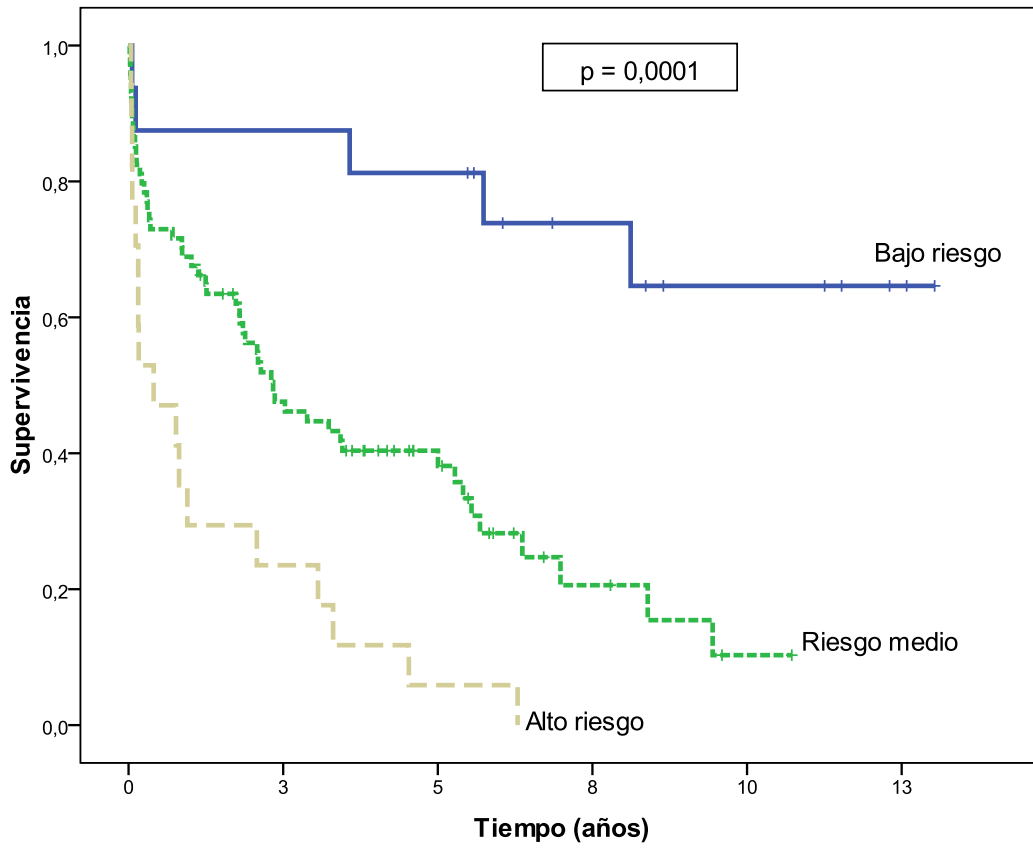
Se establecieron tres grupos de riesgo: bajo, medio y alto, estableciendo como punto de corte la media más/menos la DE del riesgo estimado para el total de la serie. La media de riesgo quedó establecida en -0,308 y la DE en 0,667.

Al aplicar el método de Kaplan-Meier para la comparación de las curvas de supervivencia correspondientes a cada grupo de riesgo, se obtuvieron los resultados que se muestran en la tabla 39 y la figura 16, donde se muestra una gran diferencia en cuanto a la supervivencia, de modo que en el grupo de alto riesgo no se encontró ningún paciente vivo más allá de los 7 años, mientras que en el grupo de bajo riesgo, más del 60% de los mismos seguían vivos después de 10 años de la realización del TP.

Tabla 39. Grupos de riesgo.

GRUPO	RIESGO	N (%)	Supervivencia 5 años (%)	<i>p</i>
1. Bajo	-1,38 -0,975	16 (15)	81,3	0,0001
2. Medio	-0,976 0,358	74 (6,2)	40,4	
3. Alto	0,359 1,75	17 (15,9)	5,9	

Figura 16. Curvas de supervivencia en función del grupo de riesgo.



8.2 VALIDACIÓN DEL MODELO DE RIESGO.

A pesar de contar con un número limitado de pacientes en este estudio, se decidió validar el modelo de riesgo en la misma serie. Para ello, se seleccionó una muestra aleatoria de pacientes (aproximadamente el 50%) sobre los cuales se construyó de nuevo un modelo de riesgo, resultando significativas las mismas variables que habían sido identificadas en el análisis en el grupo completo. Con los nuevos coeficientes de cada variable, se calculó el riesgo individual y los grupos de riesgo como se detalló anteriormente en base a la fórmula:

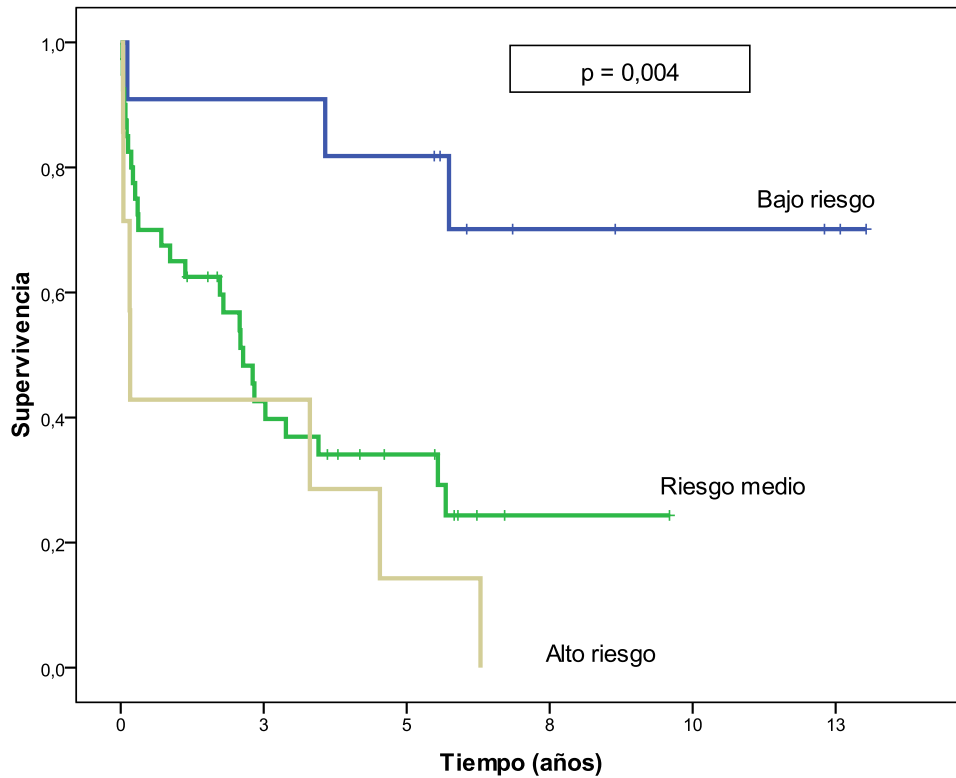
$$\text{Riesgo individual} = (\text{Presencia de BQ} \times 0,919) + (\text{Tabaquismo } >70 \text{ a/p} \times 0,972) + (\text{edad donante en años} \times 0,01) + (\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \text{ a 24 horas} \times -0,004)$$

De este modo se definieron los grupos de riesgo en el subgrupo de análisis según se muestra en la tabla 40. Las curvas de supervivencia de este subgrupo se muestran en la figura 17.

Tabla 40. Grupos de riesgo en el subgrupo de análisis.

GRUPO	RIESGO		N (%)	Supervivencia 5 años (%)	<i>p</i>
1. Bajo	-1,4	-1,181	10 (17,8)	81,8	0,004
2. Medio	-1,182	0,005	39 (69,6)	34,1	
3. Alto	0,006	0,87	7 (12,1)	14,3	

Figura 17. Curvas de supervivencia por grupo de riesgo, en el subgrupo de análisis.



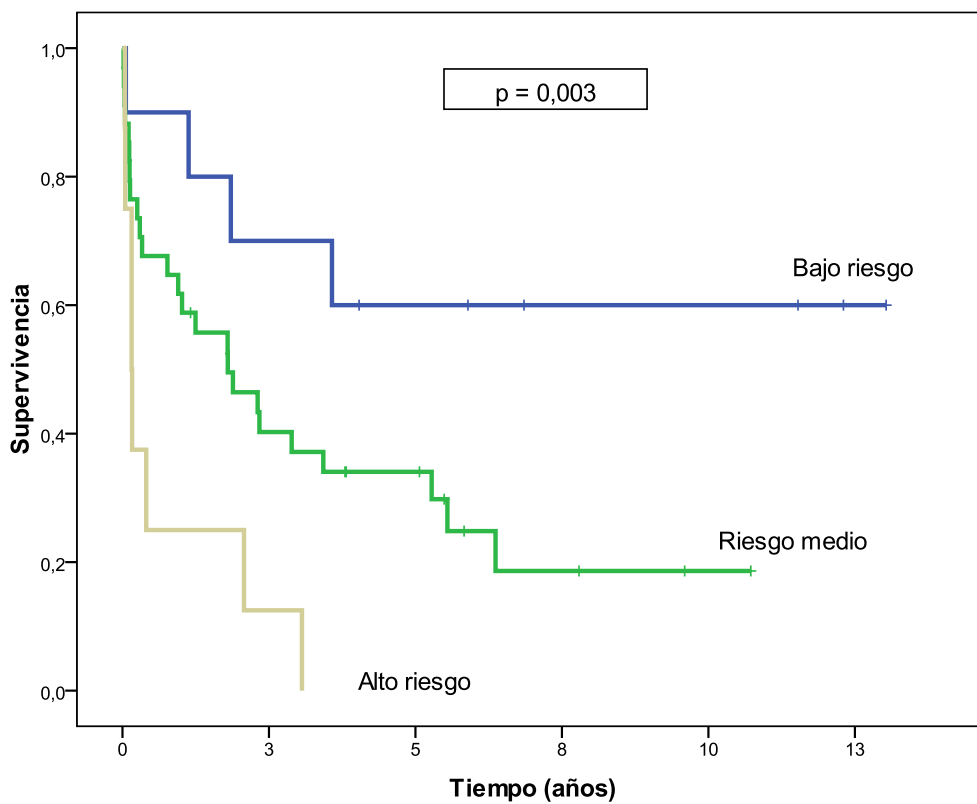
Con los pacientes restantes, que no habían sido utilizados en la construcción de este nuevo modelo de riesgo, se validó la capacidad predictiva del mismo.

El resultado de esta validación, mostró la capacidad del modelo para predecir el riesgo en una muestra diferente, e identificando subgrupos con pronósticos estadísticamente diferentes. Los resultados del grupo de validación se muestran en la tabla 41 y las curvas de supervivencia en la figura 18.

Tabla 41. Grupos de riesgo en el subgrupo de validación.

GRUPO	RIESGO		N (%)	Supervivencia 5 años (%)	<i>p</i>
1. Bajo	-1,4	-1,181	8 (15,6)	60	0,003
2. Medio	-1,182	0,005	37 (72,5)	34,1	
3. Alto	0,006	0,87	6 (11,7)	0	

Figura 18. Curvas de supervivencia por grupo de riesgo, en el subgrupo de validación.



8.3 MODELO DE RIESGO PREOPERATORIO

La utilización de modelos de riesgo en el TP tiene especial interés en la identificación de aquellos pacientes que se podrían beneficiar del procedimiento y, sobre todo, de aquellos con una alta probabilidad de tener malos resultados en los cuales su realización se podría evitar.

Ante esta situación, se decidió construir un nuevo modelo de riesgo, pero en este caso, sólo utilizando las variables preoperatorias del receptor, para poder así clasificar a los pacientes, en función de riesgo, antes de la realización del procedimiento.

Se realizó un nuevo análisis multivariante de Cox, con las variables preoperatorias, y se identificaron como factores pronósticos significativos la presencia de BQ, el tabaquismo por encima de 70 a/p, el antecedente de consumo de alcohol y la necesidad de tratamientos corticoideos previos al TP ($p < 0,0001$), cuyos coeficientes se presentan en la tabla 42. De nuevo, comprobamos que el índice BODE, tanto de forma continua como categórica, no entró en regresión como variable preoperatoria con impacto en la utilidad o no del TP en la EPOC.

<u>Tabla 42. Factores pronósticos preoperatorios.</u>				
FACTOR	Coefficiente B	<i>p</i>	RR	IC 95%
Presencia de Bronquiectasias	1,344	0,0001	3,835	2,031-7,241
Tabaquismo (>70 a/p)	0,747	0,025	2,112	1,100-4,055
Alcoholismo previo	0,683	0,016	1,979	1,135-3,452
Corticoides previos	0,497	0,036	1,643	1,033-2,614

RESULTADOS

Con estos coeficientes de regresión se construyó un nuevo modelo de riesgo, estableciéndose tres grupos de riesgo, bajo, medio y alto, siguiendo el mismo método descrito con anterioridad, en base a la fórmula:

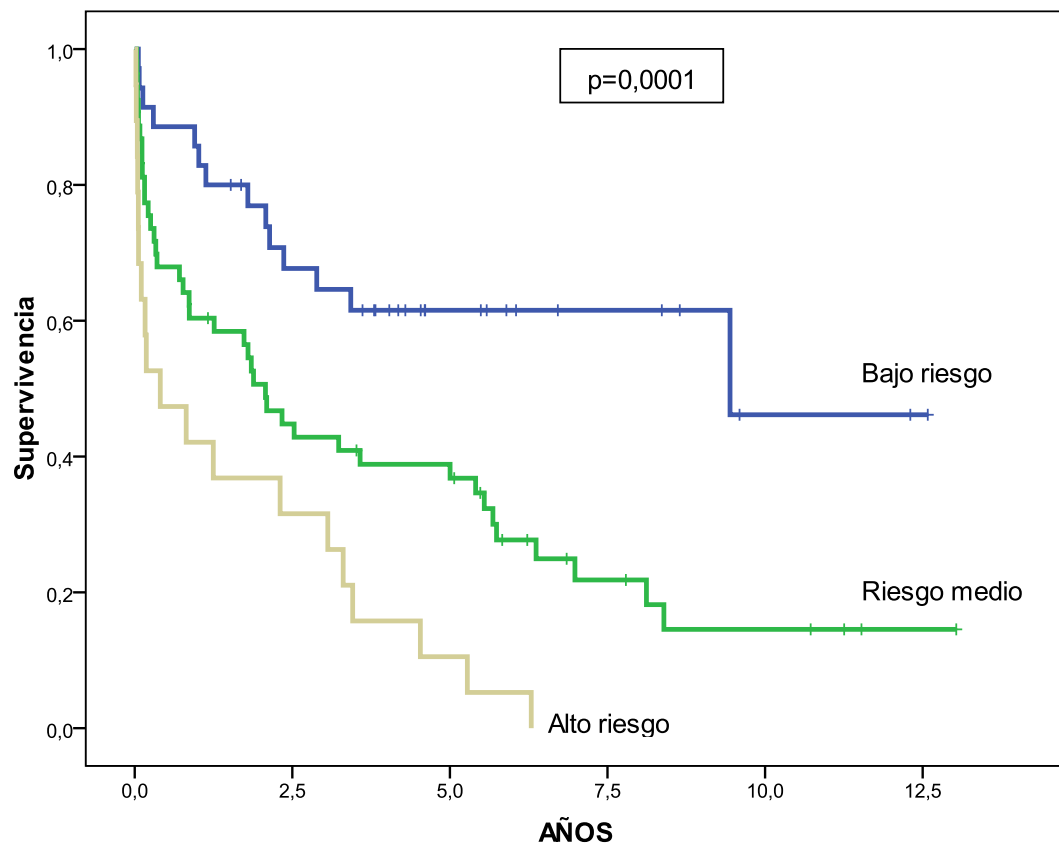
$$\text{Riesgo individual} = (\text{Presencia de BQ} \times 1,344) + (\text{Tabaquismo} >70 \text{ a/p} \times 0,747) + (\text{Alcoholismo previo} \times 0,683) + (\text{Corticoides previos} \times 0,497)$$

Al aplicar el método de Kaplan Meier para la comparación de las curvas de supervivencia correspondientes a cada grupo de riesgo, se obtuvieron los resultados que se muestran en la tabla 43 y la figura 19, donde se aprecian, de nuevo, las diferencias significativas en la supervivencia a 5 años, con un 60,2% en el grupo de bajo riesgo, y un 7,7% en el de alto riesgo.

Tabla 43. Grupos de riesgo preoperatorio.

GRUPO	RIESGO		N (%)	Supervivencia 5 años (%)	<i>p</i>
1. Bajo	0,00	0,0407	35 (32,7)	61,5	0,0001
2. Medio	0,0408	1,232	53 (49,5)	38,9	
3. Alto	1,233	2,588	19 (17,7)	10,5	

Figura 19. Curvas de supervivencia en función del riesgo preoperatorio.



8.4 VALIDACIÓN DEL MODELO DE RIESGO PREOPERATORIO.

A pesar de contar con un número limitado de pacientes en este estudio, se decidió, de nuevo, validar el modelo de riesgo para las variables preoperatorias en la misma serie.

Para ello, se seleccionó una muestra aleatoria de pacientes (aproximadamente el 50% de ellos) sobre los cuales se construyó un modelo de riesgo. Con todas las variables preoperatorias, se realizó de nuevo el análisis multivariante de Cox, resultando nuevamente significativas las mismas variables identificadas en el análisis del grupo completo. Con los nuevos coeficientes de cada variable, se calculó el riesgo individual y los grupos de riesgo como se detalló anteriormente, en base a la nueva fórmula:

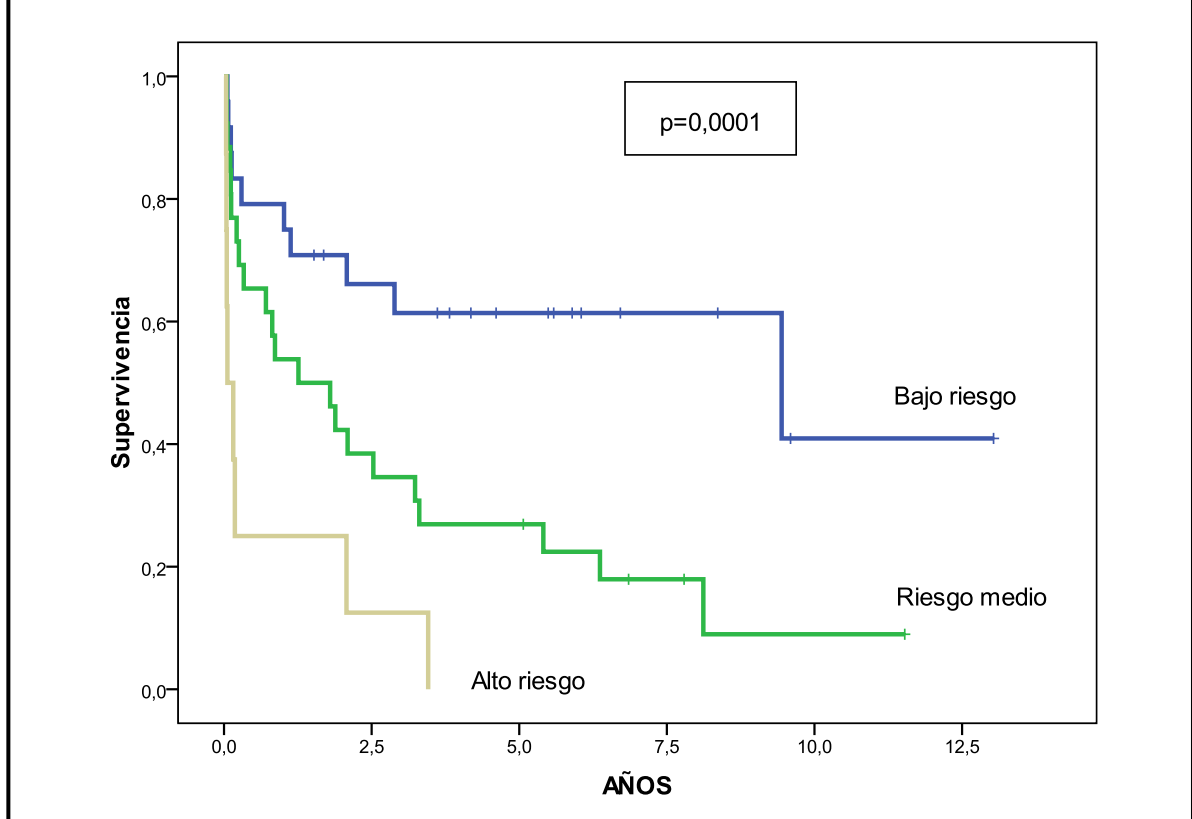
$$\text{Riesgo individual} = (\text{Presencia de BQ} \times 1,148) + (\text{Tabaquismo} >70 \text{ a/p} \times 1,643) + (\text{Alcoholismo previo} \times 0,528) + (\text{Corticoides previos} \times 0,688)$$

De este modo se definieron los grupos de riesgo en el subgrupo de análisis según se muestra en la tabla 44. Las curvas de supervivencia de este subgrupo se muestran en la figura 20.

Tabla 44. Grupos de riesgo preoperatorio en el subgrupo de análisis.

GRUPO	RIESGO		N (%)	Supervivencia 5 años (%)	p
1. Bajo	0,00	0,051	24 (41,37)	61,4	0,0001
2. Medio	0,052	1,253	26 (44,82)	27	
3. Alto	1,254	2,36	8 (13,,7)	0,00	

Figura 20. Curvas de supervivencia por grupo de riesgo preoperatorio, en el subgrupo de análisis.



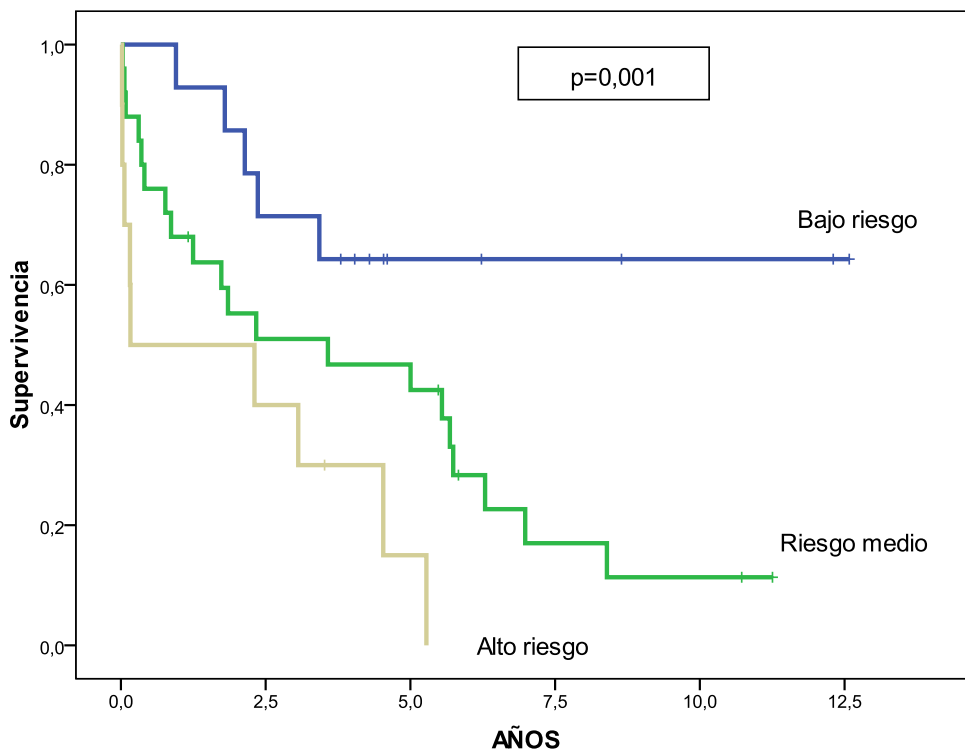
Con los pacientes restantes, que no habían sido utilizados en la construcción de este nuevo modelo de riesgo, se validó la capacidad predictiva del mismo.

El resultado de esta validación, mostró la capacidad del modelo para predecir el riesgo en una muestra diferente, e identificando subgrupos con pronósticos estadísticamente diferentes en base a las variables preoperatorias. Los resultados del grupo de validación se muestran en la tabla 45 y las curvas de supervivencia en la figura 21.

Tabla 45. Grupos de riesgo preoperatorio en el subgrupo de validación.

GRUPO	RIESGO		N (%)	Supervivencia 5 años (%)	<i>p</i>
1. Bajo	0,00	0,024	14 (28,5)	64,3	0,001
2. Medio	0,025	1,253	25 (51)	46,7	
3. Alto	1,254	3,48	10 (20,4)	15	

Figura 21. Curvas de supervivencia por grupo de riesgo preoperatorio, en el subgrupo de validación.



DISCUSIÓN

E. DISCUSIÓN

El TP se considera una opción terapéutica en pacientes con enfermedad pulmonar progresiva e irreversible, en los que el tratamiento farmacológico o los tratamientos alternativos han fracasado²⁶³. La EPOC constituye la indicación más frecuente del TP, tanto a nivel internacional como nacional.

El último registro de la ISHLT de 2011, establece en el 36% el porcentaje que esta patología supone de los TP realizados en el mundo, porcentaje que aumenta hasta el 43% si se suman los pacientes con enfisema secundario a DA1AT¹³.

A nivel nacional, la EPOC también constituye la indicación más frecuente de TP, con el 44% de los pacientes trasplantados²⁰⁰, si bien en algunos grupos como el del Hospital Reina Sofía de Córdoba, la fibrosis pulmonar y la FQ, están por delante de esta enfermedad en número de trasplantes realizados²⁰⁸.

En nuestra serie global, la EPOC constituye aproximadamente un tercio de los pacientes sometidos a TP, seguido de la FQ (datos no publicados), parámetros comparables con las experiencias descritas.

1. VARIABLES DEL RECEPTOR

En nuestra experiencia, hemos constatado un predominio significativo de los varones en los receptores de TP por EPOC, con un 87,9%, similar a lo publicado por grupos trasplantadores de nuestro entorno, donde este porcentaje oscila entre el 60 y el 80% de los casos^{208,211,213,214}. Sin embargo, resulta llamativa la inversión de estos datos cuando se revisan series norteamericanas, como la de Cassivi y cols.¹⁴, donde de sus 306 pacientes, casi dos tercios (60,5%) eran mujeres. Estas diferencias se podrían explicar por el diferente hábito tabáquico entre sexos a un lado y otro del océano atlántico, hecho similar al que se produce en la incidencia del carcinoma broncogénico según el sexo. Mientras que en el hombre éste está en franco descenso, la persistencia y aumento del hábito tabáquico en la mujer condiciona que este tumor sea cada vez más frecuente en el sexo femenino.

La edad media de los pacientes de nuestra serie, 52,58 años, es similar a la de otros grupos españoles, comprendidas entre los 51 y 55 años^{208,211,213,214} y similar también a la del trabajo de Cassivi y cols., 55 años¹⁴, y a la de otros grupos internacionales¹⁷.

El porcentaje de pacientes afectados de DA1AT en nuestra serie fue del 14%. En la literatura consultada, este porcentaje es muy variable, desde el 6% recogido en el registro internacional de la ISHLT¹³ y el 8% del trabajo de Cassivi y cols.¹⁴ hasta porcentajes mucho más elevados, como el 27,4% publicado por Delgado y cols.²¹⁴ o el 32,9% del trabajo de Burton y cols.²¹⁰

El antecedente de consumo de tabaco fue del 86,9%, similar a lo publicado en series como la de Ferrer y cols.²¹¹, si bien este dato habitualmente no se recoge en los trabajos publicados, a pesar de tratarse del factor de riesgo principal en el desarrollo de la EPOC.

Otras variables estudiadas en nuestra serie y que ponen de manifiesto el estado evolutivo de la EPOC, como el número de pacientes que precisaron ingreso hospitalario el año previo al TP, 65,4%, de los cuales, el 15% precisaron de ingreso en UCI, la calidad de vida, con sólo un 6,5% que la calificó de buena, o la presencia de comorbilidad asociada, 79,4%, no son contempladas por otros autores consultados, por lo que es difícil sacar conclusiones al respecto.

Igualmente, el uso de corticoesteroides previo al TP, es un dato significativo en nuestra experiencia, ya que el 61,7% de los pacientes los habían consumido antes de ser trasplantados, como expresión de las múltiples agudizaciones registradas. Sin embargo, y a pesar de tener un impacto significativo en la supervivencia a 1 y 5 años posTP desde una perspectiva global^{13,264} no es un factor pronóstico descrito en la literatura consultada con respecto a la EPOC.

El IMC de los pacientes de nuestra serie fue de 22,84 kg/m², similar a lo publicado por Stavem y cols.²² y Günes y cols.¹⁷, donde también se encuentra en torno a los 20-22 kg/m². Once de los pacientes de nuestra serie (10,2%) tenían un

IMC por debajo de 18 kg/m^2 , lo que traducía un estado de desnutrición, factor importante en el pronóstico de los pacientes con EPOC¹⁸².

El estado microbiológico de los pacientes de nuestro grupo, traduce un alto porcentaje de receptores colonizados previamente al TP, con un 44,9% de aislamientos bacterianos en esputo, y un 60,7% con aislamientos de especies fúngicas. Destaca este alto porcentaje de colonizaciones que podría explicarse por las repetidas infecciones y exacerbaciones que se producen en los pacientes con EPOC avanzado, que a pesar de un tratamiento antibiótico adecuado, evolucionan a colonizaciones crónicas.

A pesar de que el estado serológico frente a CMV, en especial la disparidad entre donante y receptor, ha sido relacionado con los resultados del TP¹³, la mayoría de series consultadas, no proporcionan este dato en los análisis de sus resultados. En nuestra experiencia, el porcentaje de pacientes que habían tenido un contacto con el virus previo al TP alcanzó el 86%, mientras que los donantes con serología positiva para este virus fueron el 68,2%. La disparidad donante/receptor en cuanto a la serología de CMV en nuestra serie fue del 34,6%.

La deficiencia de mineralización ósea, osteopenia u osteoporosis, en nuestro grupo de pacientes fue muy elevada, entre el 54,2% y el 58,9% según se tomaran como referencia el T score femoral o el T score lumbar, respectivamente. Nuevamente, no disponemos de publicaciones con las que comparar estos datos, ya que no se recoge de manera sistemática en los trabajos que analizan el TP en este tipo de patología.

En lo referente a la situación funcional respiratoria de los pacientes, los resultados de la espirometría preTP traducen individuos en situaciones muy evolucionadas, con valores medios de FEV₁ de 0,68 L (21,5%) similares a los comunicados por otros autores^{14,17,211,213}. La tolerancia al ejercicio de los pacientes en el momento de su inclusión en LETP, también está disminuida de forma considerable, pudiendo realizar una media de 216,86 m, lo que supone un 33,81% de su valor teórico predicho, en el T6MM, resultados superponibles a otros

estudios^{14,211,213}. Esta afectación tan importante de la reserva respiratoria y la capacidad al ejercicio es una de las principales indicaciones para que este tipo de pacientes sea incluido en un programa de TP.

La evaluación cardiológica de nuestros pacientes, mostró una ligera disminución en las fracciones de eyección ventricular medida por ventriculografía isotópica, del 40% y 59% para el ventrículo derecho e izquierdo respectivamente, comparable a los pacientes del grupo de Ferrer y cols.²¹¹.

La puntuación media del índice BODE de nuestros pacientes fue de 7,24 puntos. Al analizar la distribución por cuartiles, el 75,7% de nuestros pacientes estuvieron incluidos en el cuartil con puntuación superior a 7, datos similares a lo publicado previamente^{218,219}, mientras que en el 24,3% restante, la indicación se realizó por otras circunstancias distintas a su puntuación en este índice pronóstico¹⁸³.

2. VARIABLES DEL DONANTE

La edad media de los donantes de nuestra serie fue de 35,06 años, similar a los datos publicados por grupos españoles^{208,213} y por grupos extranjeros¹⁷, donde está en torno a los 36 años. En este sentido, en los últimos informes de la ISHLT^{13,264} se ha constatado un incremento progresivo de la edad de los donantes pulmonares, con una media de 38 años, y un incremento reciente de los donantes por encima de los 50 años¹³. En nuestra serie, 22 donantes tenían más de 50 años y fueron trasplantados en la última década del programa, siempre intentando asimilar la edad de éste con la del receptor al que iba destinado, sin evidenciar problemas derivados de esta situación. Esta tendencia a utilizar donantes pulmonares cada vez más añosos está relacionada con la mejor preservación de los órganos, el aumento de la esperanza de vida de la población, y sobre todo, con el descenso de los donantes jóvenes, como resultado de la disminución de muertes por accidentes de tráfico.

Al igual que el grupo de Algar y cols.²⁰⁸, el sexo predominante de los donantes fue el masculino. Asimismo, el estado de funcionalidad de los órganos, medido por el

cociente $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ y las horas de intubación previas a la extracción, son comparables a los de este grupo español.

Las discrepancias antropométricas entre donante y receptor se han relacionado con el pronóstico de estos pacientes²²⁰. Sin embargo, en este trabajo no se recoge la incidencia de estas diferencias. En nuestra serie, en el 15,8% de los casos el donante tuvo una talla superior al receptor, mientras que en el 33,64% el receptor tuvo un peso superior al de su donante.

La tasa de cultivos positivos en el BAL de donante pulmonar es elevada en nuestra serie. En el 66% de los donantes se aisló un germen potencialmente patógeno previo al implante, si bien esta circunstancia no contraindicó el mismo. Aunque la mayoría de los estudios que analizan el TP en la EPOC no ofrecen este dato, otras series de pacientes trasplantados de pulmón por diversas indicaciones, ofrecen unas incidencias de infección del donante en torno al 40%^{265,266}, ligeramente inferiores a la de nuestros resultados.

En los injertos pulmonares en los que se realizó una perfusión retrógrada, el 83,2%, ésta fue normal en el 72%. Sin embargo, 12 pacientes, el 11,2%, presentaron presencia de émbolos en el árbol vascular pulmonar, siendo graso en 5 pacientes. Estos resultados contrastan con el trabajo publicado por Oto y cols.²⁴¹ que comunican una incidencia mucho más elevada, del 38% en una serie de 78 donantes pulmonares, en la que relacionan este hallazgo con la aparición de DPIP así como con la supervivencia a un año.

3. VARIABLES DEL PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO

En nuestro grupo se ha ido incrementando progresivamente el número de TP realizados como indicación en la EPOC, sobre todo, una vez transcurridos los primeros años del programa.

En cuanto al tipo de procedimiento, destaca el predominio de los TBP, constituyendo el 71% de los TP realizados en nuestro grupo en el periodo estudiado.

Estos datos están en un rango muy similar a los que ofrece el registro internacional de la ISHLT de 2011¹³, donde se recoge un predominio de este tipo de procedimiento en torno al 70% en los pacientes con EPOC.

Sin embargo, cuando analizamos individualmente las publicaciones al respecto, observamos una cierta disparidad en los datos. Grupos como el de Cassivi y cols.¹⁴ o el de Lahzami y cols.²¹⁸ arrojan resultados similares a los de nuestro estudio, con una tasa de procedimientos bipulmonares del 67% y 65% respectivamente. No obstante, en otros grupos internacionales como el de Stavem y cols.²² o el de Günes y cols.¹⁷, los procedimientos bilaterales son minoría en la EPOC, el 43% y el 38% respectivamente.

En cuanto a la experiencia de los grupos trasplantadores españoles, observamos una tendencia variable a la realización mayoritaria de TBP, con una tasa de este tipo de procedimiento que oscila entre el 53% publicado por Delgado y cols.²¹⁴, el 61,5% de Algar y cols.²⁰⁸ o el 78% que comunican Miñambres y cols.²¹³.

Parece clara pues, una predominancia generalizada de la indicación de TBP en los pacientes afectos de EPOC. Las causas de esta tendencia, pueden ser explicadas desde el punto de vista de la mejoría de los resultados en cuanto a supervivencia que ofrecen los procedimientos bilaterales, o como en nuestro caso, la tendencia a indicar los TBP en pacientes más jóvenes, basada en la suposición de la esta mejoría. La realidad de las diferencias en cuanto a los resultados de ambos tipos de procedimiento, se analizarán posteriormente con más detalle.

El uso de CEC durante el TP en nuestra serie fue del 14%, limitado exclusivamente a los TBP. Estos resultados son similares al grupo de Ferrer y cols. donde analiza una cohorte de 79 pacientes con TBP, con una tasa de utilización de CEC del 16%²¹¹, y al grupo de Günes y cols., que comunican una tasa del 16,7%¹⁷. El resto de autores que aportan este dato, las cifras oscilan entre el 7,5%¹⁴ y el 8,5%²¹³. Llama la atención a este respecto la publicación de Algar y cols.²⁰⁸ ya que en ninguno de los 39 procedimientos analizados en pacientes EPOC fue necesaria

la utilización de CEC, a pesar de tener un porcentaje de TBP similar al nuestro, el 61,5%.

Los TI de los injertos en nuestra serie fueron de 203,8 minutos para el primer pulmón y de 294,1 minutos para el segundo. Al comparar estos resultados con el resto de grupos, observamos que son similares ya que en la mayoría de publicaciones estos tiempos oscilan entre los 290^{17,211} y los 350 minutos^{14,213}. El único grupo que ha comunicado TI significativamente mayores es el de Algar y cols.²⁰⁸, que informa de una media de 332 minutos para el primer pulmón y de 457 minutos para el segundo.

En el estudio patológico del pulmón nativo se evidenció una predominancia de las lesiones compatibles con enfisema bulloso con la formación de bullas. En el 17,8% de los pacientes hubo hallazgos compatibles con BC. Llama la atención una alta tasa de pacientes, el 12,1%, que presentaban BQ, todos ellos con presencia de signos inflamatorios y la mayoría con lesiones en la vía aérea. Este último hallazgo no ha sido recogido previamente en la literatura consultada.

4. VARIABLES DE SEGUIMIENTO

La DPIP se trata de un cuadro de disfunción pulmonar que se traduce en un cuadro clínico definido por una hipoxemia grave en el postoperatorio inmediato debido a un edema pulmonar y que se manifiesta por la presencia de infiltrados pulmonares en el estudio radiológico de tórax, lo que obliga a mantener al paciente intubado y ventilado, con un alto aporte de oxígeno y de óxido nítrico. Establecer el diagnóstico de DPIP implica excluir infección, RA, complicaciones de las suturas vasculares y edema pulmonar de origen cardiogénico.

En 2005, el grupo de trabajo de la ISHLT publicó un trabajo de consenso, donde se establecía la definición de este cuadro²⁴⁸. Previamente a esta fecha, eran muchas las definiciones para esta situación clínica así como los valores que la definían²⁶⁷⁻²⁷⁰ lo que ha supuesto clásicamente un problema para conocer con exactitud su incidencia¹⁷². A partir de la definición de 2005, dado que los criterios son

homogéneos, ha sido más sencillo poder comparar los resultados de los diversos grupos.

En nuestra serie, la incidencia global de DPIP fue del 39,3%, donde los casos graves, es decir con DPIP grado 3, supusieron un 10,3%. Estos resultados son similares al grupo de Miñambres y cols.²¹³ que obtuvieron, en pacientes trasplantados por EPOC, una tasa de DPIP grado 3 del 10,8%, si bien su tasa global fue del 27,7%, diferencias atribuibles a la menor proporción de pacientes con DPIP grados 1 y 2. Otros estudios internacionales muestran unas tasas de DPIP significativamente superiores a la nuestra, del 22,7%²⁶⁸ y del 30%²⁷¹ para el grado 3, aunque hay que tener presente que en estos estudios no se diferencia a los pacientes trasplantados en función de la enfermedad de base.

Las complicaciones quirúrgicas precoces que se recogen en la literatura, habitualmente sólo hacen referencia a problemas hemorrágicos postoperatorios, o a complicaciones anastomóticas bronquiales. En nuestra serie, recogimos todas las complicaciones acaecidas en el periodo postoperatorio, donde destacan la presencia de un alto porcentaje de complicaciones neurológicas, en especial parálisis del nervio frénico, y una alta tasa de complicaciones pleurales, principalmente derrame pleural y neumotórax. En cuanto a la necesidad de reintervención por hemorragia postoperatoria, nuestros datos son similares a otras series²¹³, con una tasa en torno al 10%. En cuanto a las complicaciones de la sutura bronquial, en nuestra serie se recogieron 4 casos precoces, el 4,3%, similar también a la incidencia publicada por otros autores^{213,272}.

El tiempo de intubación medio tras el TP en nuestra experiencia fue de 110 horas, datos similares a algunos grupos de nuestro entorno²⁰⁸ aunque Miñambres y cols.²¹³ comunican un tiempo de intubación medio de 204 horas para los pacientes que sobrevivieron al primer mes, y 233 horas en aquellos que fallecieron en los primeros 30 días. Sin embargo, llama la atención el elevado tiempo de intubación en nuestro país si lo comparamos con otros grupos extranjeros, donde se informa de unos tiempos de intubación realmente bajos, entre 19 y 48 horas^{14,17,268}.

Durante el seguimiento, se recogieron las complicaciones que presentaron los pacientes. Mucha de esta morbilidad, sobre todo a largo plazo, está causada comúnmente por el uso de inmunosupresores. La tasa de HTA de nuestra serie, 36,7% a los 5 años del TP, es significativamente inferior a la publicada en el informe 2011 de la ISHLT (83,7%)¹³. Las tasas de insuficiencia renal, de pacientes en diálisis y de pacientes con dislipemia, son similares a las publicadas en este registro internacional¹³.

La presencia de infecciones es un hecho frecuente tras la realización de un TP y durante toda la vida del paciente trasplantado. En el periodo más precoz, observamos un predominio de hospitalizaciones por infecciones de origen bacteriano, mientras que las debidas a virus, en especial CMV, y a hongos, se producen con más frecuencia una vez han transcurrido unos meses tras el TP, en relación con la aparición de BOS. En nuestra serie, la tasa de hospitalizaciones por infecciones de origen bacteriano, se estableció entre el 4,3% y el 26%, en función del periodo analizado, similar a lo publicado en series previas^{273,274}. En cuanto a las infecciones fúngicas, obtuvimos unas tasas inferiores a lo publicado por otros autores²⁷³⁻²⁷⁵ si bien estas diferencias desaparecieron una vez alcanzados los cinco años tras el TP. La presencia de infecciones en la vía aérea de los pacientes previa al TP y la reactivación de infecciones latentes, en especial en infecciones por especies como *Pseudomonas spp.*, *Burkholderia spp.*, *Aspergillus spp.* y *Scedosporium spp.*, se han relacionado con la infección de estos pacientes²⁷⁶.

La presencia de neoplasias tras el TP es un hecho común, con una incidencia del 13% de pacientes con al menos una neoplasia tras 5 años del TP y del 27% a los 10 años del mismo¹³. En nuestra serie, este porcentaje ha sido menor, con una tasa global de aparición de neoplasias del 4,67%, con predominio de los tumores de piel y los linfomas.

5. FUNCIÓN PULMONAR A LARGO PLAZO

Cuando analizamos los resultados funcionales de los pacientes trasplantados a largo plazo, observamos una clara mejoría de los valores espirométricos durante los

5 años siguientes al TP. Entre estos valores, el FEV₁, principal indicador de la gravedad de la EPOC, fue el parámetro que más mejoró tras la realización del TP, ya evidenciable en las espirometrías realizadas al primer mes, y se mantuvo por encima de los valores de referencia preTP hasta transcurridos los 5 años. La ganancia en términos absolutos del FEV₁ se mantuvo por encima de 1,84 L y 1,66 L a los 6 meses y 5 años respectivamente, siendo ambas diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

Estos resultados son concordantes con múltiples trabajos que también analizan estos parámetros. Así, ya en la época de los años 90 se evidenció esta mejoría de los resultados funcionales tras el TP, que se mantuvieron por encima de los 2 L en términos absolutos de FEV₁²⁷⁷ y por encima del 25-75% de mejoría cuando se analizó en términos relativos²²⁵.

Posteriormente, han sido muchos los trabajos que han consolidado estos resultados, y que, constantemente, han demostrado el incremento en los valores espirométricos, habitualmente reflejado en el valor del FEV₁, tras el TP^{14,208,278-284}, sin que ningún trabajo haya arrojado resultados contradictorios.

Cuando se compararon los resultados funcionales antes y tras el TP, estratificando a los pacientes según cuartiles del índice BODE¹⁸², se evidenció una diferencia significativa entre los resultados espirométricos en el grupo con puntuación BODE entre 7 y 10, que se mantuvo tras 5 años del TP.

Sin embargo, estos resultados no se repitieron en el grupo con puntuación BODE entre 5 y 6, donde evidenciamos que la mejoría espirométrica sólo se mantuvo durante los dos primeros años, ya que a los 5 años, ningún valor analizado alcanzó la significación estadística.

No hemos constatado referencias o aportaciones previas que analicen estas diferencias en cuanto a resultados funcionales en función del cuartil BODE tras el TP, pero si hay algunos estudios que han analizado, en términos de supervivencia, esta estratificación de los pacientes en función de su grupo BODE^{21,218} cuestionando

la indicación del procedimiento en los pacientes con puntuación inferior a 7 como desarrollaremos más adelante.

A la vista de nuestros resultados, son los pacientes en peor situación clínica (BODE superior a 7) los que más y durante más tiempo se beneficiarían del TP en términos de función pulmonar a largo plazo, siendo cuestionable esta mejoría en los pacientes con una situación más estable.

Se analizaron los posibles factores que influyeron en esta mejoría espirométrica y se evidenció que el tipo de TP condicionaba la función pulmonar a largo plazo. Como en nuestra serie, diversos estudios han demostrado que los resultados en términos de función pulmonar en los pacientes sometidos a TBP son significativamente mejores que los sometidos a TUP, con ganancias absolutas del FEV₁ en torno a 1L a largo plazo^{225,277-279}.

Durante el análisis, se observó que el TI afectaba favorablemente a la función, es decir, que con TI superiores a 250 min se obtenían valores medios del FEV₁ a largo plazo superiores a aquellos con TI inferiores a 250 min. Cuando se analizó este resultado, estratificando por tipo de procedimiento (TUP vs. TBP) estas diferencias no alcanzaron la significación estadística, por lo que se asumió que la mejora en la función pulmonar a mayor TI se debía a que los procesos bipulmonares, más largos, eran los que mejoraban la función a largo plazo y no el TI, actuando este parámetro como factor de confusión.

En el caso de la utilización de CEC, observamos el mismo fenómeno, la utilización de CEC se asociaba a una mejora en la función pulmonar a los 6 meses y al año. No podemos explicar este extremo fácilmente, ya que este resultado no se ha evidenciado en estudios previos. De hecho, parece contradictorio con publicaciones previas, donde se ha sugerido que la utilización de CEC tiene un efecto deletéreo en el pulmón, ya que aumenta la lesión pulmonar aguda e incluso la aparición de DPIP^{285,286} lo que debería suponer un factor de riesgo para la funcionalidad a largo plazo.

Otras variables analizadas en nuestro estudio, como la edad del donante o el estado de oxigenación en las primeras horas postTP, han condicionado la función a largo plazo. Sin embargo, el hecho que las diferencias sólo alcanzaran la significación en determinados momentos evolutivos, deben hacernos interpretar los resultados con cautela, y no nos permiten sacar conclusiones consistentes.

Destaca el impacto que la talla del receptor ha tenido en estos resultados, ya que, de manera constante, ha supuesto un factor de mejoría para la función pulmonar, es decir, a mayor talla del receptor, mejor era la función pulmonar a largo plazo.

La tasa de BOS en nuestra serie varió en función del momento evolutivo analizado. A los 6 meses, el 6,5% de los supervivientes se hallaban en situación de BOS mientras que a los 5 años, el 45,5% de los que se encontraban vivos tenían esta complicación, expresión del rechazo crónico, datos similares a los publicados en el último informe de la ISHLT, donde la tasa de BOS a los 5 años se estableció en el 49%¹³.

6. MORTALIDAD PERIOPERATORIA

El TP en los pacientes afectos de EPOC es un procedimiento con una elevada tasa de morbi-mortalidad postoperatoria. En nuestra serie, la MP, en los primeros 30 días, quedó establecida en el 14%. Estos datos son comparables a algunos grupos de nuestro entorno, que comunican tasas de mortalidad a 30 días entre el 10,7%²¹³ y el 17,7%²¹¹. Sin embargo, distan mucho de los obtenidos de Günes y cols.¹⁷ donde, en una cohorte de 173 pacientes con EPOC trasplantados, obtienen una supervivencia a los 30 días del 95%, lo que supone una MP de sólo el 5%.

Resulta complicado, sin embargo, hacer una comparación con la mayoría de los autores que analizan este parámetro, ya que no hay uniformidad ni en el periodo de tiempo analizado ni en la posterior publicación de este dato. Por ejemplo, en el último informe de la ISHLT de 2011¹³, el dato que se ofrece es el de mortalidad a 90 días, que en este caso, mejora significativamente nuestros resultados, ya que se fija

en el 9%, como en registros anteriores^{264,287}. Otros ejemplos de la disparidad de publicaciones, se observan en trabajos que se refieren a mortalidades a los 60 días, que oscilan entre el 9,6%²¹⁴ y el 18,4%²⁷⁷. Similares datos, con una mortalidad intrahospitalaria realmente baja, del 6,2%, comunican Cassivi y cols.¹⁴ en una de las series más largas publicadas a este respecto, aunque no definen el periodo de tiempo exacto.

En el otro extremo, algunos trabajos, ofrecen datos de mortalidades muchos más precoces, como es el caso de Algar y cols.²⁰⁸ que publica una mortalidad en las primeras 24 horas del 2,5% en su serie de 39 pacientes trasplantados, o de Cano y cols.²¹² con una mortalidad intraoperatoria del 4,76%.

Entre los 15 pacientes de nuestra serie que fallecieron en este periodo, en la mayoría, el 53,3%, la causa de la muerte estuvo relacionada con un cuadro infeccioso grave de origen bacteriano, y en un 33,3% la muerte fue consecuencia de complicaciones quirúrgicas graves. Respecto a las causas de MP, existe más consenso en la bibliografía, ya que en la mayor parte de los trabajos, los fallecimientos se produjeron a consecuencia de DPIP, infecciones no relacionadas con CMV, sepsis y complicaciones quirúrgicas graves^{13,17,210,277}.

Se han descrito múltiples factores de riesgo que condicionaron la MP, tanto relacionados con el receptor, con el donante como con el procedimiento quirúrgico.

En nuestra experiencia, el uso de corticoides crónicos antes del TP fue un factor de riesgo para el fallecimiento en los primeros 30 días postTP, tanto en el análisis univariante como en el multivariante, con una OR de 10,66 (IC95% 1,43-79,4). Este parámetro no ha sido relacionado directamente con la MP, pero si se ha definido como factor de mal pronóstico global en pacientes sometidos a TP²²⁰. Además de los múltiples efectos sistémicos de los corticoides, la necesidad de tratamientos corticoides crónicos en pacientes con EPOC, traduce habitualmente situaciones basales comprometidas o, en la mayoría de los casos, exacerbaciones frecuentes, que en su conjunto, definiría a estos pacientes en un estado clínico mucho peor y, por lo tanto, con un riesgo aumentado al ser sometidos al TP.

Otro de los factores relacionados con el receptor que influyó significativamente en la MP fue la presencia de BQ en los pulmones nativos del paciente, en este caso con una OR de 8,2 (IC95% 1,2-55,9).

Es conocida la asociación entre EPOC y BQ, sobre todo en individuos fumadores¹²⁸⁻¹³⁰ y, aunque no hay estudios que analicen cuál es el papel de la presencia de las BQ secundarias en pacientes con EPOC, algunos grupos han observado, que aquellos con BQ secundarias a una etiología conocida presentaban un mayor deterioro clínico-funcional en comparación con los pacientes con EPOC sin BQ o con BQ de causa desconocida¹³⁰.

Sin embargo, la presencia de BQ no se había relacionado previamente con el TP en pacientes EPOC, y en la bibliografía consultada, nunca antes se había identificado como factor de riesgo para la MP tras la realización de este procedimiento.

Los pacientes con EPOC y BQ no debidas a otras causas, presentan una mayor inflamación sistémica y bronquial, un mayor número y gravedad de las agudizaciones y una menor calidad de vida, por lo que la presencia de BQ podría impactar de forma negativa en la propia historia natural de la EPOC¹³⁹, y por tanto, no parece extraño que también pueda condicionar el pronóstico de los pacientes trasplantados que las presentan, si bien este extremo no se ha estudiado de forma directa en la literatura consultada.

Otros factores relacionados con el receptor han tenido un impacto significativo en la supervivencia a corto plazo, como el diagnóstico (enfisema versus DA1AT)¹⁵ la edad^{209,210,220} y el género del receptor^{209,221}, la necesidad de oxígeno suplementario en reposo^{19,220}, el hecho de estar hospitalizado^{209,220} y la necesidad de VM en el momento del TP^{19,209,221,223}, el estado de la función cardíaca^{211,220}, el estado funcional respiratorio y la presencia de HP¹⁹, la elevación de la bilirrubina sérica la presencia de infecciones graves en las semanas anteriores al TP²⁰⁹ y la discordancia entre el género entre el donante y el receptor²²⁰, si bien en nuestra serie no han sido factores de riesgo significativos.

La relación entre el IMC y la mortalidad tras el TP, sigue siendo motivo de controversia, ya que los datos entre series no son consistentes. Algunos autores han demostrado un incremento en la mortalidad precoz en relación con un bajo IMC²⁸⁸ mientras que otros autores no han confirmado este dato^{211,222,289}. Del mismo modo, nuestros resultados indican que no hay una relación significativa entre el IMC preoperatorio y la MP en los pacientes con EPOC.

Con respecto a los factores relacionados con el donante, llama la atención el gran impacto que tuvo la presencia de émbolos grasos en el lavado retrógrado de los injertos, con una OR de 806,19 (IC95% 18,18-34538,19), en la MP. Este factor se ha relacionado con la aparición de DPIP en las primeras horas tras el TP²⁴² y por tanto con la MP, e incluso se ha relacionado significativamente con la supervivencia a un año²⁴¹. La presencia de embolismos insospechados, muestra que la existencia de lesiones subclínicas en los pulmones del donante no es infrecuente, lo que podría explicar el elevado porcentaje de DPIP de causa desconocida^{241,242}.

La DPIP es una de las causas más frecuentes de MP en los pacientes sometidos a TP, responsable de una cuarta parte de las muertes producidas en los primeros 30 días¹³. El impacto que esta disfunción tiene sobre la MP se ha repetido de forma constante en los últimos informes anuales de la ISHLT^{13,264,287,290} así como en diversos estudios que han analizado los factores de riesgo para la MP tras el TP²⁶⁷. Burton y cols.²¹⁰ enfatizan en el importante impacto de la DPIP en la MP y precoz (90 días) estableciendo esta disfunción como causa de la muerte en el 41% de los fallecidos en una serie de 362 TP por diversas indicaciones.

En nuestra serie, la DPIP, expresada como el cociente $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ por debajo de 300, y en especial la DPIP grave con un cociente por debajo de 200, ha supuesto un importante factor de riesgo para la MP, con un riesgo relativo entre 3,52 y 6 en función del punto de corte temporal establecido. Del mismo modo, en el análisis multivariante, esta variable entró en regresión de forma negativa, es decir, a mayor cociente, menor riesgo de fallecimiento en los 30 primeros días, con una OR de 0,99 (IC95% 0,98-0,99). Otro de los factores que resultó significativo en este análisis, fue el tiempo de intubación por encima de las 36 horas, que expresa de

manera indirecta, la disfunción del injerto pulmonar durante los primeros días postimplante, y que redundaba en la idea de que la mala función pulmonar en las primeras horas postTP influye de manera significativa en la mortalidad de estos pacientes.

Las necesidades transfusionales durante el procedimiento quirúrgico así como durante la estancia en Reanimación, fue otro de los factores que condicionó significativamente la MP, con diferencias estadísticamente significativas entre los supervivientes y los que fallecieron en este periodo, si bien estas diferencias no alcanzaron la significación estadística durante el análisis multivariante. Estos hallazgos coinciden con estudios previos en los cuales, la presencia de hemotórax postoperatorio, y por tanto, necesidades transfusionales elevadas, se asoció con una elevada tasa de MP entre pacientes sometidos a TP por diferentes enfermedades²⁹¹ y también en una serie de los mismos autores españoles, de 79 pacientes EPOC sometidos a TP²¹¹.

El último de los factores que condicionó la MP en nuestra serie, fue la diferencia de talla entre receptor y donante, particularmente cuando el donante fue más alto que el receptor. La interpretación de este resultado debe hacerse con cautela, ya que no disponemos de una explicación razonable para este extremo, si bien en un estudio previo²²⁰ también se identificaron las diferencias antropométricas entre receptor y donante como factor de riesgo significativo, aunque en este caso, en relación a la diferencia de peso.

El impacto del TI del órgano sobre la MP sigue siendo un tema de controversia. Snell y cols.²²⁷ publicaron una menor supervivencia a largo plazo en relación con TI prolongados, datos similares a los publicados en otros artículos en pacientes sometidos a TP por diversas indicaciones^{224,228}, si bien en la mayoría de las series, no se ha establecido una relación clara entre este parámetro y la MP o la mortalidad a largo plazo^{285,292,293}.

El efecto del TI en la mortalidad en pacientes EPOC sometidos a TP ha sido estudiado por Cassivi y cols.¹⁴, sin una asociación clara, mientras que en el estudio

de Ferrer y cols.²¹¹, las diferencias de los TI entre los supervivientes y los que fallecieron en el postoperatorio sí que alcanzaron la significación estadística. Nuestros resultados, abundan más si cabe en esta controversia, ya que tampoco hemos hallado un impacto significativo en la MP en función de este parámetro.

El efecto de la utilización de CEC en la supervivencia tras un TP no ha sido estudiado de forma exhaustiva. El uso de CEC se ha relacionado con un aumento del riesgo de lesión pulmonar aguda^{285,286}, sin embargo, no todos los estudios han demostrado un incremento en el riesgo de MP. Dos estudios previos han relacionado el uso de CEC con un incremento de la mortalidad en el primer mes tras el TP^{286,289}, mientras que en otro estudio, en los pacientes en los que fue necesaria la utilización de CEC, la tasa de mortalidad operatoria disminuyó²⁹⁴. Entre los pacientes con enfisema, el uso de CEC se ha establecido como factor de riesgo para la MP^{14,211}, datos que no coinciden con los resultados del presente trabajo.

7. SUPERVIVENCIA A LARGO PLAZO

La supervivencia media de los pacientes de nuestra serie fue de 4,68 años (IC95% 3,68-5,67), con una probabilidad de supervivencia global a los cinco años del 40,9%. Estos resultados son ligeramente inferiores a lo publicado en el último informe de la ISHLT, donde la supervivencia a cinco años para la EPOC se establece en torno al 50%¹³.

Cuando comparamos nuestros resultados con las series internacionales, estas diferencias se hacen más evidentes, ya que la mayoría de series publicadas, establecen una supervivencia a los cinco años en torno al 60%^{14,15,210,218}. Los resultados de las series españolas a este respecto, ofrecen resultados que se aproximan más a los nuestros, si bien se repite la tendencia a mejorarlos discretamente, con supervivencias a cinco años en torno al 50%²¹¹⁻²¹⁴.

Cuando se analizó la supervivencia condicionada a sobrevivir al primer año, como se recoge en el informe anual de la ISHLT¹³, nuestra supervivencia fue del

65% a los cinco años, ligeramente superior a la publicada en los previos informes de la ISHLT^{13,264,287,290}, que se estableció en torno al 60%.

A la vista de estos resultados, los acontecimientos ocurridos durante el primer año tras el TP, son los responsables de nuestra baja supervivencia global en comparación con el resto de series, ya que una vez excluidos los pacientes fallecidos en este periodo, nuestros resultados son similares a los registros internacionales¹³.

En un análisis pormenorizado de lo ocurrido en el primer año postTP, observamos que las principales causas de muerte en este periodo se debieron a infección grave, con un 64,9% de los casos, seguido a considerable distancia de complicaciones quirúrgicas graves con un 13,5%, entre las que destacan dos casos de dehiscencia fatal de la sutura bronquial y un caso de trombosis masiva de la sutura venosa.

Son, por tanto, los acontecimientos ocurridos durante el primer año tras la realización del TP los que condicionan los resultados a largo plazo en términos de supervivencia, en especial los cuadros relacionados con infecciones graves, y que nos han hecho reflexionar y replantearnos todo el proceso; desde la elección idónea de receptor hasta la realización y seguimiento de los pacientes sometidos a TP por EPOC, cuyo impacto positivo en la supervivencia a corto y largo plazo esperemos se vea reflejado en futuros análisis.

La influencia de la situación previa del paciente candidato a ser trasplantado, ha quedado patente en el estudio de la supervivencia. Así, factores como la edad, el alto consumo de alcohol o tabaco, la presencia de osteoporosis o la presencia de BQ, que traducen pacientes con una elevada probabilidad de morbilidad previa al TP, han resultado como condicionantes de ésta. Por tanto, parece lógico pensar, que una mejor selección del paciente candidato al TP, no basada exclusivamente en criterios funcionales o relacionados con su enfermedad pulmonar, sino valorando también todas aquellas circunstancias del paciente que están presentes además de la EPOC, podría hacernos mejorar estos resultados.

La rentabilidad del TP en los pacientes afectos de EPOC, en términos de supervivencia, continúa siendo un tema controvertido, como lo demuestra la publicación reciente de diversos artículos y revisiones al respecto^{11,21,204,205}, y el hecho de que existan diferentes trabajos a favor^{16,19,206,207,295} y en contra^{20,22} del TP en esta indicación.

La imposibilidad de realizar, por motivos éticos, trabajos prospectivos y aleatorios, hace que los diversos autores enfoquen el abordaje de este problema desde diferentes puntos de vista. Éstos incluyen análisis descriptivos de series de casos más o menos amplias^{14,15,17,208-214}, estudios que comparan la supervivencia postTP con un grupo control, típicamente los pacientes en LETP^{13,20,22,206,207,215,216}, estudios que simulan la supervivencia con y sin trasplante mediante modelos estadísticos complejos^{16,19} o, como recientemente se ha sugerido^{11,21,218}, comparando los resultados del TP con los índices pronósticos para la EPOC como el BODE¹⁷ o el propuesto por Martínez y cols. del grupo NETT²¹⁷.

En el presente trabajo, decidimos comparar los resultados de supervivencia tras el TP con la probabilidad de supervivencia que le correspondería a cada paciente en base a su puntuación en el índice BODE¹⁸² siguiendo el mismo procedimiento sugerido por Lahzami y cols.^{21,218}. A la vista de los resultados obtenidos en nuestra serie, sólo los pacientes con un índice BODE superior a 7 experimentaron una ganancia significativa en términos de supervivencia respecto a su expectativa de vida. En el grupo de pacientes con puntuación BODE inferior a 7, observamos unos resultados inferiores, aunque no significativos, que los que les corresponderían con tratamiento médico¹⁸². Esto supondría, tal como sugieren Lahzami y cols.²¹⁸, una potencial pérdida de supervivencia, atribuible a que la mortalidad relacionada con el TP superaría el potencial beneficio esperado. Estos datos, aunque deben ser interpretados con cautela, ponen en cuestión la rentabilidad del TP en aquellos pacientes en situación de menor gravedad de la EPOC.

Aunque este análisis ha sido criticado y puesto en duda por Marchand²⁹⁶ en base a la diferencia de edad de los pacientes sometidos a TP y los incluidos en el

estudio original de Celli y cols.¹⁸², así como al diferente hábito tabáquico de estos dos grupos de pacientes, pensamos, al igual que Lahzami en su respuesta²⁹⁶, que a pesar de que el índice BODE no es una herramienta perfecta para predecir la mortalidad en pacientes EPOC sometidos a TP, es la mejor de las que disponemos en la actualidad.

De nuestros resultados y los publicados con anterioridad^{17,21,218,219}, se puede concluir una mejoría significativa en la supervivencia tras el TP de aquellos pacientes con puntuación BODE por encima de 7, siendo no evidente esta mejoría, y, en algunos casos incluso suponiendo una pérdida de supervivencia, en aquellos pacientes que no alcanzan esta puntuación.

Estos resultados, deben hacernos cuestionar la indicación del TP en pacientes con puntuaciones por debajo de 7, como ya se recoge en el consenso internacional sobre indicaciones para este procedimiento¹⁸³.

Múltiples factores se han relacionado con la supervivencia y los resultados del TP en general y, en menor medida, en el caso particular del TP en la EPOC. Factores pronósticos relacionados con el receptor, su estado nutricional y funcional, con el donante, con el procedimiento quirúrgico en sí mismo y con la presencia de complicaciones en el postoperatorio inmediato, se han analizado profusamente en los últimos años, si bien los resultados de dichos estudios arrojan, en ocasiones, informaciones contradictorias y de difícil interpretación.

En el último informe de la ISHLT¹³, se hace referencia a factores pronósticos que influyen en la mortalidad en el primer año y a los 5 años postTP. Entre los factores relacionados con el receptor, la edad, el uso de drogas vasoactivas, la necesidad de VM, la hospitalización del paciente en el momento del TP, el uso de corticoesteroides de forma prolongada, la necesidad de oxígeno suplementario en reposo, la disminución del índice cardiaco, el aumento de la bilirrubina sérica, el estado funcional respiratorio, medido por el FEV₁ (%), así como la diferencia entre la estatura del receptor y el donante, tuvieron un impacto significativo en la supervivencia a corto y largo plazo.

En nuestra experiencia, entre los factores relacionados con el receptor antes del TP, la edad por encima de 60 años tuvo un impacto significativo en la supervivencia a largo plazo, dato ya publicado anteriormente^{13,209}. La presencia de un importante hábito enólico y tabáquico previos al TP, influyó también en la supervivencia y, aunque este dato no se había registrado con anterioridad, parece lógica su influencia, debido al impacto de estos hábitos a nivel sistémico, causa de morbilidad en órganos distintos al pulmón. La presencia de osteoporosis, tan frecuente en esta población, afectó de manera significativa a la supervivencia. Este dato refleja la alteración nutricional^{210,211,213,222} de estos pacientes e indirectamente, la importante necesidad de tratamientos corticoideos crónicos, que también han sido identificados previamente como factores de riesgo^{13,220}.

Tal y como sucedió en el estudio de los factores de riesgo para la MP, la presencia de BQ en los pulmones nativos, tuvo un impacto significativo en la supervivencia a largo plazo. Este parámetro no se ha relacionado previamente con la supervivencia en los pacientes EPOC sometidos a TP, pero su relación y el impacto en la evolución de la EPOC¹³⁹ podrían estar relacionados a su vez con la evolución de estos pacientes tras ser trasplantados.

El índice BODE, como se expuso con anterioridad, ha sido un factor determinante en la identificación de aquellos pacientes que se benefician del TP en términos de supervivencia. Sin embargo, no ha resultado ser un factor que influya en ésta, tanto al ser analizado de forma continua, como en los cuartiles propuestos por Celli y cols.¹⁸², como al categorizar la muestra en función de la puntuación BODE por encima o por debajo de 7. De este modo, la puntuación en este índice, selecciona a los pacientes candidatos a ser trasplantados, pero no condiciona el resultado de este procedimiento.

El resto de parámetros analizados en diversos estudios en relación con el receptor, como el diagnóstico (enfisema versus DA1AT)¹⁵, el género del receptor^{209,221}, la necesidad de oxígeno suplementario en reposo^{19,220}, el hecho de estar hospitalizado^{209,220} y la necesidad de VM en el momento del TP^{19,209,221,223}, el estado de la función cardíaca^{211,220}, el estado funcional respiratorio y la presencia de

HP¹⁹, la elevación de la bilirrubina sérica²²⁰, la presencia de infecciones graves en las semanas anteriores al TP²⁰⁹ y la discordancia entre el género y estatura donante-receptor²²⁰, no alcanzaron resultados estadísticamente significativos en nuestra serie.

Del mismo modo, factores propios del donante, como la edad^{13,17,224}, la historia previa de DM¹³ y las causas de muerte relacionadas con anoxia¹³ versus las traumáticas, se han relacionado con el pronóstico a largo plazo. En nuestra experiencia, la edad del donante, la presencia de una infección pulmonar previa, y la discordancia en cuanto al estado serológico para CMV, tuvieron un impacto significativo en la supervivencia.

Múltiples publicaciones han analizado el impacto del tipo de procedimiento (TUP versus TBP) en los resultados del mismo. Diversos autores^{14,15,17,209,225,226}, han comunicado mejores resultados a largo plazo en los procedimientos bilaterales, dato también sugerido por la ISHLT¹³, si bien las diferencias en la edad del receptor en ambos grupos podría constituir un factor de confusión que alterara los resultados. Por el contrario, otros autores no han observado estas diferencias²¹⁴, o bien las han condicionado a grupos de edad determinados^{19,209}. Según nuestros resultados, el tipo de procedimiento quirúrgico no condicionó significativamente la supervivencia a largo plazo, si bien, como se ha expuesto con anterioridad, si que condicionó los resultados en cuanto a función pulmonar.

Entre los factores relacionados con el procedimiento quirúrgico propiamente dicho, el TI del injerto pulmonar^{213,224,227,228} y la necesidad de CEC^{14,211,213} durante el procedimiento quirúrgico, también se han relacionado con un impacto significativo en la supervivencia a largo plazo. En nuestra experiencia, estos dos parámetros no han alcanzado la significación estadística.

La presencia de grasa en el líquido de perfusión retrógrada, que ya había tenido un impacto en la MP, condicionó también la supervivencia a largo plazo, en probable relación con la aparición de DPIP²⁴², que también resultó un factor de riesgo en términos de supervivencia a largo plazo, tal y como se había establecido

en trabajos previos¹³. El tiempo de intubación tras el TP, medida indirecta del estado del injerto tras el mismo, condicionó también los resultados en términos de supervivencia²¹³, de modo que queda patente, el importante efecto de la situación funcional precoz de los pulmones implantados, en los resultados a largo plazo. Del mismo modo, aquellas complicaciones postoperatorias que habían tenido un impacto significativo en la MP, como la presencia de sangrado o la necesidad de reintervención, afectaron a la supervivencia a largo plazo de los pacientes trasplantados.

Por último, entre los factores recogidos durante el seguimiento tras el TP, la aparición de BOS durante los seis primeros meses y la presencia de episodios de RA en el primer año, afectaron a la supervivencia a largo plazo, de forma similar a lo recogido en el informe de la ISHLT de 2011¹³. De nuevo, la situación funcional pulmonar del paciente, y de sus nuevos pulmones, es un factor de riesgo importante que condiciona su supervivencia.

De todas las variables estudiadas con anterioridad, sólo cuatro entraron en regresión cuando se realizó el análisis multivariante de los factores que condicionaban la supervivencia.

Entre los factores relacionados con el receptor, de nuevo la presencia de BQ en los pulmones nativos, fue la variable con más peso, con un RR de 3,06 (IC95% 1,64-5,68), dando más consistencia si cabe, a la importante implicación de este dato en los resultados del TP en nuestra serie, que si bien no ha sido estudiada previamente, merece ser desarrollada más profundamente en estudios posteriores. El importante hábito tabáquico (por encima de 70 años/paq) fue la segunda variable en peso, con un RR de 2,37 (IC95% 1,24-4,52), que nos vuelve a referir a este hábito tóxico, tan implicado en la génesis de la enfermedad, como en la de sus múltiples comorbilidades, y que sigue ejerciendo sus efectos a nivel sistémico, a pesar de haberse sustituido su órgano diana, como es el pulmón.

De entre los factores del donante estudiados, sólo la edad del donante tuvo un impacto significativo en el análisis multivariante, hecho que se ha repetido constantemente en publicaciones previas^{13,17,224}.

Finalmente, el estado de función del injerto pulmonar, expresado como el cociente $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ en las primeras 24 horas, fue el único factor relacionado con el procedimiento que tuvo impacto en la supervivencia, pero en este caso, con signo negativo, es decir, a mayor cociente mayor probabilidad de supervivencia, hecho que resulta lógico puesto que a mejor funcionalidad del órgano implantado, mejores resultados ofrece, tanto en MP, como en supervivencia a largo plazo.

8. MODELOS DE RIESGO

El uso de índices y escalas que definen el pronóstico, tanto a corto como a largo plazo, es un hecho habitual y de enorme ayuda en la práctica clínica a la hora de tomar decisiones terapéuticas. En el caso de la enfermedad que nos ocupa, el índice BODE¹⁸² es útil a la hora de estimar el pronóstico y, como se ha comentado anteriormente, ha sido incluido en la normativa de la ISHLT¹³ como criterio para incluir o no a un paciente diagnosticado de EPOC en programa de TP.

Sin embargo, en cuanto al TP, no se han descrito índices o escalas que puedan predecir de manera fiable y consistente el pronóstico de los pacientes sometidos al procedimiento ni que nos permitan identificar aquellos subgrupos de pacientes con mayor o menor probabilidad de éxito al ser trasplantados.

La construcción de un modelo de riesgo capaz de predecir el pronóstico de los pacientes afectados de EPOC a los que se les ha realizado un TP, es uno de los objetivos planteados en el presente trabajo.

Asumiendo la limitación que condiciona el número de pacientes de nuestra serie, se construyó un modelo de riesgo utilizando para ello las variables seleccionadas en el análisis multivariante de Cox: presencia de BQ, tabaquismo

superior a 70 a/p, edad del donante en años y cociente $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ en las primeras 24 horas.

Aplicando la fórmula descrita en el apartado 8.1 de los resultados, se calculó el riesgo individual para cada paciente. Tras el establecimiento de grupos de riesgo, obtuvimos tres subgrupos de pacientes con diferencias significativas en cuanto a su pronóstico. Los pacientes contenidos en el grupo de bajo riesgo, obtuvieron una probabilidad de supervivencia a 5 años del 81,3%, claramente superior a los pacientes del grupo de alto riesgo, en los que fue del 5,9% ($p=0,0001$).

Esta herramienta resulta útil para predecir la probabilidad de éxito del TP, en este caso evaluada mediante la supervivencia a largo plazo, en función de las características del paciente y de las circunstancias que rodean al procedimiento.

Uno de los puntos críticos de los modelos de regresión es la falta de identificación de una población independiente en la cual pueda ser validada la capacidad predictiva del modelo^{261,262}.

Para este fin, y a pesar del bajo número de pacientes de la serie, se decidió dividir la muestra en dos grupos aleatorios que constituyeron el 50% aproximadamente de los pacientes cada uno. En el primer grupo, de estudio, se construyó de nuevo un modelo de riesgo, entrando en regresión de forma significativa las mismas variables que en el modelo global. Este nuevo modelo de riesgo, estableció tres grupos de pacientes en función de su pronóstico, con unas supervivencias a 5 años del 81,8%, 34,1% y 14,3%, respectivamente siendo el test de tendencia significativo ($p=0,004$).

Utilizando las mismas variables y sus coeficientes del grupo de estudio, se construyó el modelo de riesgo para el grupo de validación, y de nuevo fue capaz de identificar aquellos subgrupos de pacientes con diferente pronóstico a largo plazo ($p=0,003$).

Este modelo de riesgo se ha demostrado útil en la clasificación del pronóstico de los pacientes afectos de EPOC tras ser sometidos a TP en nuestra serie, pudiendo incluso ser validado a nivel interno. Sin embargo, para poder establecer la utilidad clínica de dicho modelo, éste ha de ser previamente validado en series externas a la nuestra.

Dado que la principal ventaja de los modelos de riesgo es poder identificar aquellos pacientes que más se beneficiarían del procedimiento, preferiblemente antes de su realización, se decidió construir un nuevo modelo que sólo incluyera las variables preoperatorias del receptor antes de ser trasplantado.

Las variables de receptor que mejor definieron el pronóstico fueron la presencia de BQ, la historia de tabaquismo mayor de 70 a/p, alcoholismo previo y el tratamiento con corticoides.

Con este nuevo modelo, descrito en el apartado 8.3 de los resultados, identificamos tres subgrupos de riesgo en función de sus características preoperatorias, con unas diferencias en la supervivencia a 5 años de más del 50% entre el grupo de bajo y el de alto riesgo ($p=0,001$), lo que indica, de nuevo, el alto impacto que la situación preoperatoria del paciente candidato al TP tiene en los resultados.

La aplicación preoperatoria de este modelo de riesgo en la selección de nuestros candidatos al TP, habría excluido de la realización del mismo a los 19 pacientes contenidos en el grupo de alto riesgo, con lo que los resultados de la serie hubieran mejorado en torno a un 8% a los 5 años.

Destaca, además, que de entre los 19 pacientes de este grupo, sólo tres sobrevivieron después del trasplante más tiempo que su supervivencia estimada en función del índice BODE¹⁸², siendo el resultado de este grupo en términos de años de vida ganados negativo, con una pérdida de supervivencia atribuible al TP de $1,71\pm 2,13$ años.

Nuevamente, este modelo de riesgo basado en las variables preoperatorias del receptor, pudo ser validado a nivel interno en nuestra serie a pesar del bajo número de pacientes, si bien, como ya se comentó con anterioridad, para establecer su utilidad en la práctica clínica, debe ser validado en una serie externa a la nuestra.

Por tanto, el alto impacto que las características preoperatorias de los pacientes tienen en los resultados del TP, nos obliga a ser mucho más cuidadosos en la selección de los mismos, y probablemente, en las guías internacionales que recogen las indicaciones de estos pacientes a la hora de ser trasplantados, se deberían recoger variables más allá de las estrictamente relacionadas con la función pulmonar consecuencia de la EPOC.



CONCLUSIONES

F. CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en la presente Tesis Doctoral, permiten extraer las siguientes conclusiones:

1. El TP mejora significativamente la supervivencia de los pacientes afectos de EPOC, respecto del tratamiento médico, en los individuos con puntuación BODE mayor o igual a 7. No se ha demostrado una mejoría significativa de esta supervivencia en pacientes EPOC con puntuación BODE por debajo de 7.

2. El TP mejora significativamente la función pulmonar de los pacientes EPOC. Esta mejoría es mayor y más duradera en los pacientes con puntuación BODE igual o superior a 7, manteniéndose durante los primeros cinco años tras el TP. Los procedimientos bilaterales ofrecen mejores resultados funcionales que los procedimientos unilaterales, si bien no mejoran la supervivencia a largo plazo.

3. Las características del receptor, como el uso previo de corticoides, la presencia de BQ en el pulmón nativo y los antecedentes de consumo de alcohol y tabaco importantes, condicionan los resultados del TP, siendo factores de riesgo tanto para la MP como para la supervivencia a largo plazo. El índice BODE es una buena herramienta para la selección de los candidatos al TP, pero no condiciona el resultado del procedimiento.

4. Las características del donante, como su edad, y la presencia de émbolos grasos en la reperfusión retrógrada, condicionan significativamente la MP y la supervivencia a largo plazo.

5. No se han relacionado significativamente las variables propias del procedimiento quirúrgico con los resultados en términos de MP ni de supervivencia a largo plazo.

6. El estado del injerto pulmonar, tanto en las primeras horas (DPIP) como a largo plazo (RA y BOS), es un factor de riesgo que afecta significativamente a los resultados del procedimiento, tanto en términos de función pulmonar como de supervivencia.

7. La asociación de variables pronósticas permite construir modelos de riesgo significativos, capaces de predecir el pronóstico de los pacientes sometidos a TP. La utilización de estos modelos de riesgo en la selección del receptor, permite identificar aquellos pacientes que más se benefician del procedimiento, mejorando los resultados del mismo, y reduciendo la pérdida de supervivencia atribuible al TP.

BIBLIOGRAFÍA

G. BIBLIOGRAFÍA

1. Peña VS, Miravittles M, Gabriel R, Jiménez-Ruiz CA, Villasante C, Masa JF, et al. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest*. 2000;118(4):981-9.
2. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, Ford ES, Redd SC. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance-United States, 1971-2000. *Respir Care*. 2002;47(10):1184-99.
3. Agustí A. EPOC e inflamación sistémica. Una vía de enlace para la comorbilidad. *Arch Bronconeumol*. 2009;45(Supl 4):14-7.
4. Fabbri LM, Luppi F, Beghe B, Rabe KF. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J*. 2008;31(1):204-12.
5. Agustí AG, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2003;21(2):347-60.
6. Levine S, Kaiser L, Leferovich J, Tikunov B. Cellular adaptations in the diaphragm in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 1997;337(25):1799-806.
7. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004;350(26):2645-53.
8. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J*. 2009;33(5):1165-85.
9. World Health Organization. GOLD executive committee. Global initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Disponible en: www.goldcopd.com.

10. Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J*. 2004;23(6):932-46.
11. Kotloff RM. Does lung transplantation confer a survival benefit? *Curr Opin Organ Transplant*. 2009;14(5):499-503.
12. Maclay JD, Rabinovich RA, MacNee W. Update in chronic obstructive pulmonary disease 2008. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(7):533-41.
13. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dobbels F, Kirk R, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-eighth Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report-2011. *J Heart Lung Transplant*. 2011;30(10):1104-22.
14. Cassivi SD, Meyers BF, Battafarano RJ, Guthrie TJ, Trulock EP, Lynch JP, et al. Thirteen-year experience in lung transplantation for emphysema. *Ann Thorac Surg*. 2002;74(5):1663-9.
15. de Perrot M, Chaparro C, McRae K, Waddell TK, Hadjiliadis D, Singer LG, et al. Twenty-year experience of lung transplantation at a single center: Influence of recipient diagnosis on long-term survival. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;127(5):1493-501.
16. Groen H, van der Bij W, Koeter GH, TenVergert EM. Cost-effectiveness of lung transplantation in relation to type of end-stage pulmonary disease. *Am J Transplant*. 2004;4(7):1155-62.
17. Gunes A, Aboyoun CL, Morton JM, Plit M, Malouf MA, Glanville AR. Lung transplantation for chronic obstructive pulmonary disease at St Vincent's Hospital. *Intern Med J*. 2006;36(1):5-11.

18. Meyers BF, Patterson GA. Chronic obstructive pulmonary disease. 10: Bullectomy, lung volume reduction surgery, and transplantation for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2003;58(7):634-8.
19. Thabut G, Ravaud P, Christie JD, Castier Y, Fournier M, Mal H, et al. Determinants of the survival benefit of lung transplantation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(10):1156-63.
20. Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Edwards EB, Novick RJ. Effect of diagnosis on survival benefit of lung transplantation for end-stage lung disease. *Lancet*. 1998;351(9095):24-7.
21. Lahzami S, Aubert JD. Lung transplantation for COPD - evidence-based? *Swiss Med Wkly*. 2009;139(1-2):4-8.
22. Stavem K, Bjortuft O, Borgan O, Geiran O, Boe J. Lung transplantation in patients with chronic obstructive pulmonary disease in a national cohort is without obvious survival benefit. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25(1):75-84.
23. Peces-Barba Romero G, Barberá JA, Agustí A, Casanova C, Casas A, Izquierdo J, et al. Guía clínica SEPAR-ALAT de diagnóstico y tratamiento de la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2008;44(5):271-81.
24. World Health Organization. Chronic respiratory diseases. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Disponible en: www.who.int/respiratory/copd/en.
25. Miravittles M, Soriano JB, García-Río F, Muñoz L, Durán-Tauleria E, Sánchez G, et al. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax*. 2009;64(10):863-8.
26. Menezes AM, Pérez-Padilla R, Jardim JR, Muino A, López MV, Valdivia G, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet*. 2005;366(9500):1875-81.

27. Chapman KR, Mannino DM, Soriano JB, Vermeire PA, Buist AS, Thun MJ, et al. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2006;27(1):188-207.
28. López AD, Shibuya K, Rao C, Mathers CD, Hansell AL, Held LS, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J.* 2006;27(2):397-412.
29. Buist AS, Vollmer WM, Sullivan SD, Weiss KB, Lee TA, Menezes AM, et al. The Burden of Obstructive Lung Disease Initiative (BOLD): rationale and design. *COPD.* 2005;2(2):277-83.
30. Instituto Nacional de Estadística. Disponible en: www.inebase.es.
31. European Respiratory Society, European Lung White Book. Huddersfield: European Respiratory Society Journal, Ltd; 2003.
32. National Heart, Lung and Blood Institute. Morbidity and mortality chartbook on cardiovascular, lung and blood diseases. Bethesda, Maryland: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health. Disponible en: www.nhlbi.nih.gov/resources/docs/cht-book.htm.
33. Spurzem JR, Rennard SI. Pathogenesis of COPD. *Semin Respir Crit Care Med.* 2005;26(2):142-53.
34. Yoshida T, Tuder RM. Pathobiology of cigarette smoke-induced chronic obstructive pulmonary disease. *Physiol Rev.* 2007;87(3):1047-82.
35. Xu X, Weiss ST, Rijcken B, Schouten JP. Smoking, changes in smoking habits, and rate of decline in FEV1: new insight into gender differences. *Eur Respir J.* 1994;7(6):1056-61.

36. Retamales I, Elliott WM, Meshi B, Coxson HO, Pare PD, Sciruba FC, et al. Amplification of inflammation in emphysema and its association with latent adenoviral infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(3):469-73.
37. Shaheen SO, Barker DJ, Shiell AW, Crocker FJ, Wield GA, Holgate ST. The relationship between pneumonia in early childhood and impaired lung function in late adult life. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(3 Pt 1):616-9.
38. Barker DJ, Godfrey KM, Fall C, Osmond C, Winter PD, Shaheen SO. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *BMJ*. 1991;303(6804):671-5.
39. Todisco T, de Benedictis FM, Iannacci L, Baglioni S, Eslami A, Todisco E, et al. Mild prematurity and respiratory functions. *Eur J Pediatr*. 1993;152(1):55-8.
40. Stein CE, Kumaran K, Fall CH, Shaheen SO, Osmond C, Barker DJ. Relation of fetal growth to adult lung function in south India. *Thorax*. 1997;52(10):895-9.
41. MacNee W. Pulmonary and systemic oxidant/antioxidant imbalance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2(1):50-60.
42. Wu L, Chau J, Young RP, Pokorny V, Mills GD, Hopkins R, et al. Transforming growth factor-beta1 genotype and susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2004;59(2):126-9.
43. Smith CA, Harrison DJ. Association between polymorphism in gene for microsomal epoxide hydrolase and susceptibility to emphysema. *Lancet*. 1997;350(9078):630-3.
44. Huang SL, Su CH, Chang SC. Tumor necrosis factor-alpha gene polymorphism in chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156(5):1436-9.

45. Vidal R, Blanco I, Casas F, Jardí R, Miravittles M. y Comité del Registro Nacional de Pacientes con Déficit de de Alfa-1-Antitripsina. Diagnóstico y tratamiento del déficit de alfa-1-antitripsina. Arch Bronconeumol. 2006;42(12):645-59.
46. Kohnlein T, Welte T. Alpha-1 antitrypsin deficiency: pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, and treatment. Am J Med. 2008;121(1):3-9.
47. Ranes J, Stoller JK. A review of alpha-1 antitrypsin deficiency. Semin Respir Crit Care Med. 2005;26(2):154-66.
48. Needham M, Stockley RA. Alpha 1-antitrypsin deficiency. 3: Clinical manifestations and natural history. Thorax. 2004;59(5):441-5.
49. Abboud RT, Vimalanathan S. Pathogenesis of COPD. Part I. The role of protease-antiprotease imbalance in emphysema. Int J Tuberc Lung Dis. 2008;12(4):361-7.
50. Blanco I, de Serres FJ, Fernández-Bustillo E, Lara B, Miravittles M. Estimated numbers and prevalence of PI*S and PI*Z alleles of alpha1-antitrypsin deficiency in European countries. Eur Respir J. 2006;27(1):77-84.
51. Prescott E, Lange P, Vestbo J. Socioeconomic status, lung function and admission to hospital for COPD: results from the Copenhagen City Heart Study. Eur Respir J. 1999;13(5):1109-14.
52. Tao X, Hong CJ, Yu S, Chen B, Zhu H, Yang M. Priority among air pollution factors for preventing chronic obstructive pulmonary disease in Shanghai. Sci Total Environ. 1992;127(1-2):57-67.
53. US Centers for Disease Control and Prevention. Criteria for a recommended standard: occupational exposure to respirable coal mine dust. Cincinnati: National Institute of Occupational Safety and Health; 1995.

54. Wagner PD. Possible mechanisms underlying the development of cachexia in COPD. *Eur Respir J.* 2008;31(3):492-501.
55. Coxson HO, Chan IH, Mayo JR, Hlynsky J, Nakano Y, Birmingham CL. Early emphysema in patients with anorexia nervosa. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(7):748-52.
56. MacNee W, Tuder RM. New paradigms in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease I. *Proc Am Thorac Soc.* 2009;6(6):527-31.
57. MacNee W. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med.* 2007;28(3):479-513.
58. Cosio MG, Saetta M, Agustí A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2009;360(23):2445-54.
59. Agustí A. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease: what we know and what we don't know (but should). *Proc Am Thorac Soc.* 2007;4(7):522-5.
60. Agustí A. Systemic effects of COPD: just the tip of the Iceberg. *COPD.* 2008;5(4):205-6.
61. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax.* 2004;59(7):574-80.
62. MacCallum PK. Markers of hemostasis and systemic inflammation in heart disease and atherosclerosis in smokers. *Proc Am Thorac Soc.* 2005;2(1):34-43.
63. de Torres JP, Córdoba-Lanús E, López-Aguilar C, Muros de Fuentes M, Montejo de Garcini A, Aguirre-Jaime A, et al. C-reactive protein levels and clinically important predictive outcomes in stable COPD patients. *Eur Respir J.* 2006;27(5):902-7.

64. de Torres JP, Pinto-Plata V, Casanova C, Mullerova H, Córdoba-Lanús E, Muros de Fuentes M, et al. C-reactive protein levels and survival in patients with moderate to very severe COPD. *Chest*. 2008;133(6):1336-43.
65. Joppa P, Petrasova D, Stancak B, Tkacova R. Systemic inflammation in patients with COPD and pulmonary hypertension. *Chest*. 2006;130(2):326-33.
66. Keatings VM, Collins PD, Scott DM, Barnes PJ. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153(2):530-4.
67. Aaron SD, Angel JB, Lunau M, Wright K, Fex C, Le Saux N, et al. Granulocyte inflammatory markers and airway infection during acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(2):349-55.
68. Villar Álvarez F, Peces-Barba Romero G. Marcadores pronósticos en la EPOC. Papel de la comorbilidad. *Arch Bronconeumol*. 2009;45(Supl 4):2-7.
69. Sevenoaks MJ, Stockley RA. Chronic Obstructive Pulmonary Disease, inflammation and co-morbidity--a common inflammatory phenotype? *Respir Res*. 2006;7(1):70.
70. Fabbri LM, Rabe KF. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? *Lancet*. 2007;370(9589):797-9.
71. Donaldson GC, Seemungal TA, Patel IS, Bhowmik A, Wilkinson TM, Hurst JR, et al. Airway and systemic inflammation and decline in lung function in patients with COPD. *Chest*. 2005;128(4):1995-2004.
72. Wouters EF, Groenewegen KH, Dentener MA, Vernooy JH. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: the role of exacerbations. *Proc Am Thorac Soc*. 2007;4(8):626-34.

73. MacNee W. Oxidative stress and chronic pulmonary disease. *Eur Respir Monograph*. 2006;38(7):100-29.
74. van der Vaart H, Postma DS, Timens W, Hylkema MN, Willemse BW, Boezen HM, et al. Acute effects of cigarette smoking on inflammation in healthy intermittent smokers. *Respir Res*. 2005;6(1):22.
75. Wood AM, Stockley RA. The genetics of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*. 2006;7(1):130.
76. Rahman I, van Schadewijk AA, Crowther AJ, Hiemstra PS, Stolk J, MacNee W, et al. 4-Hydroxy-2-nonenal, a specific lipid peroxidation product, is elevated in lungs of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(4):490-5.
77. Schaur RJ, Dussing G, Kink E, Schauenstein E, Posch W, Kukovetz E, et al. The lipid peroxidation product 4-hydroxynonenal is formed by--and is able to attract--rat neutrophils in vivo. *Free Radic Res*. 1994;20(6):365-73.
78. Liu W, Akhand AA, Kato M, Yokoyama I, Miyata T, Kurokawa K, et al. 4-hydroxynonenal triggers an epidermal growth factor receptor-linked signal pathway for growth inhibition. *J Cell Sci*. 1999;112 (Pt 14):2409-17.
79. Liu W, Kato M, Akhand AA, Hayakawa A, Suzuki H, Miyata T, et al. 4-hydroxynonenal induces a cellular redox status-related activation of the caspase cascade for apoptotic cell death. *J Cell Sci*. 2000;113 (Pt 4):635-41.
80. Parola M, Bellomo G, Robino G, Barrera G, Dianzani MU. 4-Hydroxynonenal as a biological signal: molecular basis and pathophysiological implications. *Antioxid Redox Signal*. 1999;1(3):255-84.

81. Deslee G, Woods JC, Moore C, Conradi SH, Gierada DS, Atkinson JJ, et al. Oxidative damage to nucleic acids in severe emphysema. *Chest*. 2009;135(4):965-74.
82. Cavarra E, Lucattelli M, Gambelli F, Bartalesi B, Fineschi S, Szarka A, et al. Human SLPI inactivation after cigarette smoke exposure in a new in vivo model of pulmonary oxidative stress. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2001;281(2):L412-7.
83. Shapiro SD. Proteolysis in the lung. *Eur Respir J Suppl*. 2003;44:30s-2s.
84. Shapiro SD. Proteinases in chronic obstructive pulmonary disease. *Biochem Soc Trans*. 2002;30(2):98-102.
85. Rahman I, Adcock IM. Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in COPD. *Eur Respir J*. 2006;28(1):219-42.
86. Cosio BG, Tsaprouni L, Ito K, Jazrawi E, Adcock IM, Barnes PJ. Theophylline restores histone deacetylase activity and steroid responses in COPD macrophages. *J Exp Med*. 2004;200(5):689-95.
87. Marwick JA, Kirkham PA, Stevenson CS, Danahay H, Giddings J, Butler K, et al. Cigarette smoke alters chromatin remodeling and induces proinflammatory genes in rat lungs. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2004;31(6):633-42.
88. Majo J, Ghezzi H, Cosio MG. Lymphocyte population and apoptosis in the lungs of smokers and their relation to emphysema. *Eur Respir J*. 2001;17(5):946-53.
89. Yokohori N, Aoshiba K, Nagai A. Increased levels of cell death and proliferation in alveolar wall cells in patients with pulmonary emphysema. *Chest*. 2004;125(2):626-32.
90. Tudor RM. Aging and cigarette smoke: fueling the fire. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(5):490-1.

91. Hautamaki RD, Kobayashi DK, Senior RM, Shapiro SD. Requirement for macrophage elastase for cigarette smoke-induced emphysema in mice. *Science*. 1997;277(5334):2002-4.
92. Kohri K, Ueki IF, Nadel JA. Neutrophil elastase induces mucin production by ligand-dependent epidermal growth factor receptor activation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2002;283(3):L531-40.
93. Skold CM, Liu X, Umino T, Zhu Y, Ohkuni Y, Romberger DJ, et al. Human neutrophil elastase augments fibroblast-mediated contraction of released collagen gels. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(4 Pt 1):1138-46.
94. Kasahara Y, Tuder RM, Cool CD, Lynch DA, Flores SC, Voelkel NF. Endothelial cell death and decreased expression of vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor 2 in emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(3 Pt 1):737-44.
95. Tang K, Rossiter HB, Wagner PD, Breen EC. Lung-targeted VEGF inactivation leads to an emphysema phenotype in mice. *J Appl Physiol*. 2004;97(4):1559-66.
96. Aoshiba K, Yokohori N, Nagai A. Alveolar wall apoptosis causes lung destruction and emphysematous changes. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2003;28(5):555-62.
97. Tuder RM, Yoshida T, Arap W, Pasqualini R, Petrache I. State of the art. Cellular and molecular mechanisms of alveolar destruction in emphysema: an evolutionary perspective. *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3(6):503-10.
98. MacNee W. Accelerated lung aging: a novel pathogenic mechanism of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Biochem Soc Trans*. 2009;37(Pt 4):819-23.
99. Von Zglinicki T, Burkle A, Kirkwood TB. Stress, DNA damage and ageing- an interactive approach. *Exp Gerontol*. 2001;36(7):1049-62.

BIBLIOGRAFÍA

100. Lou Z, Chen J. Cellular senescence and DNA repair. *Exp Cell Res.* 2006;312(14):2641-6.
101. Fraga MF, Agrelo R, Esteller M. Cross-talk between aging and cancer: the epigenetic language. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1100(1):60-74.
102. Friguet B. Oxidized protein degradation and repair in ageing and oxidative stress. *FEBS Lett.* 2006;580(12):2910-6.
103. Boukamp P. Ageing mechanisms: the role of telomere loss. *Clin Exp Dermatol.* 2001;26(7):562-5.
104. Tsuji T, Aoshiba K, Nagai A. Cigarette smoke induces senescence in alveolar epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2004;31(6):643-9.
105. Nyunoya T, Monick MM, Klingelutz A, Yarovinsky TO, Cagley JR, Hunninghake GW. Cigarette smoke induces cellular senescence. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2006;35(6):681-8.
106. Nyunoya T, Monick MM, Klingelutz AL, Glaser H, Cagley JR, Brown CO, et al. Cigarette smoke induces cellular senescence via Werner's syndrome protein down-regulation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179(4):279-87.
107. Saretzki G, Von Zglinicki T. Replicative aging, telomeres, and oxidative stress. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;959(1):24-9.
108. Tsuji T, Aoshiba K, Nagai A. Alveolar cell senescence in patients with pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(8):886-93.
109. Ito K, Barnes PJ. COPD as a disease of accelerated lung aging. *Chest.* 2009;135(1):173-80.
110. Aikawa T, Shimura S, Sasaki H, Takishima T, Yaegashi H, Takahashi T. Morphometric analysis of intraluminal mucus in airways in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1989;140(2):477-82.

111. Glynn AA, Michaels L. Bronchial biopsy in chronic bronchitis and asthma. *Thorax*. 1960;15(2):142-53.
112. Jeffery PK. Comparative morphology of the airways in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150(5 Pt 2):S6-13.
113. Reid L. Measurement of the bronchial mucous gland layer: a diagnostic yardstick in chronic bronchitis. *Thorax*. 1960;15(2):132-41.
114. Saetta M, Shiner RJ, Angus GE, Kim WD, Wang NS, King M, et al. Destructive index: a measurement of lung parenchymal destruction in smokers. *Am Rev Respir Dis*. 1985;131(5):764-9.
115. Saetta M, Di Stefano A, Turato G, Facchini FM, Corbino L, Mapp CE, et al. CD8+ T-lymphocytes in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(3 Pt 1):822-6.
116. Saetta M, Turato G, Facchini FM, Corbino L, Lucchini RE, Casoni G, et al. Inflammatory cells in the bronchial glands of smokers with chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156(5):1633-9.
117. Pesci A, Rossi GA, Bertorelli G, Aufiero A, Zanon P, Olivieri D. Mast cells in the airway lumen and bronchial mucosa of patients with chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(5):1311-6.
118. Committee on diagnostic standards for nontuberculous respiratory diseases. Chronic bronchitis, asthma and pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis*. 1962;85(1):762-8.
119. Bergin C, Muller N, Nichols DM, Lillington G, Hogg JC, Mullen B, et al. The diagnosis of emphysema. A computed tomographic-pathologic correlation. *Am Rev Respir Dis*. 1986;133(4):541-6.

120. Cosio MG, Majo J. Overview of the pathology of emphysema in humans. *Chest Surg Clin N Am.* 1995;5(4):603-21.
121. Linhartova A, Anderson AE, Jr., Foraker AG. Site predilection of airway inflammation by emphysema type. *Arch Pathol Lab Med.* 1984;108(8):662-5.
122. Kumar V, Abbas A, Fausto N, Mitchell R. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Robbins Patología Humana.* Barcelona: Elsevier; 2009. p. 683-93.
123. Edge J, Simon G, Reid L. Peri-acinar (paraseptal) emphysema: its clinical, radiological, and physiological features. *Br J Dis Chest.* 1966;60(1):10-8.
124. Thurlbeck W. Chronic airflow obstruction. In: Thurlbeck WM, Churg A, editors. *Pathology of the lung.* New York: Thieme Medical Publishers; 1995. p. 739-825.
125. Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet.* 2004;364(9435):709-21.
126. O'Donnell DE, Revill SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(5):770-7.
127. Burgel PR, Nadel JA. Roles of epidermal growth factor receptor activation in epithelial cell repair and mucin production in airway epithelium. *Thorax.* 2004;59(11):992-6.
128. O'Brien C, Guest PJ, Hill SL, Stockley RA. Physiological and radiological characterisation of patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Thorax.* 2000;55(8):635-42.
129. Patel IS, Vlahos I, Wilkinson TM, Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Wilks M, et al. Bronchiectasis, exacerbation indices, and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(4):400-7.

130. Donat Y, Martínez-García MA, Soler-Cataluña JJ, Perpiñá-Tordera M, Román-Sánchez P. Prevalencia de bronquiectasias y su impacto clínico-funcional en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica moderado-grave. *Arch Bronconeumol*. 2008;44(Esp Congr):60-1.
131. Stockley RA. Neutrophils and the pathogenesis of COPD. *Chest*. 2002;121(5 Suppl):151S-5S.
132. Fuschillo S, De Felice A, Balzano G. Mucosal inflammation in idiopathic bronchiectasis: cellular and molecular mechanisms. *Eur Respir J*. 2008;31(2):396-406.
133. Murphy TF. *Pseudomonas aeruginosa* in adults with chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2009;15(2):138-42.
134. Rosell A, Monso E, Soler N, Torres F, Angrill J, Riise G, et al. Microbiologic determinants of exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med*. 2005;165(8):891-7.
135. García-Vidal C, Almagro P, Romaní V, Rodríguez-Carballeira M, Cuchi E, Canales L, et al. *Pseudomonas aeruginosa* in patients hospitalised for COPD exacerbation: a prospective study. *Eur Respir J*. 2009;34(5):1072-8.
136. Miravittles M, Espinosa C, Fernández-Laso E, Martos JA, Maldonado JA, Gallego M. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. Study Group of Bacterial Infection in COPD. *Chest*. 1999;116(1):40-6.
137. Eller J, Ede A, Schaberg T, Niederman MS, Mauch H, Lode H. Infective exacerbations of chronic bronchitis: relation between bacteriologic etiology and lung function. *Chest*. 1998;113(6):1542-8.

138. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Huchon G, Ieven M, Ortqvist A, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J*. 2005;26(6):1138-80.
139. Martínez-García MA, Soler-Cataluña JJ. EPOC y bronquiectasias. *Arch Bronconeumol*. 2010;46(supl 3):11-7.
140. Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(12 Suppl S):5S-12S.
141. Thabut G, Dauriat G, Stern JB, Logeart D, Levy A, Marrash-Chahla R, et al. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest*. 2005;127(5):1531-6.
142. Fisher MR, Criner GJ, Fishman AP, Hassoun PM, Minai OA, Scharf SM, et al. Estimating pulmonary artery pressures by echocardiography in patients with emphysema. *Eur Respir J*. 2007;30(5):914-21.
143. Nieto Barbero M. EPOC e hipertensión pulmonar. *Arch Bronconeumol*. 2009;45 (Supl 4):24-30.
144. Weitzenblum E, Hirth C, Ducolone A, Mirhom R, Rasaholinjanahary J, Ehrhart M. Prognostic value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1981;36(10):752-8.
145. Scharf SM, Iqbal M, Keller C, Criner G, Lee S, Fessler HE. Hemodynamic characterization of patients with severe emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(3):314-22.
146. Barberá JA, Riverola A, Roca J, Ramírez J, Wagner PD, Ros D, et al. Pulmonary vascular abnormalities and ventilation-perfusion relationships in mild

- chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149(2 Pt 1):423-9.
147. Soler Cataluña JJ, Martínez García MA. Comorbilidad cardiovascular en la EPOC. *Arch Bronconeumol.* 2009;45(Supl 4):18-23.
148. Casanova Macario C, de Torres Tajés J, Martín Palmero M. EPOC y malnutrición. *Arch Bronconeumol.* 2009;45(Supl 4):31-5.
149. Gea J, Martínez-Llorens J, Ausín P. Disfunción muscular esquelética en la EPOC. *Arch Bronconeumol.* 2009;45(Supl 4):36-41.
150. Chillón Martín M, De Miguel Díez J, Ferreira Moreno A, Sánchez Muñoz G. EPOC y alteraciones endocrinometabólicas. *Arch Bronconeumol.* 2009;45(Supl 4):42-6.
151. De Miguel Díez J, Chillón Martín M, Méndez Bailón M, Álvarez-Sala J. Impacto de la anemia en la EPOC. *Arch Bronconeumol.* 2009;45(Supl 4):47-50.
152. Calle Rubio M, Rodríguez Hermosa J, Gómez Nebreda M. Ansiedad y EPOC. *Arch Bronconeumol.* 2009;45(Supl 4):51-3.
153. Wedzicha JA. Exacerbations: etiology and pathophysiologic mechanisms. *Chest.* 2002;121(5 Suppl):136S-41S.
154. Drost EM, Skwarski KM, Sauleda J, Soler N, Roca J, Agustí A, et al. Oxidative stress and airway inflammation in severe exacerbations of COPD. *Thorax.* 2005;60(4):293-300.
155. Parker CM, Voduc N, Aaron SD, Webb KA, O'Donnell DE. Physiological changes during symptom recovery from moderate exacerbations of COPD. *Eur Respir J.* 2005;26(3):420-8.
156. Fregonese L, Stolk J. Hereditary alpha-1-antitrypsin deficiency and its clinical consequences. *Orphanet J Rare Dis.* 2008;3(1):16.

157. Johannessen A, Lehmann S, Omenaas ER, Eide GE, Bakke PS, Gulsvik A. Post-bronchodilator spirometry reference values in adults and implications for disease management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(12):1316-25.
158. Marin JM, Carrizo SJ, Gascon M, Sanchez A, Gallego B, Celli BR. Inspiratory capacity, dynamic hyperinflation, breathlessness, and exercise performance during the 6-minute-walk test in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(6):1395-9.
159. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 1999;54(7):581-6.
160. SEPAR-ALAT. Guía de práctica clínica de diagnóstico y tratamiento de la EPOC. Disponible en:
www.separ.es/doc/publicaciones/normativa/guia_epoc_2009_separ.pdf.
161. Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, Schouten JP, Postma DS, Pride NB, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med.* 1999;340(25):1948-53.
162. Vestbo J, Sorensen T, Lange P, Brix A, Torre P, Viskum K. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet.* 1999;353(9167):1819-23.
163. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in

patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ*. 2000;320(7245):1297-303.

164. COMBIVENT Inhalation Aerosol Study Group. In chronic obstructive pulmonary disease, a combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone. An 85-day multicenter trial. *Chest*. 105(5):1411-9.

165. O'Donnell DE, Fluge T, Gerken F, Hamilton A, Webb K, Aguilaniu B, et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J*. 2004;23(6):832-40.

166. van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, Smeets JJ, Verhaert J, Disse B, et al. Comparison of tiotropium once daily, formoterol twice daily and both combined once daily in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2005;26(2):214-22.

167. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, Jones P, Pride N, Gulsvik A, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361(9356):449-56.

168. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2007;356(8):775-89.

169. Zheng JP, Kang J, Huang SG, Chen P, Yao WZ, Yang L, et al. Effect of carbocisteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2008;371(9629):2013-8.

170. Hughes JA, MacArthur AM, Hutchison DC, Hugh-Jones P. Long term changes in lung function after surgical treatment of bullous emphysema in smokers and ex-smokers. *Thorax*. 1984;39(2):140-2.

BIBLIOGRAFÍA

171. Naunheim KS, Wood DE, Mohsenifar Z, Sternberg AL, Criner GJ, DeCamp MM, et al. Long-term follow-up of patients receiving lung-volume-reduction surgery versus medical therapy for severe emphysema by the National Emphysema Treatment Trial Research Group. *Ann Thorac Surg.* 2006;82(2):431-43.
172. Trulock EP. Lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155(3):789-818.
173. Theodore J, Lewiston N. Lung transplantation comes of age. *N Engl J Med.* 1990;322(11):772-4.
174. Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Fiol B, Boucek MM, Novick RJ. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: fifteenth official report--1998. *J Heart Lung Transplant.* 1998;17(7):656-68.
175. Anthonisen NR, Wright EC, Hodgkin JE. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1986;133(1):14-20.
176. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Ann Intern Med.* 1980;93(3):391-8.
177. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet.* 1981;1(8222):681-6.
178. Cooper R, Ghali J, Simmons BE, Castaner A. Elevated pulmonary artery pressure. An independent predictor of mortality. *Chest.* 1991;99(1):112-20.
179. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med.* 2005;142(4):233-9.

180. Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, Taylor J, Celli BR. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *Eur Respir J*. 2004;23(1):28-33.
181. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity and health status. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(4):544-9.
182. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004;350(10):1005-12.
183. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan JJ, et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update--a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25(7):745-55.
184. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60(11):925-31.
185. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, Payvandi N, Hansell AL. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest*. 2005;128(4):2099-107.
186. Almagro P. Factores pronósticos en la EPOC. El papel de la comorbilidad. *Rev Clin Esp*. 2007;207(Supl1):8-13.
187. Johnston AK, Mannino DM, Hagan GW, Davis KJ, Kiri VA. Relationship between lung function impairment and incidence or recurrence of cardiovascular events in a middle-aged cohort. *Thorax*. 2008;63(7):599-605.

188. Engstrom G, Hedblad B, Janzon L, Valind S. Respiratory decline in smokers and ex-smokers--an independent risk factor for cardiovascular disease and death. *J Cardiovasc Risk*. 2000;7(4):267-72.
189. Sin DD, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation*. 2003;107(11):1514-9.
190. Bonomini F, Tengattini S, Fabiano A, Bianchi R, Rezzani R. Atherosclerosis and oxidative stress. *Histol Histopathol*. 2008;23(3):381-90.
191. Villar Álvarez F, De Miguel Díez J, Álvarez-Sala J. EPOC y acontecimientos cardiovasculares. *Arch Bronconeumol*. 2008;44(3):152-9.
192. Sabit R, Bolton CE, Edwards PH, Pettit RJ, Evans WD, McEniery CM, et al. Arterial stiffness and osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(12):1259-65.
193. Mills NL, Miller JJ, Anand A, Robinson SD, Frazer GA, Anderson D, et al. Increased arterial stiffness in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a mechanism for increased cardiovascular risk. *Thorax*. 2008;63(4):306-11.
194. Jagoe R, Encelen M. Muscle wasting and changes in muscle protein metabolism in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2003;22(Suppl 46):s52-s63.
195. Gea J, Barreiro E. Actualización en los mecanismos de disfunción muscular en la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2008;44(6):328-37.
196. Arnalich Jiménez B, Cano Pumarega I, Mola Ausiró A, Izquierdo Alonso J. Novedades en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol*. 2009;45(Supl 3):9-13.

197. Wouters EF, Creutzberg EC, Schols AM. Systemic effects in COPD. *Chest*. 2002;121(5 Suppl):127S-30S.
198. Jorgensen NR, Schwarz P, Holme I, Henriksen BM, Petersen LJ, Backer V. The prevalence of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a cross sectional study. *Respir Med*. 2007;101(1):177-85.
199. Soriano Ortiz J, Almagro P, Sauleda Roig J. Causas de mortalidad en la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2009;45(Supl 4):8-13.
200. Ministerio de Sanidad y política social. Organización Nacional de Trasplantes. Trasplante Pulmonar. España 2010. Disponible en: www.ont.es.
201. Morales P, Román A. Evaluación clínica y procedimientos de revisión del paciente candidato a trasplante pulmonar. Barcelona: Respira-Fundación Española del Pulmón-SEPAR; 2008.
202. Orens J, Boehler A, De Perrot M, Estenne M, Glanville AR, Keshavjee S, et al. A review of lung transplant donor acceptability criteria. *J Heart Lung Transplant*. 2003;22(11):1183-200.
203. Organización Nacional de Trasplantes. Protocolo de manejo del donante torácico; estrategias para mejorar el aprovechamiento de órganos. Disponible en: www.ont.es.
204. Lawrence EC. Lung transplantation for COPD: one lung, two lungs, or none? *Lancet*. 2008;371(9614):702-3.
205. Marulli G, Rea F. Lung transplantation for emphysema. *Transplant Proc*. 2008;40(6):2006-9.
206. De Meester J, Smits JM, Persijn GG, Haverich A. Listing for lung transplantation: life expectancy and transplant effect, stratified by type of end-stage

- lung disease, the Eurotransplant experience. *J Heart Lung Transplant.* 2001;20(5):518-24.
207. Charman SC, Sharples LD, McNeil KD, Wallwork J. Assessment of survival benefit after lung transplantation by patient diagnosis. *J Heart Lung Transplant.* 2002;21(2):226-32.
208. Algar FJ, Álvarez A, Lama R, Santos F, Baamonde C, Cerezo F, et al. Long-term results of lung transplantation for emphysema. *Transplant Proc.* 2005;37(3):1530-3.
209. Meyer DM, Bennett LE, Novick RJ, Hosenpud JD. Single vs bilateral, sequential lung transplantation for end-stage emphysema: influence of recipient age on survival and secondary end-points. *J Heart Lung Transplant.* 2001;20(9):935-41.
210. Burton CM, Milman N, Carlsen J, Arendrup H, Eliassen K, Andersen CB, et al. The Copenhagen National Lung Transplant Group: survival after single lung, double lung, and heart-lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24(11):1834-43.
211. Ferrer J, Rodríguez E, Román A, Bravo C, Roldán J, Hermosilla E, et al. Factors related to postoperative mortality in lung transplantation for emphysema. *Transplant Proc.* 2007;39(10):3317-22.
212. Cano JR, Algar FJ, Cerezo F, Moreno P, Espinosa D, Álvarez A, et al. Results of lung transplantation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Transplant Proc.* 2008;40(9):3073-5.
213. Miñambres E, Zurbano F, Naranjo S, Llorca J, Cifrián JM, González-Castro A. Trasplante de pulmón en casos de enfisema: análisis de la mortalidad. *Arch Bronconeumol.* 2009;45(7):335-40.

214. Delgado M, Borro JM, De La Torre MM, Fernández R, González D, Paradela M, et al. Lung transplantation as the first choice in emphysema. *Transplant Proc.* 2009;41(6):2207-9.
215. Geertsma A, Ten Vergert EM, Bonsel GJ, de Boer WJ, van der Bij W. Does lung transplantation prolong life? A comparison of survival with and without transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 1998;17(5):511-6.
216. Titman A, Rogers CA, Bonser RS, Banner NR, Sharples LD. Disease-specific survival benefit of lung transplantation in adults: a national cohort study. *Am J Transplant.* 2009;9(7):1640-9.
217. Martinez FJ, Foster G, Curtis JL, Criner G, Weinmann G, Fishman A, et al. Predictors of mortality in patients with emphysema and severe airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(12):1326-34.
218. Lahzami S, Bridevaux PO, Soccac PM, Wellinger J, Robert JH, Ris HB, et al. Survival impact of lung transplantation for COPD. *Eur Respir J.* 2010;36(1):74-80.
219. Cobos Ceballos M, Navas Bueno B, Vaquero Barrios J, Santos Luna F. Índice BODE en pacientes trasplantados de pulmón por EPOC. *Neumosur.* 2008;20(4):199-203.
220. Russo M, Davies R, Hong K, Iribame A, Kawut S, Bacchetta M, et al. Who is the high-risk recipient? Predicting mortality after lung transplantation using pretransplant risk factors. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;18(5):1234-8.
221. Trulock EP. Lung and heart-lung transplantation: overview of results. *Semin Respir Crit Care Med.* 2001;22(5):479-88.
222. Kanasky WF, Anton SD, Rodrige JR, Perri MG, Szwed T, Baz MA. Impact of body weight on long-term survival after lung transplantation. *Chest.* 2002;121(2):401-6.

223. Algar FJ, Álvarez A, Lama R, Santos F, Aranda JL, Baamonde C, et al. Lung transplantation in patients under mechanical ventilation. *Transplant Proc.* 2003;35(2):737-8.
224. Novick RJ, Bennett LE, Meyer DM, Hosenpud JD. Influence of graft ischemic time and donor age on survival after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 1999;18(5):425-31.
225. Sundaresan RS, Shiraishi Y, Trulock EP, Manley J, Lynch J, Cooper JD, et al. Single or bilateral lung transplantation for emphysema? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;112(6):1485-94.
226. Hadjiliadis D, Chaparro C, Gutierrez C, Steele M, Singer L, Davis R, et al. Impact of lung transplant operation on bronchiolitis obliterans syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Transplant.* 2006;6(1):183-9.
227. Snell G, Rabinov M, Griffiths A, Williams T, Ugoni A, Salamonsson R, et al. Pulmonary allograft ischemic time: an important predictor of survival after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 1996;15(2):160-8.
228. Thabut G, Mal H, Cerrina J, Dartevelle P, Dromer C, Velly JF, et al. Graft ischemic time and outcome of lung transplantation *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(7):786-91.
229. Kanis J, Melton L. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 1994;9(8):1137-41.
230. Sanchis-Aldás JP, Casan-Clará P. Normativa para la práctica de la espirometría forzada. Disponible en: www.separ.es/publicaciones/normativas.html.
231. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Volumes pulmonaires et debits ventilatoires forces. Groupe de travail sur la standardisation des epreuves fonctionnelles respiratoires. *Communaute Europeenne*

- du Charbon et de l'Acier. Position officielle de l'European Respiratory Society. *Rev Mal Respir.* 1994;11 (Suppl 3):5-40.
232. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(1):111-7.
233. Enright PL. The six-minute walk test. *Respir Care.* 2003;48(8):783-5.
234. Neder JA, Nery LE, Castelo A, Andreoni S, Lerario MC, Sachs A, et al. Prediction of metabolic and cardiopulmonary responses to maximum cycle ergometry: a randomised study. *Eur Respir J.* 1999;14(6):1304-13.
235. Grupo de Trabajo de la SEPAR. Pruebas de ejercicio cardipulmonar. *Arch Bronconeumol* 2001;37(7):247-68.
236. Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158(5 Pt 1):1384-7.
237. Badesch DB, Champion HC, Sanchez MA, Hoeper MM, Loyd JE, Manes A, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(1 Suppl):S55-66.
238. Jamieson SW, Stinson EB, Oyer PE, Baldwin JC, Shumway NE. Operative technique for heart-lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1984;87(6):930-5.
239. Thabut G, Vinatier I, Brugiere O, Leseche G, Loirat P, Bisson A, et al. Influence of preservation solution on early graft failure in clinical lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(7):1204-8.
240. Baron O, Fabre S, Haloun A, Treilhaud M, al Habasch O, Dubeau D, et al. Retrospective clinical comparison of Celsior solution to modified blood Wallwork solution in lung transplantation for cystic fibrosis. *Prog Transplant.* 2002;12(3):176-80.

241. Oto T, Rabinov M, Griffiths AP, Whitford H, Levvey BJ, Esmore DS, et al. Unexpected donor pulmonary embolism affects early outcomes after lung transplantation: a major mechanism of primary graft failure? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;130(5):1446.
242. Padilla J, Jordá C, Peñalver JC, Cerón J, Escrivá J, Vera-Sempere F. Donor fat embolism and primary graft dysfunction after lung transplantation. *Ann Thorac Surg.* 2007;84(2):e4-5.
243. Patterson GA. Double lung transplantation. *Clin Chest Med.* 1990;11(2):227-33.
244. King PT. The pathophysiology of bronchiectasis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2009;4:411-9.
245. Whitwell F. A study of the pathology and pathogenesis of bronchiectasis. *Thorax.* 1952;7(3):213-39.
246. Padilla J, Calvo V, Jordá C, Escrivá J, Cerón J, Peñalver JC, et al. Fibrosis quística y trasplante pulmonar. Mortalidad perioperatoria. *Arch Bronconeumol.* 2005;41(9):489-92.
247. King RC, Oliver R, Bins A, Rodriguez F, Kanithanon R, Daniel T, et al. Reperfusion injury significantly impacts clinical outcome after pulmonary transplantation. *Ann Thorac Surg.* 2000;69(6):1681-5.
248. Christie JD, Carby M, Bag R, Corris P, Hertz M, Weill D. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction part II: definition. A consensus statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24(10):1454-9.

249. Estenne M, Maurer JR, Boehler A, Egan JJ, Frost A, Hertz M, et al. Bronchiolitis Obliterans Syndrome 2001: An update of the diagnostic criteria J Heart Lung Transplant. 2002;21(3):297-310.
250. Stewart S, Fishbein MC, Snell GI, Berry GJ, Boehler A, Burke MM, et al. Revision of the 1996 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of lung rejection. J Heart Lung Transplant. 2007;26(12):1229-42.
251. Whitworth JA. World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. J Hypertens. 2003;21(11):1983-92.
252. Foegle J, Hedelin G, Lebitasy M, Purohit A, Velten M, Quiox E. Specific features of non-small cell lung cancer in women: a retrospective study of 1738 cases diagnosed in Bas-Rhin between 1982 and 1997. J Thorac Oncol. 2007;2(6):466-74.
253. National Cholesterol Education Program. Report of the Expert Panel on Population Strategies for Blood Cholesterol Reduction: executive summary. National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health. Arch Intern Med. 1991;151(6):1071-84.
254. Kaplan EL, Meier P. Non parametric estimation from incomplete observations. J Am Stat Assoc. 1958;53(282):457-81.
255. Altman DG. Preparing to analyse data. In: H C, editor. Practical statistics for medical research. Londres;1991. p. 132-45.
256. Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. Cancer Chemother Rep. 1966;50(3):163-70.
257. Breslow N. A generalized Kruskal-Wallis test for comparing K samples subject to unequal censorship. Biometrika. 1970;57(3):579-94.

258. Tarone R, Ware J. On distribution-free tests for equality of survival distributions. *Biometrika*. 1977;64(1):156-60.
259. Peto RM, Pike P, Armitage NE, Breslow DR, Cox SV, Howard N, et al. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observations of each patient. *Br J Cancer*. 1997;35(1):1-39.
260. Cox DR. Regression model and life tables. *J R Stat Soc*. 1972;34(2):187-220.
261. Wasson JH, Sox HC, Neff RK, Goldman L. Clinical prediction rules. Applications and methodological standards. *N Engl J Med*. 1985;313(13):793-9.
262. Harrell FE, Jr., Lee KL, Matchar DB, Reichert TA. Regression models for prognostic prediction: advantages, problems, and suggested solutions. *Cancer Treat Rep*. 1985;69(10):1071-77.
263. Arcasoy SM, Kotloff RM. Lung transplantation. *N Engl J Med*. 1999;340(14):1081-91.
264. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Aurora P, Dobbels F, Kirk R, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult lung and heart-lung transplant report--2010. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29(10):1104-18.
265. Mattner F, Kola A, Fischer S, Becker T, Haverich A, Simon A, et al. Impact of bacterial and fungal donor organ contamination in lung, heart-lung, heart and liver transplantation. *Infection*. 2008;36(3):207-12.
266. Weill D, Dey GC, Hicks RA, Young KR, Jr., Zorn GL, Jr., Kirklin JK, et al. A positive donor gram stain does not predict outcome following lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2002;21(5):555-8.
267. Padilla J, Calvo V, Pastor J, Blasco E, París F. Trasplante unipulmonar y fracaso primario del injerto. *Arch Bronconeumol*. 2002;38(1):16-20.

268. Meyers BF, de la Morena M, Sweet SC, Trulock EP, Guthrie TJ, Mendeloff EN, et al. Primary graft dysfunction and other selected complications of lung transplantation: A single-center experience of 983 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;129(6):1421-9.
269. Thabut G, Vinatier I, Stern JB, Leseche G, Loirat P, Fournier M, et al. Primary graft failure following lung transplantation: predictive factors of mortality. *Chest.* 2002;121(6):1876-82.
270. Boujoukos AJ, Martich GD, Vega JD, Keenan RJ, Griffith BP. Reperfusion injury in single-lung transplant recipients with pulmonary hypertension and emphysema. *J Heart Lung Transplant.* 1997;16(4):439-48.
271. Whitson BA, Prekker ME, Herrington CS, Whelan TP, Radosevich DM, Hertz MI, et al. Primary graft dysfunction and long-term pulmonary function after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2007;26(10):1004-11.
272. van Berkel V, Guthrie TJ, Puri V, Krupnick AS, Kreisel D, Patterson GA, et al. Impact of anastomotic techniques on airway complications after lung transplant. *Ann Thorac Surg.* 2011;92(1):316-20.
273. He WX, Jiang GN, Ding JA, Gao W, Zhu YM, Zhou X, et al. Lung transplantation in a Chinese single center: 7 years of experience. *Chin Med J (Engl).* 2011;124(7):978-82.
274. Parada MT, Alba A, Sepúlveda C. Early and late infections in lung transplantation patients. *Transplant Proc.* 2010;42(1):333-5.
275. Pinney MF, Rosenberg AF, Hampp C, Schain D, Akindipe O, Baz M. Invasive fungal infections in lung transplant recipients not receiving routine systemic antifungal prophylaxis: 12-year experience at a university lung transplant center. *Pharmacotherapy.* 2011;31(6):537-45.

276. Luong ML, Morrissey O, Husain S. Assessment of infection risks prior to lung transplantation. *Curr Opin Infect Dis.* 2010;23(6):578-83.
277. Bavaria JE, Kotloff R, Palevsky H, Rosengard B, Roberts JR, Wahl PM, et al. Bilateral versus single lung transplantation for chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997;113(3):520-7.
278. Diamond J, Kotloff RM. Lung transplantation for chronic obstructive pulmonary disease: special considerations. *Semin Respir Crit Care Med.* 2010;31(2):115-22.
279. Pochettino A, Kotloff RM, Rosengard BR, Arcasoy SM, Blumenthal NP, Kaiser LR, et al. Bilateral versus single lung transplantation for chronic obstructive pulmonary disease: intermediate-term results. *Ann Thorac Surg.* 2000;70(6):1813-8.
280. Todd JL, Palmer SM. Lung transplantation in advanced COPD: is it worth it? *Semin Respir Crit Care Med.* 2010;31(3):365-72.
281. Patel N, DeCamp M, Criner GJ. Lung transplantation and lung volume reduction surgery versus transplantation in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5(4):447-53.
282. Studer SM, Levy RD, McNeil K, Orens JB. Lung transplant outcomes: a review of survival, graft function, physiology, health-related quality of life and cost-effectiveness. *Eur Respir J.* 2004;24(4):674-85.
283. Chan KM, Martinez FJ, Chang AC. Nonmedical therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2009;6(1):137-45.
284. Gomez C, Reynaud-Gaubert M. Resultats a long terme de la greffe pulmonaire. *Rev Pneumol Clin.* 2011;67(1):64-73.
285. Gammie JS, Stukus DR, Pham SM, Hattler BG, McGrath MF, McCurry KR, et al. Effect of ischemic time on survival in clinical lung transplantation. *Ann Thorac Surg.* 1999;68(6):2015-9.

286. Aeba R, Griffith BP, Kormos RL, Armitage JM, Gasior TA, Fuhrman CR, et al. Effect of cardiopulmonary bypass on early graft dysfunction in clinical lung transplantation. *Ann Thorac Surg.* 1994;57(3):715-22.
287. Christie JD, Edwards LB, Aurora P, Dobbels F, Kirk R, Rahmel AO, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fifth official adult lung and heart/lung transplantation report--2008. *J Heart Lung Transplant.* 2008;27(9):957-69.
288. Plochl W, Pezawas L, Artemiou O, Grimm M, Klepetko W, Hiesmayr M. Nutritional status, ICU duration and ICU mortality in lung transplant recipients. *Intensive Care Med.* 1996;22(11):1179-85.
289. Sekine Y, Waddell TK, Matte-Martyn A, Pierre AF, de Perrot M, Fischer S, et al. Risk quantification of early outcome after lung transplantation: donor, recipient, operative, and post-transplant parameters. *J Heart Lung Transplant.* 2004;23(1):96-104.
290. Christie JD, Edwards LB, Aurora P, Dobbels F, Kirk R, Rahmel AO, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-sixth Official Adult Lung and Heart-Lung Transplantation Report-2009. *J Heart Lung Transplant.* 2009;28(10):1031-49.
291. Ferrer J, Roldán J, Román A, Bravo C, Monforte V, Pallissa E, et al. Acute and chronic pleural complications in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2003;22(11):1217-25.
292. Fiser SM, Kron IL, Long SM, Kaza AK, Kern JA, Tribble CG. Influence of graft ischemia time on outcomes following lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2001;20(2):206-7.

293. Gómez FJ, Planas A, Ussetti P, Tejada JJ, Varela A. Factores pronósticos de morbimortalidad en el postoperatorio inmediato del trasplante pulmonar. Arch Bronconeumol. 2003;39(8):353-60.
294. de Boer WJ, Hepkema BG, Loef BG, van der Bij W, Verschuuren EA, de Vries HJ, et al. Survival benefit of cardiopulmonary bypass support in bilateral lung transplantation for emphysema patients. Transplantation. 2002;73(10):1621-7.
295. Tanash HA, Riise GC, Hansson L, Nilsson PM, Piitulainen E. Survival benefit of lung transplantation in individuals with severe alpha(1)-anti-trypsin deficiency (PiZZ) and emphysema. J Heart Lung Transplant. 2011;30(12):1342-7.
296. Marchand E. The BODE index as a tool to predict survival in COPD lung transplant candidates. Eur Respir J. 2010;36(6):1494-5.