

Factores pronósticos de morbimortalidad en el postoperatorio inmediato del trasplante pulmonar

F.J. Gómez^a, A. Planas^a, P. Ussetti^b, J.J. Tejada^a y A. Varela^c

^aServicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario Clínica Puerta de Hierro. Madrid.

^bServicio de Neumología. Hospital Universitario Clínica Puerta de Hierro. Madrid.

^cServicio de Cirugía Torácica. Hospital Universitario Clínica Puerta de Hierro. Madrid. España.

OBJETIVOS: A pesar de la experiencia acumulada, la mortalidad perioperatoria del trasplante pulmonar (TP) continúa siendo elevada. El objetivo de este estudio es revisar nuestra experiencia en el postoperatorio inmediato del TP tratando de identificar las posibles variables pre, intra y postoperatorias asociadas a riesgo de mortalidad.

PACIENTES Y MÉTODOS: Estudio retrospectivo de 68 pacientes sometidos de forma consecutiva a TP, durante un período de 56 meses. Las enfermedades que motivaron el TP fueron obstructiva (40%), intersticial (33%) y supurativa (27%). Se analizaron las variables relativas a los donantes y a los receptores (pre, intra y postoperatorias) relacionadas con la morbimortalidad. El estudio estadístico se realizó con el paquete informático SPSS, versión 10.0. Un valor de *p* inferior a 0,05 se consideró significativo. Se realizó un análisis univariante para identificar las variables asociadas con la incidencia de mortalidad en la unidad de reanimación. Las variables que presentaron significación estadística se sometieron a análisis multivariante, mediante modelo de regresión logística, para calcular la *odds ratio* (OR) y su intervalo de confianza (IC) del 95%.

RESULTADOS: Ninguna de las variables relativas al donante se relacionó con la mortalidad. Los pacientes con enfermedad supurativa presentaron menor mortalidad (el 0 frente al 30%; *p* = 0,04). El tiempo de isquemia superior a 300 min y la utilización de circulación extracorpórea presentaron OR de mortalidad de 2 y 4, respectivamente. La relación PaO₂/FiO₂ inferior a 150 en las primeras 24 h postrasplante (OR = 5) y la reintervención por hemorragia (OR = 12) fueron las variables con mayor relación con la mortalidad en el postoperatorio inmediato.

CONCLUSIONES: La mortalidad durante el postoperatorio inmediato en nuestra serie fue del 22%. Los pacientes con enfermedad supurativa presentaron una mayor supervivencia. La hemorragia que obliga a la reintervención y la disfunción temprana del injerto (definida en parte por la relación PaO₂/FiO₂ < 150 en las primeras 24 h) fueron las variables analizadas con mayor valor predictivo de mortalidad en el postoperatorio inmediato del TP.

Palabras clave: Trasplante de pulmón. Mortalidad. Postoperatorio inmediato. Variables predictivas.

Prognostic factors of morbidity and mortality in the early postoperative period following lung transplantation

OBJECTIVES: Despite years of experience with lung transplantation, the rate of perioperative mortality remains high. The objective of this study was to look at our experience in the early postoperative period following lung transplantation in an effort to identify possible pre-, intra- and postoperative risk factors associated with mortality.

PATIENTS AND METHODS: A retrospective study of 68 consecutive patients receiving lung transplants over a period of 56 months. The conditions that led to transplantation were obstructive disease (40%), interstitial disease (33%) and suppurative disease (27%). Pre-, intra- and postoperative characteristics of donors and recipients were analyzed for their relation to morbidity and mortality. Statistical studies were done using SPSS 10.0 software. A *p*-value less than .05 was considered significant. Univariate analysis identified variables associated with the incidence of mortality in the postoperative recovery unit, and the variables with statistically significant associations were entered into multivariate analysis, using a logistic regression model to calculate odds ratio (OR) and 95% confidence intervals (CI).

RESULTS: No donor variables correlated with mortality. Patients with suppurative lung disease had a lower mortality rate (0% vs 30%; *P* = 0.04). Mortality was related to ischemic time longer than 300 minutes (OR = 2) and the use of extracorporeal circulation (OR = 4). A PaO₂/FiO₂ ratio less than 150 during the first 24 hours following transplantation (OR = 5) and reoperation due to bleeding (OR = 12) were the variables showing the highest correlations with mortality during the early postoperative period.

CONCLUSIONS: The mortality rate during the early postoperative period in our series was 22%. The survival rate was better in patients with suppurative lung disease. Bleeding that required reoperation and early graft dysfunction (defined in part by a PaO₂/FiO₂ ratio less than 150 during the first 24 hours) were the variables that best predicted death in the early postoperative period following lung transplantation.

Key words: Lung transplantation. Mortality. Early postoperative period. Prognostic variables.

Introducción

El trasplante pulmonar (TP) es una opción terapéutica indicada en pacientes con enfermedad pulmonar en fase terminal que han recibido todos los tipos de tratamiento, médicos o quirúrgicos, y continúan en situación

Correspondencia: Dr. F.J. Gómez Nieto.
Servicio de Anestesiología y Reanimación.
Hospital Universitario Clínica Puerta de Hierro.
San Martín de Porres, 4. 28035 Madrid. España.
Correo electrónico: fjnieto@wanadoo.es

Recibido: 21-11-2002; aceptado para su publicación: 18-2-2003.

de gravedad. El desarrollo de los sistemas de obtención y preservación del órgano, inmunosupresión, técnica quirúrgica y manejo intra y postoperatorio, entre otros factores, ha mejorado la expectativa y calidad de vida de muchos de estos pacientes. Sin embargo, en la actualidad, y a pesar de la experiencia acumulada, la mortalidad perioperatoria del TP continúa siendo elevada.

El Registro Internacional de la Sociedad para Trasplantes Pulmonar y Cardíaco (ISHLT) es la fuente que mejor refleja el estado actual del TP en el mundo¹. La tasa de mortalidad publicada para todos los TP (pediátricos y adultos, uni y bipulmonares) es del 25% el primer año, con la mayor incidencia en el primer mes postrasplante, en el que la mortalidad es del 20%. Las causas de muerte en este primer mes, según el Registro ISHLT, tendrían al fallo primario del injerto y la infección como entidades conocidas más importantes.

El objetivo de este estudio es revisar nuestra experiencia en el postoperatorio inmediato del TP, analizando la frecuencia de mortalidad en la Unidad de Reanimación Posquirúrgica y sus causas, tratando de identificar las posibles variables pre, intra y postoperatorias asociadas a riesgo de mortalidad.

Pacientes y métodos

Analizamos retrospectivamente 68 historias clínicas de pacientes que recibieron, de manera consecutiva, un TP uni o bilateral en la Clínica Puerta de Hierro durante un período de 56 meses. Previamente se excluyó del estudio a 5 pacientes sometidos a retrasplante pulmonar, ya que este procedimiento implica unas dificultades técnicas que aumentan la morbimortalidad, por lo que son poco representativos del programa.

Se consideraron donantes óptimos aquellos con edad inferior a 60 años, con radiografía de tórax normal, ausencia de secreciones purulentas y de broncoaspiración, sin antecedentes de enfermedad maligna o sistémica ni historia de tabaquismo significativo, y con una relación PaO₂/FiO₂ mayor de 250². La preservación del pulmón se realizó con heparina sódica (3 mg/kg), prostaglandina E1 (1 mg) y 4 l de solución de Euro-Collins modificada a 4 °C a través de la arteria pulmonar (preservación anterógrada) y de la orejuela izquierda (preservación retrógrada), dejando los pulmones insuflados al 50% de su capacidad vital con FiO₂ de 1. Finalmente, se sumergieron en un baño de solución Euro-Collins modificada a 4 °C para su transporte³.

Las variables analizadas relativas a los donantes fueron: datos demográficos y antropométricos (edad, sexo, peso y talla), causa de fallecimiento y tiempo de estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y relación PaO₂/FiO₂.

Las variables preoperatorias relativas a los receptores fueron: datos demográficos y antropométricos, tipo de patología que motivó el trasplante, pruebas de función pulmonar pretrasplante (capacidad vital forzada, volumen espirado máximo en un segundo y capacidad pulmonar total), gasometría arterial, test de marcha y datos hemodinámicos (presión sistólica de la arteria pulmonar y fracción de eyección del ventrículo derecho).

Como variables intraoperatorias incluimos en el estudio el tipo de trasplante realizado (unilateral y bilateral), el uso o no de circulación extracorpórea (CEC) y el tiempo de isquemia del injerto.

Finalmente, en el período postoperatorio inmediato se evaluaron como variables de riesgo de mortalidad la presencia de hemorragia postoperatoria que precisó reexploración quirúrgica

y la presencia de disfunción precoz del injerto (DPI). Considerando como método básico de valoración funcional del injerto la relación PaO₂/FiO₂ se entiende por DPI la existencia, en las primeras 24 h, de una relación PaO₂/FiO₂ inferior a 150 de más de 4 h de duración, habiéndose descartado la presencia radiológica de atelectasia, hemotórax, neumotórax o edema pulmonar cardiogénico.

Todos los datos obtenidos fueron analizados mediante el paquete estadístico SPSS, versión 10.0. Realizamos comparaciones de las variables en diferentes grupos utilizando las pruebas de la t de Student, χ^2 , U de Mann-Whitney o test exacto de Fisher según corresponda al tipo de variable. Un valor de p < 0,05 se consideró significativo.

Se realizó un análisis univariante para identificar las variables asociadas con la incidencia de mortalidad en la Unidad de Reanimación. Las variables que presentaron significación estadística se sometieron a análisis multivariante, mediante modelo de regresión logística, para calcular la *odds ratio* (OR) y su intervalo de confianza (IC) del 95%. La OR se definió como la relación entre las posibilidades de muerte en el grupo con el factor de riesgo presente y las posibilidades de muerte en el grupo sin dicho factor de riesgo.

Resultados

Donantes

La edad media de los donantes fue de 27,5 ± 12,4 años (rango, 7-57). Un total de 48 donantes eran varones (71%) y los 20 restantes, mujeres (29%). Las causas de muerte fueron: traumatismo craneoencefálico (62%), accidente cerebrovascular (35%) y asfixia (3%). El tiempo medio de estancia preodonación en cuidados intensivos fue de 42,8 ± 33,5 h (rango, 12-168). La relación PaO₂/FiO₂ media fue de 439,9 ± 89,1 (rango, 234-640).

Variables preoperatorias

Las enfermedades que motivaron el trasplante se clasificaron en tres grupos diagnósticos: a) enfermedad obstructiva (n = 27), en la que se incluyen enfisema (n = 8), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (n = 17), linfangioleiomiomatosis (n = 1) y bronquiolitis (n = 1); b) enfermedad intersticial (n = 23), que incluye fibrosis pulmonar idiopática (n = 20), silicosis (n = 2) y sarcoidosis (n = 1), y c) enfermedad supurativa (n = 18), que incluye fibrosis quística (n = 13) y bronquiectasias (n = 5).

Los parámetros que configuran el perfil preoperatorio de la población de receptores, incluyendo gasometría, pruebas de función respiratoria, test de marcha y datos hemodinámicos, se presentan en la tabla I. No se aprecian diferencias significativas entre los tres grupos diagnósticos en los datos antropométricos pretrasplante, aunque el grupo de pacientes con enfermedad supurativa tiene una edad, peso y talla medios inferiores a los otros dos grupos. En este mismo grupo se observa mayores hipoxemia e hipercapnia (p < 0,05) que en los otros dos.

En las pruebas de función respiratoria destaca, en los pacientes con enfermedad obstructiva y supurativa, un volumen espiratorio máximo en un segundo por debajo del 25% del valor de referencia, significativamente in-

ferior ($p < 0,05$) al de los pacientes con enfermedad intersticial, mientras que éstos presentan una capacidad pulmonar total media por debajo del 60%, significativamente menor ($p < 0,05$) que en los otros dos grupos.

Por otro lado, los resultados del test de marcha preoperatorio presentan valores más altos ($p < 0,05$) en el grupo de enfermedades supurativas. Finalmente, este mismo grupo de pacientes presenta, en el estudio ecocardiográfico o hemodinámico pretrasplante, cifras de presión sistólica de la arteria pulmonar más altas que los pacientes con enfermedad intersticial y obstructiva ($p < 0,05$), aunque no se observan diferencias significativas en el valor medio de fracción de eyección del ventrículo derecho.

Variables intraoperatorias

Recibieron un trasplante unilateral 32 pacientes (47%), mientras que en los 36 restantes (53%) se practicó un trasplante bilateral secuencial.

El tiempo medio de isquemia del injerto para el trasplante unilateral fue de $258,1 \pm 64,8$ min (rango, 120-420). En el caso de los trasplantes bilaterales, el tiempo medio de isquemia para el primer pulmón trasplantado fue de $229 \pm 56,8$ min (rango, 135-350), mientras que para el segundo pulmón fue de $345,7 \pm 64,9$ min (rango, 240-510).

La decisión intraoperatoria de utilización de CEC se tomó en 13 ocasiones (19%), siendo la causa más frecuente la hipoxemia y/o hipercapnia graves previas al implante, tanto del primer pulmón como del segundo. El tiempo medio de CEC fue de 177 ± 105 min (rango, 28-290).

La duración media del procedimiento anestésico-quirúrgico fue de 242 ± 95 min para el trasplante unilateral y de 350 ± 206 min en el bilateral.

Variables postoperatorias

Encontramos una incidencia de reintervención quirúrgica por hemorragia postoperatoria en 6 casos (9%), mientras que criterios clínicos para el diagnóstico de DPI se dieron en 25 pacientes (37%).

Mortalidad

No hubo ningún caso de mortalidad intraoperatoria en la serie. Durante la estancia en la Unidad de Reanimación falleció un total de 15 pacientes (22%), lo que supone una supervivencia en el postoperatorio inmediato, con alta de la unidad, del 78%. Las causas de muerte, de acuerdo con la clasificación utilizada por el Registro ISHLT, fueron: infecciosas en 7 casos (46%), fracaso inespecífico del injerto en 3 casos (20%), fracaso multiorgánico en 3 casos (20%) y en los 2 casos restantes (14%) la causa primaria de la muerte se atribuyó a rechazo (tabla II).

Cada una de estas causas presentó un período de máxima incidencia dentro de la evolución postoperatoria. Así, el fallo inespecífico del injerto constituye la prime-

TABLA I
Variables preoperatorias de los receptores

Variables preoperatorias	Enfermedad intersticial	Enfermedad obstructiva	Enfermedad supurativa
Edad	$50,5 \pm 7,9$	$48,2 \pm 6,7$	$28,5 \pm 11,8$
Peso (kg)	$66,6 \pm 11,7$	$67,9 \pm 10,9$	$51,0 \pm 14,0$
Talla (cm)	$162,8 \pm 10,8$	$168,6 \pm 5,8$	$159,4 \pm 12,0$
PaO ₂ (mmHg)	$52,2 \pm 9,4$	$57,6 \pm 17,0$	$47,5 \pm 6,6$
PaCO ₂ (mmHg)	$38,4 \pm 4,5$	$46,5 \pm 7,9$	$56,8 \pm 18,1^*$
CVF (%)	$45,1 \pm 14,9$	$36,9 \pm 15,4$	$36,5 \pm 11,7$
VEMS (%)	$46,0 \pm 16,7$	$18,9 \pm 8,9^{**}$	$23,3 \pm 6,8^{**}$
CPT (%)	$55,3 \pm 16,4$	$132,6 \pm 21,7^{**}$	$101,3 \pm 24,0^{**}$
Test de marcha (m)	$18,5 \pm 93,7$	$189,5 \pm 73,9$	$259,1 \pm 116,5^*$
PAPS (mmHg)	$42,1 \pm 10,9$	$37,6 \pm 5,6$	$53,5 \pm 6,6^*$
FEVD (%)	$40,8 \pm 6,9$	$39,2 \pm 7,5$	$36,5 \pm 10,1$

CVF: capacidad vital forzada; VEMS: volumen espirado máximo en un segundo; CPT: capacidad pulmonar total; PAPS: presión sistólica de la arteria pulmonar; FEVD: fracción de eyección del ventrículo derecho.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,001$.

TABLA II
Causas de muerte en la Unidad de Reanimación

Causa	Número	Porcentaje	Días de postoperatorio
Infecciosa	7	46	$26,7 \pm 17,6$
Fallo del injerto	3	20	$12,7 \pm 8,5$
FMO	3	20	$26,7 \pm 14,1$
Rechazo	2	14	$25,0 \pm 9,9$

FMO: fracaso multiorgánico.

ra causa de muerte en los primeros 15 días de postoperatorio ($p = 0,08$), mientras que las infecciones son la causa de muerte más frecuente en la Unidad de Reanimación a partir de ese momento y también globalmente.

De todas las variables estudiadas, en la tabla III se recogen aquellas que pudieron relacionarse con mayor mortalidad en los análisis uni y multivariante.

Las variables preoperatorias asociadas a mortalidad fueron la edad superior a 40 años ($p = 0,08$), la enfermedad de base obstructiva o intersticial ($p < 0,05$) y un valor de PaCO₂ previa inferior a 40 mmHg ($p < 0,05$).

Las variables intraoperatorias asociadas a mortalidad fueron el tiempo de isquemia del injerto superior a 300 min ($p < 0,05$) y la utilización de CEC ($p < 0,05$).

En cuanto a las variables postoperatorias asociadas a mortalidad, la reintervención por hemorragia ($p < 0,05$) y la aparición de criterios de DPI ($p < 0,01$), mantienen la significación estadística ($p < 0,05$) en el estudio multivariante.

El resto de las variables estudiadas relativas al donante (edad, sexo, causa de muerte, tiempo de estancia en la UCI, relación PaO₂/FiO₂) o al receptor (sexo, pruebas de función respiratoria, datos hemodinámicos, test de marcha) no presentaron significación alguna como factores de riesgo asociados a mortalidad en la Unidad de Reanimación. El tipo de trasplante realizado, uni o bilateral, tampoco evidenció relación estadísticamente significativa con mayor mortalidad en el postoperatorio inmediato (28% de mortalidad [9/32] en trasplantes unipulmonares frente al 17% [6/36] en bilaterales;

TABLA III
Variables asociadas a mortalidad en la Unidad de Reanimación

Variable	Número	Mortalidad (%)	Análisis univariante	Análisis multivariante			
			p	b	p	OR	IC del 95% de OR
<i>Preoperatorias</i>							
Edad (años)							
> 40	45	27	0,08	-	-	-	-
< 40	23	13					
Enfermedad de base							
No supurativas	50	30	0,04	-	-	-	-
Supurativas	18	0					
<i>Intraoperatorias</i>							
Tiempo de isquemia (min)							
> 300	16	43	0,02	0,6	0,1	1,8	0,6-3
< 300	52	16					
CEC							
Sí	13	46	0,05	1,3	0,08	4,0	0,8-19
No	55	17					
<i>Postoperatorias</i>							
Disfunción							
Sí	25	40	0,006	1,6	0,04	4,9	1,1-22
No	43	12					
Reoperación							
Sí	6	67	0,01	2,2	0,02	12,1	1,4-110
No	62	17					
Ventilación mecánica (h)							
> 48	-	-	0,0001	-	-	-	-
< 48	-	-					
Tiempo de estancia (días)							
> 7	-	-	0,001	-	-	-	-
< 7	-	-					

OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza del 95%.

p = 0,2).

Discusión

La mejor prueba de validez del tratamiento mediante TP viene dada por los resultados en términos de mortalidad. En nuestra serie, la probabilidad de supervivencia actuarial es prácticamente superponible a la del Registro ISHLT⁴. Aunque en éste no se define la mortalidad en la Unidad de Reanimación, puede tomarse como referencia la cifra del 20% de mortalidad en el primer mes postrasplante. En nuestra experiencia, la mortalidad en dicha unidad fue del 22%, lo que supone que el 78% de nuestros pacientes pudieron ser dados de alta de la misma en buena situación funcional.

Las causas últimas de mortalidad que hallamos en nuestra serie (tabla II) fueron predominantemente la infección (46%), el fallo multiorgánico (20%) y el fallo primario del injerto (20%), que presenta características fisiopatológicas, clínicas y radiológicas comunes con el síndrome de distrés respiratorio agudo⁵. Por tanto, estas causas de muerte resultan muy similares a las de otros pacientes, trasplantados o no, ingresados en las UCI con tiempos prolongados de estancia y de ventilación mecánica.

Intentamos identificar los factores primarios asociados a mala evolución postoperatoria y mortalidad en la

Unidad de Reanimación.

En este sentido, las variables analizadas en los donantes no presentaron relación alguna con la mortalidad del receptor. Es decir, las variaciones dentro de los márgenes establecidos como criterios actuales de selección de donantes (edad, causa de fallecimiento, tiempo de estancia en UCI, etc.) no parecen tener repercusión en la mortalidad final. Sin embargo, dado que el número de donantes es uno de los factores limitantes más importantes en el desarrollo de los programas de trasplante, numerosos grupos tienden a liberalizar sus criterios de selección, especialmente en lo relativo a la edad de los mismos⁶. La utilización de estos donantes, denominados "subóptimos", sí puede tener impacto en el resultado final.

En cuanto a las variables preoperatorias encontramos tres de ellas asociadas a mortalidad en el análisis univariante. En primer lugar, la edad del receptor. Aunque la influencia de la edad en la mortalidad postrasplante es aceptada universalmente, en nuestra serie sólo hallamos una tendencia hacia la significación estadística con mayor mortalidad (p = 0,08) a partir de los 40 años de edad. Probablemente un aumento de la casuística haría concordar nuestros resultados con los del Registro ISHLT, con una enorme población de receptores, que encuentra un riesgo de mortalidad mayor en receptores a partir de los 50 años (OR = 1,09) y que resulta más

evidente por encima de 60 años (OR = 1,33)¹.

El segundo factor preoperatorio asociado significativamente a mayor mortalidad fue la presencia de un valor de PaCO₂ inferior a 40 mmHg previo al trasplante, tanto en el análisis univariante (p < 0,05) como en el multivariante (p < 0,05; OR = 4,4). En la bibliografía revisada al respecto, no hemos encontrado referencia alguna que sustente esta relación y, probablemente, pueda explicarse por la mortalidad cero del grupo de pacientes con enfermedad supurativa en nuestra serie, que son precisamente los que tienen una PaCO₂ significativamente superior al resto. En cualquier caso, no parece razonable que pueda considerarse la hipercapnia pretrasplante como un factor protector de mortalidad pretrasplante.

El tercer factor preoperatorio asociado a mortalidad es el diagnóstico previo. En nuestra serie, los pacientes con diagnóstico de enfermedad supurativa tuvieron una mortalidad del 0% en el postoperatorio inmediato, frente a una mortalidad del 30% para los otros dos grupos (p < 0,05). La influencia de la enfermedad de base sobre la mortalidad postrasplante varía según diferentes autores, aunque existen referencias de grupos nacionales⁷ e internacionales⁸ que confirman un alto índice de supervivencia en los pacientes con enfermedad supurativa, a pesar de presentar los factores clásicamente asociados a mayor mortalidad (mayor hipoxemia, mayor hipercapnia, hipertensión pulmonar, desnutrición, colonización bacteriana, etc.). Sin embargo, la juventud de este grupo de receptores, los mejores resultados obtenidos en el test de la marcha, así como la enérgica profilaxis antibiótica, el tratamiento temprano de las complicaciones digestivas, entre otros factores, pueden justificar los mejores resultados en este grupo.

Respecto a las variables intraoperatorias estudiadas, en primer lugar el tiempo de isquemia del injerto superior a 300 min presentó relación con la mortalidad, aunque únicamente en el análisis univariante (p < 0,05), sin confirmarse en el análisis multivariante (p = 0,4). La ausencia de relación entre el tiempo de isquemia y la mortalidad fue comunicada ya en 1993 por Winton et al⁹ del grupo de trasplante pulmonar de Toronto, en una revisión de 108 trasplantes uni y bipulmonares. En ella, retrospectivamente, comparan la incidencia de complicaciones postoperatorias, rechazo, capacidad funcional postrasplante y mortalidad, entre trasplantes con tiempos de isquemias superiores e inferiores a 5 h, sin encontrar diferencias significativas entre ambos grupos.

Por otra parte, Vaquero et al¹⁰, del grupo de trasplante del Hospital Reina Sofía de Córdoba, en un análisis retrospectivo sobre 45 pacientes, comunicado en 1998, tampoco encuentran relación estadísticamente significativa entre el tiempo de isquemia y el tiempo de intubación, de estancia o la tasa de mortalidad en la UCI.

Finalmente, el Registro ISHLT tampoco contempla relación alguna entre tiempo de isquemia y mortalidad¹.

Todos estos datos vienen a corroborar la impresión de que, dentro de unos límites de isquemia razonables, entre 4 y 6 h, es la calidad de la preservación, más que el tiempo de isquemia en sí, el factor que puede afectar a la función del injerto y a la morbimortalidad postoperatoria. Por este motivo, es lógico pensar que todos los

avances en las técnicas de preservación que consigan prolongar con seguridad el tiempo de isquemia, sin las limitaciones impuestas por la distancia y por el tiempo, contribuirán a mejorar los resultados, permitiendo a la vez que la obtención y la distribución de los órganos sea un proceso más flexible y eficaz.

La segunda variable intraoperatoria estudiada –utilización de CEC– también se asocia significativamente con mayor mortalidad postoperatoria en el análisis univariante (p < 0,05), aunque tampoco se confirma esta relación en el análisis multivariante (p = 0,08). Estos datos coinciden, al menos parcialmente, con los de un estudio retrospectivo sobre 94 TP realizado por el grupo de Pittsburg¹¹ en el que la utilización de CEC dobló la tasa de mortalidad temprana postrasplante (el 14 frente al 7%), aunque sin llegar a demostrar relación estadísticamente significativa (p = 0,3). Los efectos deletéreos de la CEC han sido bien documentados¹². La CEC pone en marcha una respuesta inflamatoria global que se asocia a retención hídrica, trastornos de la permeabilidad capilar y del tono vasomotor que alteran las funciones fisiológicas de diversos órganos, entre ellos, el pulmón. A estos efectos se añaden otras complicaciones, especialmente el riesgo embólico y hemorrágico, por lo que su consideración como factor de riesgo parece suficientemente justificada¹³. Es interesante observar que los pacientes de nuestra serie en los que se utilizó CEC presentaron en el período postoperatorio mayor incidencia de reintervención quirúrgica por hemorragia (el 23 frente al 5%; p < 0,05). Es probablemente en relación con esto por lo que en nuestra serie aparece una elevada mortalidad asociada al uso de CEC (el 46 frente al 16%; p < 0,05), aunque no se confirme plenamente su influencia como factor independiente asociado a mortalidad en el análisis multivariante. Teniendo en cuenta el tamaño de la muestra, que limita la interpretación de estos resultados, puede concluirse que, más que la CEC como factor independiente, son las complicaciones extrapulmonares asociadas, especialmente hemorrágicas, las responsables del aumento de mortalidad en este grupo de pacientes.

Dentro de las variables postoperatorias asociadas a mayor mortalidad postrasplante destacan la reintervención por hemorragia y la DPI.

La hemorragia posquirúrgica que obliga a reintervención es una complicación relativamente poco frecuente tras la cirugía torácica, con una incidencia aproximada del 3%, aunque la mortalidad asociada asciende hasta el 23% de los casos¹⁴. No existen muchos datos relativos a la incidencia y consecuencias de esta complicación en el TP. En series pequeñas la incidencia oscila entre el 4% (dos casos sobre 40 trasplantes) publicado por el grupo de trasplante del Hospital de la Fe de Valencia¹⁵ y el 9% (dos casos sobre 22 trasplantes) del grupo de Burdeos¹⁶. En la serie del grupo de St. Louis¹⁷, sobre 102 trasplantes bilaterales, sólo en un caso fue necesaria la reexploración quirúrgica por hemorragia (1%).

En nuestra serie la reintervención por hemorragia ocurrió en 6 casos sobre el total de los 68 revisados, lo que supone una incidencia del 9%, y se asoció a una mortalidad postoperatoria del 66% (4/6). Esta asocia-

ción entre hemorragia y mortalidad resultó significativa, tanto en el estudio univariante ($p < 0,01$) como en el multivariante ($p < 0,05$; OR = 12,1), aunque en ninguno de los casos se consideró la hemorragia como causa última de muerte. La causa final de muerte atribuida a estos 4 pacientes fue infecciosa en tres de ellos y fallo multiorgánico en el otro.

La mayor incidencia de complicaciones hemorrágicas observada en nuestra experiencia tras el TP con respecto a la toracotomía convencional podría explicarse por diversos factores, como la existencia de cirugía torácica previa o la administración de inmunosupresores con efectos trombopénicos. Sin embargo, es la utilización de CEC durante el trasplante el mayor factor de riesgo hemorrágico reconocido por la mayoría de los autores^{18,19}. En nuestra experiencia, el 23% de los pacientes que precisaron CEC durante el trasplante sufrieron hemorragia postoperatoria y precisaron reintervención, frente a una incidencia inferior al 5% en los pacientes trasplantados sin CEC ($p < 0,05$).

Kesten et al²⁰ publicaron en 1995 que la utilización durante la CEC de aprotinina, inhibidor de la calicreína que disminuye la liberación del factor activador del plasminógeno tisular, permitía disminuir la hemorragia postoperatoria y los requerimientos de hemoderivados, aproximadamente en un 50%, durante el postoperatorio del TP. Este protocolo es seguido desde entonces por la mayor parte de los grupos de trasplante del mundo, incluido el nuestro, aunque no exista evidencia definitiva de que disminuya la tasa de reintervención por hemorragia en este tipo de pacientes.

Finalmente, en los pacientes de nuestra serie, la DPI, definida como hipoxemia grave (relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$) en las primeras 24 h postrasplante, aparece como un factor fuertemente asociado a mortalidad, tanto en el estudio univariante ($p < 0,01$) como en el multivariante ($p < 0,05$; OR = 4,9). Así, la mortalidad de aquellos pacientes que presentaron este cuadro fue del 40% (10/25), frente al 12% (5/43) en el resto de la serie. Esto concuerda con lo observado por Parquin et al²¹, quienes en 1994, tras revisar su experiencia con 92 trasplantes pulmonares, publican una incidencia de DPI del 20%, asociada a una mortalidad en la UCI del 45%, frente a una mortalidad del 20% en aquellos pacientes sin criterios de disfunción ($p < 0,05$).

Posteriormente, en 1996, Plöchl et al²², en un estudio retrospectivo sobre 51 TP, establecen como criterios predictivos de mortalidad en la UCI la desnutrición preoperatoria y la aparición de DPI en el postoperatorio inmediato. También en 1996 Lee et al²³, en una revisión retrospectiva sobre 69 trasplantes unilaterales, establecen que el parámetro con mayor valor positivo y negativo para predecir la duración de la ventilación mecánica, el tiempo de estancia en la unidad de reanimación y la evolución final postrasplante pulmonar es la relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ en el momento de ingreso en la unidad, por encima de otros parámetros estudiados, como el gradiente transpulmonar o el APACHE II. Estos autores identifican la relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ inferior a 200 como un índice de predicción independiente de evolución postrasplante de alta especificidad (93%), aunque con baja sensibilidad (43%).

TABLA IV
Variables asociadas a disfunción precoz del injerto

Variable	Disfunción	Sin disfunción	p
Enfermedad de base			
Intersticial	12/23 (52%)*	11/23 (48%)	0,08
Obstructiva	6/27 (22%)	21/27 (78%)	
Supurativa	7/18 (39%)	11/18 (61%)	
Tipo de trasplante			
Unilateral	15/32 (47%)**	17/32 (53%)	0,09
Bilateral	10/36 (28%)	26/36 (72%)	
Tiempo de isquemia (min)			
Primer pulmón	265,2 ± 64,8	235,4 ± 63,1	0,06
Segundo pulmón	349,3 ± 74,4	344,5 ± 63,5	NS
Balance hídrico (ml)	956 ± 1.127	1.008 ± 1.001	NS
Utilización de CEC	6/13 (46%)	7/13 (54%)	NS

CEC: circulación extracorpórea; NS: no significativo. *p = 0,08 comparada con enfermedad obstructiva y supurativa; **p = 0,09 comparada con trasplante bilateral.

En 1997 Boujoukos et al²⁴, en un nuevo estudio retrospectivo sobre 30 trasplantes unilaterales, concluyen que la aparición de infiltrados radiológicos de gravedad moderada resultaba predictiva, con alta especificidad (80%) y sensibilidad (100%), de estancias superiores a 7 días en la UCI. En este mismo estudio, la hipoxemia, definida como relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ inferior a 200, presentó nuevamente alta especificidad (82%), aunque baja sensibilidad (38%), como índice de predicción de estancia prolongada.

En cualquier caso, la fuerte correlación entre DPI y mortalidad encontrada en nuestra serie y en otras confirma la impresión de que, en términos generales, el grueso de la morbimortalidad en el postoperatorio inmediato del TP está en relación directa con causas pulmonares, independientemente de cuál sea la causa final de muerte atribuida y, por tanto, aquellos factores que influyan en la función temprana del injerto lo harán de forma poderosa en la evolución final del paciente.

Se han postulado diversos factores implicados en la aparición de la DPI²⁵. Entre todos ellos quizá sea el tiempo de isquemia del injerto el que mayor atención ha recibido. En 1984 Prop et al²⁶ llevaron a cabo un minucioso estudio experimental dirigido a la identificación y el análisis de los factores causales de la DPI. El trabajo incluía controles radiológicos, análisis de las relaciones ventilación-perfusión y estudios histológicos, realizados desde las primeras horas hasta 5 meses después del trasplante. En él establecieron que el grado de edema pulmonar postoperatorio aumenta de forma proporcional al tiempo de isquemia del injerto, lo que corroboraba los resultados de otros estudios experimentales previamente realizados²⁷.

La confirmación de estos resultados en humanos fue realizada por Kaplan et al²⁸ en 1992, evaluando en 15 pacientes el grado de permeabilidad vascular pulmonar en la primera semana postrasplante mediante tomografía de emisión de positrones. De nuevo, en este estudio clínico la tasa de permeabilidad vascular pulmonar postrasplante resultó proporcional a la duración de la isquemia.

De todas maneras, otros estudios clínicos han sido in-

TABLA V
Evolución hemodinámica postoperatoria en pacientes con y sin disfunción precoz del injerto

	0 (ingreso)		1 (12 h)		2 (24 h)	
	Disfunción	Sin disfunción	Disfunción	Sin disfunción	Disfunción	Sin disfunción
TAM	81,5 ± 17,2	82,2 ± 15,5	82,4 ± 11,1	79,3 ± 11,7	83,6 ± 12,4	86,2 ± 14,5
PVC	8,5 ± 3,9	7,1 ± 3,8	8,8 ± 3,6	6,8 ± 3,1*	9,1 ± 3,2	6,9 ± 3,6*
PAP	28,6 ± 6,9	20,9 ± 5,7**	26,2 ± 5,2	20,9 ± 7,9*	26,5 ± 6,3	21,1 ± 6,1*
PCP	11,5 ± 3,3	9,3 ± 4,5	11,7 ± 3,7	8,8 ± 4,2*	11,9 ± 3,6	9,5 ± 4,2*
IC	2,8 ± 0,6	2,9 ± 0,7	3,0 ± 1,0	3,2 ± 0,9	3,2 ± 0,9	3,7 ± 0,9
RVS	1.204 ± 331	1.449 ± 462	1.210 ± 337	1.242 ± 311	1.168 ± 359	1.177 ± 263
RVP	247 ± 86	223 ± 119	223 ± 102	204 ± 123	225 ± 116	175 ± 69

*p < 0,05; **p < 0,01.

capaces de demostrar estas afirmaciones o, al menos, de encontrar una traducción clínica a las mismas. Así, Barroux et al²⁹ no encuentran correlación entre tiempo de isquemia y signos radiológicos de edema pulmonar en el postoperatorio de 35 trasplantes cardiopulmonares, y ya hemos comentado los resultados del Hospital Reina Sofía de Córdoba¹⁰, en los que tampoco se encuentra relación significativa entre tiempo de isquemia y tiempo de ventilación mecánica, estancia en la UCI o mortalidad en la serie.

En nuestros pacientes, el tiempo medio de isquemia presentó escasa correlación estadística con la aparición en el postoperatorio de criterios de disfunción del injerto (p = 0,06) y, aunque, como ya hemos visto, en el análisis univariante se observó una relación entre tiempo de isquemia y mortalidad (p < 0,05), esta relación tampoco pudo confirmarse en el análisis multivariante (tablas IV y V).

La aparente contradicción entre las evidencias que relacionan el tiempo de isquemia y el aumento de la permeabilidad capilar pulmonar y su correspondiente traducción clínica, en forma de edema intersticial radiológico, hipoxemia, tiempo de ventilación mecánica o mortalidad, resulta menor si se tiene en cuenta que el innegable efecto deletéreo de la isquemia puede reducirse de forma sustancial mejorando los métodos de preservación. Así, no siempre un tiempo de isquemia reducido previene el daño pulmonar, mientras que tiempos de isquemia breves pueden asociarse a grave disfunción del injerto cuando la preservación no ha sido adecuada.

Conclusiones

La mortalidad en el postoperatorio inmediato del TP en nuestra serie es del 22%.

Los pacientes con enfermedad supurativa (fibrosis quística y bronquiectasia) son los que presentan una mayor supervivencia, a pesar de mayor hipoxemia, hipercapnia y presión de la arteria pulmonar preoperatorias, que los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva o intersticial.

La hemorragia postoperatoria que obliga a reintervención es un factor poderosamente asociado a mortalidad postrasplante. La incidencia de hemorragia se relaciona significativamente con la utilización de CEC y, probablemente, en relación con ello, ésta aumenta la

mortalidad en la serie.

El desarrollo de DPI se asocia a mayor tiempo de ventilación mecánica, de estancia en la unidad de reanimación y de mortalidad, sin que pueda establecerse ningún factor de riesgo predictivo definitivo de la aparición de dicha DPI.

BIBLIOGRAFÍA

- Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Fiorello B, Boucek MM, Novick RJ. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Fifteen Official Report 1998. *J Heart Lung Transplant* 1998;17:656-68.
- Maurer JR, Frost AE, Estenne M, Higenbottam T, Glanville AR. International guidelines for the selection of lung transplant candidates. *J Heart Lung Transplant* 1998;17:703-9.
- Varela A, Córdoba M, Serrano S, Burgos R, Montero CG, Téllez G, et al. Early lung allograft function after retrograde and anterograde preservation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;114:1119-20.
- Lázaro Carrasco MT, Ussetti P, Ferreira MJ, Carreño MC, Pablo A, García F, et al. Análisis de la supervivencia del trasplante pulmonar en la Clínica Puerta de Hierro. *Arch Bronconeumol* 1998;34:285-8.
- Khan SU, Salloum J, O'Donovan PB, Mascha EJ, Mehta AC, Matthay MA, et al. Acute pulmonary edema after lung transplantation. The pulmonary reimplantation response. *Chest* 1999;116:187-94.
- Shumway SJ, Hertz MI, Peetty MG, Bolman RL. Liberalization of donor criteria in lung and heart-lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 1994;57:92-5.
- Sánchez R, Lama R, Cerzo F, Vaquero J, Álvarez A, Mayordomo F, et al. Trasplante pulmonar en la fibrosis quística. *Arch Bronconeumol* 1997;33:105.
- Kotloff RM, Zuckerman JB. Lung transplantation for cystic fibrosis. *Chest* 1996;109:787-98.
- Winton TL, Miller JD, De Hoyos A, Snell G, Maurer J. Graft function, airway healing, rejection and survival in pulmonary transplantation are not affected by graft ischemia in excess of 5 hours. *Transplant Proc* 1993;25:1649-50.
- Vaquero JM, Lama R, Santos F, Sánchez R, Sánchez ML, Cerezo F, et al. ¿Afecta el tiempo de isquemia a la supervivencia de pacientes? *Arch Bronconeumol* 1998;34:90.
- Gammie JS, Lee JC, Pham SM, Keenan RJ, Weyant RJ, Hattler BG, et al. Cardiopulmonary bypass is associated with early allograft dysfunction but not death after double-lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;115:990-7.
- Soria A, Vicente R, Ramos F, López LM, Francia C, Montero R. Lesión por isquemia-reperusión en el trasplante pulmonar. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2000;47:380-5.
- Aeba R, Griffith BP, Kormos RL, Armitage JM, Gaisor TA, Fuhrman CR, et al. Effect of cardiopulmonary bypass on early graft dysfunction in clinical lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 1994;57:715-22.

GÓMEZ FJ, ET AL. FACTORES PRONÓSTICOS DE MORBIMORTALIDAD EN EL POSTOPERATORIO INMEDIATO DEL TRASPLANTE PULMONAR

14. Peterffy A, Henze A. Hemorrhagic complications during pulmonary resections: a retrospective review of 1428 resections with 113 hemorrhagic episodes. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 17:283-7.
15. Borro JM, Morales P, Lozano C, Tarrazona V, Galán G, Calvo V, et al. 1990-1996: experiencia del grupo de trasplante pulmonar La Fe (Valencia). *Arch Bronconeumol* 1997;33:438-43.
16. Velly JF, Dromer CL, Baudet E, Couraud L. Technique of en bloc double-lung transplantation with bronchial revascularization. En: Patterson GA, Couraud L, editors. *Lung transplantation*. Amsterdam: Elsevier Science BV, 1995; p. 217-34.
17. Patterson GA. Results of bilateral transplantation. En: Patterson GA, Couraud L, editors. *Lung transplantation*. Amsterdam: Elsevier Science BV, 1995; p. 385-98.
18. Todd TR. Early postoperative management following lung transplantation. *Clin Chest Med* 1990;11:259-67.
19. Singh H, Bossard RF. Perioperative anaesthetic considerations for patients undergoing lung transplantation. *Can J Anaesth* 1997;44:284-99.
20. Kesten S, De Hoyos A, Chaparro C, Westney G, Winton T, Maurer JR. Aprotinin reduces blood loss in lung transplantation recipients. *Ann Thorac Surg* 1995;59:877-9.
21. Parquin F, Le Roy F, Cerrina J, Marchal M, Hervé P, Macchiarini P, et al. Outcome of immediate pulmonary edema after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:A733.
22. Plöchl 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;22:1179-85.
23. Lee KH, Martich GD, Boujoulos AJ, Keenan RJ, Griffith BP. Predicting ICU length of stay following single lung transplantation. *Chest* 1996;110:1014-7.
24. Boujoukos AJ, Martich GD, Vega JD, Keenan RJ, Griffith BP. Reperfusion injury in single lung transplantation recipients with pulmonary hypertension and emphysema. *J Heart Lung Transplant* 1997;16:440-8.
25. Rabanal JM, Mons R, Zurbano F, Ruiz I, Alcázar JL, Ortega J. Edema de reimplantación en el trasplante pulmonar. ¿Isquemia-reperfusión o edema hidrostático? *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2000;48:146-50.
26. Prop JM, Ehrie MG, Crapo JD, Nieuwenhius CP, Wildevuur CRH. Reimplantation response in isografted rat lungs. Analysis of casual factors. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984;87:702-11.
27. Alican F, Cayirly M, Isin E, Hardy JD. Surgical technique of one stage bilateral lung reimplantation in the dog. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1971;61:847-52.
28. Kaplan JD, Trulock EP, Cooper JD, Schuster DP. Pulmonary vascular permeability after lung transplantation. A positron emission tomographic study. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:954-7.
29. Bavoux E, Cerrina J, Lafont D. Oedemes pulmonaires de reimplantation après transplantation cardiopulmonaires. *Rean Soins Intens Méd Urg* 1990;6:57.