

NUEVAS FÓRMULAS DE EMPAREJAMIENTO DONANTE Y RECEPTOR EN EL TRASPLANTE DE PULMÓN

*NEW MODELS FOR DONOR-RECIPIENT
MATCHING IN LUNG TRANSPLANTATIONS*



UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA

TESIS DOCTORAL

Presentada por:
José María Dueñas Jurado

Dirigida por:
Dr. D. Pedro Antonio Gutiérrez y
Peña Dr. D. Ángel Salvatierra Velázquez

Codirigida por:
Dr. D. César Hervás Martínez

Programa de Doctorado en Biomedicina

TITULO: *Nuevas fórmulas de emparejamiento donante y receptor en el trasplante de pulmón*

AUTOR: *José María Dueñas Jurado*

© Edita: UCOPress. 2022
Campus de Rabanales
Ctra. Nacional IV, Km. 396 A
14071 Córdoba

[https://www.uco.es/ucopress/index.php/es/
ucopress@uco.es](https://www.uco.es/ucopress/index.php/es/ucopress@uco.es)



UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA

D. Ángel Salvatierra Velázquez, médico especialista, director de la Unidad de Gestión Clínica de Cirugía Torácica y Unidad de Trasplante Pulmonar del Hospital Universitario Reina Sofía y Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Córdoba

Y

D. Pedro Antonio Gutiérrez Peña, Profesor Titular del Departamento de Informática y Análisis Numérico de la Universidad de Córdoba y Doctor en Ciencias de la computación e Inteligencia Artificial por la Universidad de Granada

Certifican:

Que la Tesis Doctoral titulada **“Nuevas fórmulas de emparejamiento donante y receptor en el trasplante de pulmón”** ha sido realizada por **D. José María Dueñas Jurado** bajo nuestra supervisión y dirección.

Y para que así conste a todos los efectos, se expide el presente certificado en Córdoba, a 1 octubre 2021.

SALVATIERRA
VELAZQUEZ
ANGEL -
31313211E

Firmado digitalmente por SALVATIERRA VELAZQUEZ ANGEL - 31313211E
Fecha: 2021.10.04 19:42:29 +02'00'

Dr. D. Ángel Salvatierra Velázquez

GUTIERREZ
PEÑA PEDRO
ANTONIO -
45735457A

Firmado digitalmente por GUTIERREZ PEÑA PEDRO ANTONIO - 45735457A
Nombre de reconocimiento (DN): c=ES, serialNumber=IDCES-45735457A, givenName=PEDRO ANTONIO, sn=GUTIERREZ PEÑA, cn=GUTIERREZ PEÑA PEDRO ANTONIO - 45735457A
Fecha: 2021.10.04 09:09:21 +02'00'

Dr. D. Pedro Antonio Gutiérrez Peña



TITULO DE LA TESIS: NUEVAS FÓRMULAS DE EMPAREJAMIENTO DONANTE Y RECEPTOR EN EL TRASPLANTE DE PULMON

DOCTORANDO: José María Dueñas Jurado
INFORME RAZONADO DE LOS DIRECTORES DE LA TESIS

Durante el desarrollo de la presente Tesis Doctoral, el doctorando José María Dueñas Jurado ha superado los objetivos científicos y formativos planteados al comienzo de la misma. Al inicio de este trabajo, el Doctorando elaboró una amplia base de datos de trasplante pulmonar realizados en esta unidad y, posteriormente, ha trabajado en el desarrollo de esta Tesis Doctoral junto con la Unidad de Trasplante Pulmonar del Hospital Reina Sofía de Córdoba y el área de Ciencias de la Computación e Inteligencia Artificial del Departamento de Informática y Análisis Numérico de la Universidad de Córdoba.

Los resultados de esta Tesis han sido publicados en un artículo científico en una revista de alto índice de impacto del área médica. Además, la investigación ha dado lugar a dos comunicaciones orales en congresos nacionales y a una comunicación oral en un congreso de ámbito internacional.

Por todo ello, se autoriza la presentación de la tesis doctoral.

Córdoba, a 1 de octubre de 2021

Firma de los directores

SALVATIERRA
VELAZQUEZ
ANGEL -
31313211E

Firmado digitalmente por
SALVATIERRA VELAZQUEZ
ANGEL - 31313211E
Fecha: 2021.10.04 19:41:00
+02'00'

Fdo.: Dr. D. Ángel Salvatierra Velázquez

GUTIERREZ PEÑA
PEDRO ANTONIO
- 45735457A

Firmado digitalmente por GUTIERREZ PEÑA
PEDRO ANTONIO - 45735457A
Nombre de reconocimiento (DN): c=ES,
serialNumber=IDCES-45735457A,
givenName=PEDRO ANTONIO,
sn=GUTIERREZ PEÑA, cn=GUTIERREZ PEÑA
PEDRO ANTONIO - 45735457A
Fecha: 2021.10.04 09:09:54 +02'00'

Fdo.: Dr. D. Pedro Antonio Gutiérrez Peña

Resumen de la tesis doctoral

1. INTRODUCCIÓN

Uno de los principales problemas del trasplante de pulmón es la escasez de órganos y la reducción de las tasas de supervivencia. En ausencia de un modelo estandarizado internacional para la asignación de donante-receptor de pulmón, nos propusimos desarrollar un modelo de este tipo basado en las características de experiencias adquiridas con donantes y receptores de pulmón con el objetivo de mejorar los resultados de todo el proceso de donación y trasplante de pulmón. Será muy importante unificar criterios para seleccionar donantes y candidatos a trasplante de pulmón mejorando así el proceso. Esto podría incluir el uso de métodos predictivos^[1] o la identificación temprana de comorbilidades en los pacientes, un factor que influye en la supervivencia tanto antes como después del trasplante. Muchas variables deben tenerse en cuenta a la hora de realizar un trasplante de pulmón y pueden influir en el resultado quirúrgico, como la edad, la compatibilidad anatómica e inmunológica entre donante y receptor, conservación y estado del órgano trasplantado, tipo de cirugía y tipo de trasplante. En consecuencia, los equipos multidisciplinares son responsables de gestionar y evaluar el proceso de trasplante^[2].

La asignación de pulmón donante-receptor se basa en la experiencia de los neumólogos o cirujanos torácicos, mientras algunos de los equipos de trasplantes siguen el método de puntuación de asignación de pulmón LAS (Lung Allocations Score) para la asignación de donante-receptor. El LAS se diseñó en 2005 y se utiliza como modelo predictivo de morbilidad y mortalidad en el trasplante de pulmón. Sin embargo, contrariamente a los supuestos iniciales, no ha sido aceptado internacionalmente por varias limitaciones, como no considerar parámetros importantes de donantes y receptores^[3,4]. Por ello, en este trabajo hemos revisado la asignación de órganos para intentar identificar áreas emergentes de conocimiento que puedan ayudar a mejorar y optimizar los injertos pulmonares, reducir la morbilidad y mortalidad hospitalaria y potenciar los resultados generales.

2. PACIENTES Y MÉTODO

En nuestro trabajo realizamos un análisis retrospectivo de 404 trasplantes de pulmón realizados en el Hospital Universitario Reina Sofía (Córdoba, España) durante 23 años, se analizan diversas variables clínicas obtenidas a través de nuestra experiencia de práctica clínica en el proceso de donación y trasplante. Estos se utilizaron para crear varios modelos de clasificación.

En nuestra metodología aplicada combinamos regresión logística (LR) con un tipo especial de red neuronal para obtener las ventajas de ambos. LR es un método ampliamente utilizado y aceptado para analizar variables de resultado binarias o multiclase, que tiene la flexibilidad de usarse para predecir el estado de probabilidad de una variable dicotómica basada en variables predictivas. A su

vez, los métodos de aprendizaje automático comprenden diferentes algoritmos de entrenamiento supervisados y su implementación ha llevado a mejoras significativas sobre los métodos estadísticos clásicos en muchos campos de aplicación. Tanto el aprendizaje automático como los métodos LR se utilizaron para diferentes propósitos para analizar los trasplantes de pulmón en este trabajo actual [5-6]. Primero llevamos a cabo comparaciones binarias (supervivencia / no supervivencia) y luego ampliamos la misma metodología a problemas multiclase [7].

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

Entre los resultados obtenidos destacan que la aparición del modelo propuesto representa una poderosa herramienta para el emparejamiento donante-receptor, así, en este trabajo actual, superó la capacidad de los métodos estadísticos clásicos.

Las variables que predijeron un aumento de la probabilidad de supervivencia fueron: mayor capacidad vital funcional (FVC) pretrasplante y pos-trasplante, menor presión de dióxido de carbono (PCO₂) pretrasplante, menor ventilación mecánica del donante y menor tiempo de isquemia. Los donantes masculinos tenían una mayor probabilidad de supervivencia. Es de destacar que el valor absoluto fue bastante bajo, por lo que esta influencia puede verse ensombrecida por interacciones con el resto de variables. El impacto del sexo del donante presentó resultados contradictorios en diferentes publicaciones [8]. En un estudio multicéntrico, el sexo no se identificó como un factor de riesgo independiente para un aumento de la disfunción pulmonar primaria o un aumento de la mortalidad [9]. El mayor riesgo atribuido al sexo del donante probablemente se relacionó con que el tamaño del órgano del donante era menor que el tamaño medio para el sexo de los receptores [10]. Los pulmones masculinos son generalmente aproximadamente un 20% más grandes que los pulmones femeninos [11], lo que puede explicar las diferencias de probabilidad que encontramos en este trabajo.

Las variables que influyeron negativamente en la supervivencia del trasplante fueron bajo volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) pretrasplante, menor cociente presión arterial de oxígeno (PaO₂) / fracción de oxígeno inspirado (FiO₂), trasplante bilobar, anciano receptor y donante, donante- desproporción del injerto receptor que requiere una reducción quirúrgica (Tailor), tipo de trasplante combinado, necesidad de bypass cardiopulmonar durante la cirugía.

Este trabajo, intenta la optimización de los resultados de la asignación donante-receptor del trasplante de pulmón, considerando y atendiendo parte de la dificultad que plantean siguientes principios:

- Justicia: se debe garantizar el acceso equitativo y la asignación justa de los órganos obtenidos para el trasplante; esto puede estar influenciado por varios factores, entre los que se encuentran la edad del donante y del receptor, la urgencia clínica del trasplante, el tiempo en lista de espera, las características inmunológicas, entre otros.

- Eficiencia: que puede conceptualizarse como aprovechar al máximo los recursos limitados y evitar su uso indebido ^[12]; por ejemplo, la mayoría de los modelos de asignación no priorizan a los pacientes que consumirán menos recursos, tendrán una estancia hospitalaria más corta, un tiempo de supervivencia más largo, etc.
- Utilidad: entendida como la maximización del bien general deseado, basada en la supervivencia de los receptores y trasplantados. pulmones, calidad de vida del receptor y disponibilidad de tratamientos alternativos ^[13].

Conociendo estos principios, en este trabajo buscamos posibles nuevos modelos de asignación basados en la metodología estadística clásica asociada con la inteligencia artificial conocida como ‘redes neuronales’. Entre objetivos estarían estudiar la predictibilidad de la supervivencia a los seis meses del trasplante pulmonar, utilizando un conjunto de datos homogéneo donde todos los trasplantes se habían realizado en el mismo hospital; y valorar si el uso del aprendizaje automático podría superar los enfoques estadísticos tradicionales.

4. CONCLUSIONES

El trabajo y las actividades encaminadas a mejorar el problema de la escasez de órganos para trasplante, deben incluir medidas para optimizar los donantes que sufren muerte encefálica, promover la donación en vivo, evaluar criterios ampliados para el trasplante de órganos y aumentar la donación en asistolia o con el uso de máquinas de perfusión pulmonar “ex vivo”. Sería importante mejorar el proceso mediante la creación de un nuevo modelo de asignación donante-receptor. Creemos que el modelo que obtuvimos en esta revisión retrospectiva del sistema de asignación de pulmón donante-receptor puede ser un nuevo camino a seguir para optimizar el proceso de donación y trasplante de pulmón. Este sistema también debe considerar variables adicionales de beneficio del trasplante, es decir, la asignación considerando la supervivencia y el uso maximizado dada la mayor demanda de órganos que está fomentando el trasplante de órganos mediante la aplicación de criterios expandidos.

Las redes neuronales artificiales, basadas en datos y variables resultantes de la experiencia y los resultados de trasplantes múltiples, podrían jugar un papel importante en el emparejamiento de donantes-receptores de trasplantes de pulmón, optimizando así la eficiencia, efectividad y equidad, y ayudando a evitar cualquier subjetividad que pueda jugar un papel en la toma de decisiones de los profesionales. La fusión de LR y redes neuronales puede aportar información sobre la importancia de cada una de las relaciones no lineales entre variables que influyen en la evolución del trasplante de pulmón. Finalmente, sería interesante validar estos resultados, tanto interna como externamente, y realizar una validación prospectiva de un ensayo clínico multicéntrico para intentar conseguir una mayor robustez a la hora de aplicar el modelo de asignación en pulmón en el contexto de las asignaciones de trasplantes.

5. BIBLIOGRAFÍA

1. Schaffer JM, Singh SK, Joyce DL y col. Trasplante para hipertensión arterial pulmonar idiopática: mejora en la era de puntuación de asignación pulmonar. *Circulación*. 2013; 127 (25): 2503–2513. pmid: 23697910
2. Kotsimbos T, Williams TJ, Anderson GP. Actualización sobre trasplante de pulmón: programas, pacientes y perspectivas. *Eur Respir Rev*. 2012; 21 (126): 271-305. pmid: 23204117
3. Davis SQ, Garrity ER Jr. Asignación de órganos en el trasplante de pulmón. *Pecho*. 2007; 132 (5): 1646–1651. pmid: 1799836
4. Gries CJ, Rue TC, Heagerty PJ, Edelman JD, Mulligan MS, Goss CH. Desarrollo de un modelo predictivo de supervivencia a largo plazo después del trasplante de pulmón e implicaciones para la puntuación de asignación de pulmón. *J trasplante de corazón-pulmón*. 2010; 29 (7): 731–738. pmid: 20382034
5. Agbor-Enoh S, Wang Y, Tunc I, et al. Donor-derived cell-free DNA predicts allograft failure and mortality after lung transplantation. *EBioMedicine*. 2019;40:541–553. pmid:30692045
6. Al-Ebbini L, Oztekin A, Sevkli Z, Delen D. Predicting quality of life for lung transplant recipients: A hybrid genetic algorithms-based methodology. In Al-Oqily I, editor, 2017 IEEE Jordan Conference on Applied Electrical Engineering and Computing Technologies, AEECT 2017. Institute of Electrical and Electronics Engineers Inc. 2018. p. 1–6. (2017 IEEE Jordan Conference on Applied Electrical Engineering and Computing Technologies, AEECT 2017). <https://doi.org/10.1109/AEECT.2017.8257741>
7. Hervás-Martínez C, Martínez-Estudillo FJ, Carbonero-Ruz M. Regresión multilogística mediante redes neuronales evolutivas producto-unidad. *Redes neuronales: el diario oficial de la sociedad internacional de redes neuronales*. Septiembre de 2008; 21 (7): 951–961. pmid: 18313261
8. Alvarez A, Moreno P, Illana J, et al. Influence of donor-recipient gender mismatch on graft function and survival following lung transplantation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2013;16(4):426–435. pmid:23322094
9. Diamond JM, Lee JC, Kawut SM, et al. Clinical risk factors for primary graft dysfunction after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(5):527–534. pmid:23306540
10. Diamond JM, Arcasoy S, Kennedy CC, et al. Report of the International Society for Heart and Lung Transplantation Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction, part II: Epidemiology, risk factors, and outcomes—A 2016 Consensus Group statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2017;36(10):1104–1113. pmid:28802530

11. Eberlein M, Reed RM. Donor to recipient sizing in thoracic organ transplantation. *World J Transplant.* 2016;6(1):155–164. pmid:27011913
12. Scheunemann LP, Blanco DB. La ética y la realidad del racionamiento en medicina. *Pecho.* 2011; 140 (6): 1625–1632. pmid: 22147821
13. U.S. Department of Health & Human Services >2015 Ethical principles in the allocation of human organs. Available at: <https://optn.transplant.hrsa.gov/resources/ethics/ethical-principles-in-the-allocation-ofhuman-organs/>.

Agradecimientos

A los Dres. Ángel Salvatierra y Pedro Antonio Gutierrez, mis directores, por su ayuda constante, confianza, paciencia e ilusión transmitida a mi persona durante la duración de este proyecto.

Al Dr. Cesar Hervás, codirector, trabajador incansable, con actitud admirable por todos los que le conocemos, por ser de una forma u otra, “el padre de la criatura”.

En especial al profesor Paco Santos, por su ayuda y generosidad siempre, y en general, al servicio neumología dedicado al trasplante. José Manuel, Javier, Josune.....porque que aquellos que dan de corazón no suelen acordarse, pero los que recibimos, nunca nos olvidamos.

Al Dr. Juan Carlos Robles por abrirme las puertas de un mundo nuevo e interesante como es el de la donación y el trasplante. Por mostrarme su compromiso, capacidad de trabajo, confianza, lealtad, humildad y amistad, en resumen, por ser único y extraordinario.

A mi inseparable Rafael León por enseñarme, entenderme, templarme, ser yo cuando yo no estaba, y ser tu siempre.

Al equipo de coordinación de trasplantes de Córdoba al completo: Juan Carlos, Bibían, José Luis, Aurea, Rafa, Ana, Paquí, Purí...todos sumasteis, todos trabajasteis, todos animasteis, todos os dejasteis lo que sois con un único objetivo, nuestros pacientes. Todos hicisteis, hacéis, y haréis nuestro “Equipo”.

A todos los compañeros y amigos, de la unidad de cuidados intensivos, con independencia de su estamento. Desde celadores, hasta jefes de servicio, desde el residente que se hizo adjunto y permaneció entre nosotros, hasta aquel que tuvo que abrirse otros caminos en la vida, gracias a todos por enseñarme guardia a guardia, año a año... que con humanidad, trabajo y entusiasmo por difícil que este la situación podemos encontrarla juntos. Me sentido muy valorado y querido por todos vosotros.

Al servicio de cirugía torácica, rehabilitadores, neumólogos, enfermería, fisioterapeutas, y un sinnúmero de profesionales involucrados y asociados indirectamente, aún sin saberlo, a este trabajo por medio de su constancia y buen hacer en favor de nuestros pacientes.

A mis padres y hermano por darme alas, enseñarme a volar, permitirme el aterrizaje en su base en todo momento, por su ejemplo y por su amor sin igual.

A mi mujer Ángela, que lo es todo, a mis niños José María, Andrés, Ángela por ser el soniquete de la música que canto. A los cuatro gracias por sentirme cerca, aún cuando parecía estar ausente.

A mis amigos por su comprensión, excelencia y tolerancia a mi “ir y venir” en el camino de sus vidas. Por su ayuda y ánimos, para que por fuerte y dura que fuese la tempestad siempre me habéis facilitado mi “avante claro”.

A mis pacientes y sus familiares, tanto donantes, como receptores de trasplantes por ser siempre luz, vida y camino.

Índice

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES	1
ÍNDICE DE TABLAS	7
ÍNDICE DE ABREVIATURAS	11
1 / PROLOGO	17
2 / ANTECEDENTES	21
2.1 / INTRODUCCIÓN AL TRASPLANTE PULMONAR	23
2.1.1 / HISTORIA DE LOS TRASPLANTES	23
2.1.2 / SITUACIÓN ACTUAL DE LOS TRASPLANTES PULMONARES EN ESPAÑA	28
2.1.3 / SITUACIÓN ACTUAL DE LOS TRASPLANTES PULMONARES A NIVEL MUNDIAL	29
2.1.4 / DONANTES EN ASISTOLIA	30
2.1.5 / PRESERVACIÓN PULMONAR “EX VIVO”	34
2.1.6 / DONANTES MARGINALES DE PULMÓN, CON CRITERIOS EXPANDIDOS O DONANTES DE RIESGO NO ESTÁNDAR (DRNE)	36
Donantes con sospecha de infección	36
Virología positiva VHC	36
Donantes sospecha infección respiratoria	38
Despistaje infección COVID en donantes	38
Donantes con sospecha posible malignidad	39
Tiempo prolongado isquemia u otro problema de conservación del pulmón	40
Relación de tamaño donante-receptor	42
2.1.7 / CRITERIOS GENERALES Y VALORACIÓN DEL DONANTE PULMONAR	42
2.1.8 / CONCEPTOS Y TIPOS DE TRASPLANTE PULMONAR	43
2.1.9 / INDICACIONES DEL TRASPLANTE PULMONAR	45
Enfermedad Pulmonar obstructiva crónica	46
Enfermedad pulmonar intersticial difusa	48
Enfermedad supurativa	51
Fibrosis Quística	51
Bronquiectasia	52
Enfermedad árbol vascular pulmonar	53
Otras enfermedades	56
2.1.10 / CONTRAINDICACIONES TRASPLANTE PULMONAR	57
2.1.11 / CRITERIOS SELECCIÓN DONANTE PULMONAR	59
2.1.12 / CRITERIOS DE EXCLUSIÓN ABSOLUTA	61
2.1.13 / MANEJO DONANTE PULMONAR	61
Manejo hemodinámico	61
Manejo y estrategias ventilatorias	62
Fibrobroncoscopia	65
Dispositivo “ex vivo” (EVLP)	65
Medidas farmacológicas	66

2.2 / ORGANIZACIÓN Y ASIGNACIÓN DEL TRASPLANTE PULMONAR	67
2.2.1 / ASIGNACIÓN DE TRASPLANTES PULMONARES MUNDIALMENTE	67
2.2.2 / ASIGNACIÓN DE TRASPLANTES PULMONARES EN ESPAÑA	70
2.2.3 / CRITERIOS CLÍNICOS	73
Pacientes priorizados	73
Pacientes electos	75
Criterios territoriales	76
Trasplante corazón-pulmón	77
Trasplante combinado pulmón	77
Consideraciones bioéticas en el modelo de asignación de órganos D-R en el trasplante pulmonar	78
2.3 / REDES NEURONALES	80
2.3.1 / INTRODUCCIÓN	80
2.3.2 / ALGORITMO DE APRENDIZAJE AUTOMÁTICO PARA BIOMEDICINA DE TRASPLANTE	85
3 / HIPOTESIS DE TRABAJO	87
4 / OBJETIVOS	91
5 / PACIENTES Y MÉTODO	95
5.1 / DISEÑO DEL ESTUDIO	97
5.2 / CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	98
5.3 / VARIABLES DE ESTUDIO	98
5.4 / ANÁLISIS MATEMÁTICO	101
5.4.1 / METODOLOGÍA	101
5.4.2 / MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA (LR)	101
5.4.3 / REDES NEURONALES DE UNIDADES DE PRODUCTO (PUNN)	103
5.4.4 / REDES NEURONALES EVOLUTIVAS DE UNIDADES DE PRODUCTO (EPUNN)	105
5.4.5 / ESTIMACIÓN DE LOS COEFICIENTES DE LOS MODELOS DE RED LEPU Y LRIPU	107
6 / RESULTADOS	111
6.1 / ANÁLISIS DESCRIPTIVO	113
6.2 / MODELOS REDES NEURONALES	114
7 / DISCUSIÓN	125
8 / CONCLUSIONES	135
9 / BIBLIOGRAFIA	139

Índice de ilustraciones

Ilustración 1. Dios Ghanesa de mitología hindú, trasplantado de cabeza de elefante para obtener sabiduría y fuerza	23
Ilustración 2. Trasplante de un miembro por San Cosme y San Damián	24
Ilustración 3. James Hardy realizó el primer trasplante de pulmón en 1963	27
Ilustración 4. Profesionales que participaron en 1993 en el primer trasplante pulmonar en el Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba	27
Ilustración 5. Trasplantes pulmonares realizados en España entre 1990-2020	28
Ilustración 6. Evolución de los donantes pulmonares generados en España. Se indica el número de donantes en asistolia también. España 2020	29
Ilustración 7. Trasplantes pulmonares según donantes en España 2011-2020	32
Ilustración 8. Trasplantes pulmonares de asistolia por centro trasplantador y año 24	33
Ilustración 9. Dispositivo de perfusión pulmonar “ex vivo”	34
Ilustración 10. Durante toda la cirugía de banco se emplean medidas que aseguran la hipotermia y buena conservación del órgano	41
Ilustración 11. El inflado pulmonar para el traslado debe estar reducido al 50-75% de la capacidad pulmonar total	41
Ilustración 12. Tipos de trasplante pulmonar realizado en España. 2011-2020	45
Ilustración 13. Diagnósticos de pacientes adultos en lista de espera de trasplante pulmonar. España 2020	46

Ilustración 14. Diagnostico de los pacientes trasplantado de pulmón en España 2020	46
Ilustración 15. TAC torácico de paciente con EPOC en lista de espera para trasplante pulmonar. En el parénquima pulmonar, se visualizan áreas de enfisema centrolobular y paraseptal bilateral	47
Ilustración 16. TAC torácico con áreas de fibrosis pulmonar y panalización así como, hallazgos histológicos de fibrosis pulmonar. Parénquima con extensa fibrosis de los sectores con nódulos fibróticos que colapsan los espacios aéreos, limitando la capacidad aérea de estos	49
Ilustración 17. TAC torácico de paciente con Fibrosis Quística en lista de espera de trasplante pulmonar. Correlación con su estudio anatomopatológico, donde el parénquima presenta abundante fibrosis, pero con presencia de bronquiectasias	51
Ilustración 18. Aplicación unipulmonar del dispositivo de perfusión pulmonar “ex vivo”	65
Ilustración 19. Evolución de lista de espera global de trasplantes pulmonares en España durante 2020	78
Ilustración 20. (a) Ejemplo de red feedforward. (b) Ejemplo de red recurrente	103
Ilustración 21. Estructura de red neurona basada en unidades producto	105
Ilustración 22. Diagrama del algoritmo evolutivo empleado en esta tesis	107
Ilustración 23. Procedimiento para la creación del modelo LRIPU	108
Ilustración 24. Evolución de trasplantes y lista de espera pulmonar en España 2011-2020	128
Ilustración 25. Equipo de perfusionistas manejando dispositivo ECMO en perfusión regional normotérmica de donante multiorgánico en asistolia	131

Índice de tablas

Tabla 1. Perfil del donante en función del VHC	36
Tabla 2. Perfil del receptor en función del VHC	37
Tabla 3. Manejo del trasplante pulmonar según el perfil serológico VHC del donante-receptor	37
Tabla 4. Características demográficas, causas de muerte, antecedentes personales de los donantes de los que se implanta al menos un pulmón. España 20202.	60
Tabla 5. Características clínicas de los donantes en Muerte Encefálica que se implanta al menos uno de los pulmones	60
Tabla 6. Criterios de distribución pulmonar según grupo sanguíneo, para receptores priorizados. España 2021	74
Tabla 7. Criterio de distribución pulmonar según grupo sanguíneo, en receptores en situación electiva. España 2021	76
Tabla 8. Criterios de distribución pulmonar según modelo territorial en España 2021	76
Tabla 9. Criterio de distribución pulmonar por grupo sanguíneo en receptores de corazón-pulmón en España 2021	77
Tabla 10. Resultados estadísticos de métricas y número de conexiones, utilizando una validación cruzada de 10 opciones.	114
Tabla 11. Suma de las 10 matrices de confusión obtenidas por los modelos LR, EPUNN, LRPU y LRIPU (Y=0, muerte del injerto e Y=1, supervivencia del injerto)	116
Tabla 12. Expresión de ecuación de probabilidades asociada al modelo LRIPU	116
Tabla 13. Lista de variables de entrada usadas en el estudio	118

Índice de abreviaturas

AEVP o ELWI: Valores de agua extravascular pulmonar
ADDs: antivirales de acción directa
ARDS: American Respiratory Disease Society
AVC: accidente vascular cerebral
AZA: azatioprina
BAL: lavado broncoalveolar
BODE: score compuesto por índice de masa corporal (B), FEV1 predicho (O), disnea (D), capacidad para hacer ejercicio (E)
CATA: coordinación autonómica de trasplantes de Andalucía
CPB: bypass cardiovascular
DBD: donor brain death
DCD: donor cardiac death
DE: desviación estándar
DLCO: diffusing capacity or transfer factor of the lung for carbon monoxide
DPI: disfunción primaria del injerto
D-R: donante-receptor
EAs: algoritmos evolutivos
ECMO: membrana de oxigenación extracorpórea
EGCs: estimuladores de guanilato ciclasa soluble
EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica
EPUNN: red neuronal evolutiva de unidades de producto
EVOP: enfermedad venooclusiva pulmonar
FEV1: forced expiratory volume in 1 second
FPI: fibrosis pulmonar idiopática
FQ: fibrosis quística
HCP: hemangiomatosis capilar pulmonar
HTP: hipertensión pulmonar
IA: inteligencia artificial
IL: interleuquina
IMC: índice de masa corporal
IPDES5: inhibidores de la fosfodiesterasa 5
ISHLT: International Society of Heart and Lung Transplant
LAM: linfangioleiomiomatosis
LAS: lung allocate score
LMT: logistic model tree
LRIPU: regresión logística con covariables iniciales además de unidades de producto
LRPU: regresión logística con producto de unidad
MLP: multilayer perception
MOEA: multi-objective evolutive algorithm
MOP: multi-objective optimization problem
MPENSGA2: memetic pareto evolutionary approach basado en el algoritmo evolutivo NSGA2
MS: minimum sensitivity

MSI: mínima sensibilidad individual
NN-CCR: neural network-CCR
NN-MS: neural network- MS
NO: óxido nítrico
NSGA2: nondominated sorting genetic algorithm II
NYHA: New York Heart Association
ONT: Organización Nacional de Trasplantes
OPTN: Organ Procurement and Transplantation Network
PaFi: relación de presión arterial de oxígeno con la fracción de oxígeno inspirada
PaCO2: presión parcial de dióxido de carbono
PaO2: presión parcial de oxígeno
PAPm: presión arterial pulmonar media
PEEP: presión positiva espiratoria
PG: prostaglandina
PGE2: prostaglandina E2
PUNNs: redes neuronales de unidades de producto
RL: regresión logística
RNA: red neuronal artificial
SaO2: saturación arterial de oxígeno
SD: *standard deviation*
SDRA: síndrome del distres respiratorio del adulto
UCI: unidad de cuidados ntensivos
UNOS: United Network of Organ Sharing
TCE: traumatismo craneoencefálico
TLC: total lung capacity
TP: trasplante pulmonar
TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa.
VHC: virus hepatitis C
VIH: virus de inmunodeficiencia humana
W6T: test de la marcha

1 / Prólogo

Mucho ha evolucionado la medicina desde aquel 11 de junio de 1963, en que el doctor James D. Hardy en Jackson (Mississippi) realizara el primer trasplante pulmonar. El primer receptor pulmonar no fue un reo de 58 años, condenado a muerte y enfermo de cáncer de pulmón e insuficiencias respiratoria y renal, que accedió a trasplantarse con la condición de que su pena sería conmutada dada su “contribución a la causa por la humanidad”. Desgraciadamente, durante 16 días el pulmón izquierdo trasplantado funcionó perfectamente, pero el paciente falleció tras reagudización de su disfunción renal.

Desde entonces las técnicas quirúrgicas y el manejo clínico han evolucionado de manera vertiginosa –nuevos fármacos inmunosupresores, nuevos sistemas de soporte como los oxigenadores de membrana (ECMO)–, con lo que se ha conseguido mejorar los resultados de manera progresiva y, sobre todo, la supervivencia al trasplante pulmonar.

Este tipo de trasplante se ha convertido en una realidad terapéutica cada vez más demandada y pudiéndose realizar en receptores más complejos, que inicialmente no se contemplaban, aumentando sus indicaciones; todo ello sin aumento paralelo de la tasa de donación a nivel mundial, lo que ha provocado un desequilibrio que se manifiesta en un aumento de tiempo de los receptores para trasplantarse y en un aumento de cifras de mortalidad en estas listas de espera.

Para intentar subsanar este déficit de injertos pulmonares, se abandona la exclusividad de trasplante pulmonar de “órganos perfectos” y se empiezan a utilizar órganos con criterios expandidos. La clave del éxito en el trasplante de órganos con criterios expandidos está en buscar a su “receptor ideal”.

En general la validación y aceptación de un órgano se fundamenta en criterios clínicos del donante y la opinión relativamente subjetiva del cirujano torácico. Pero, además de estos criterios, influyen sobre la supervivencia y función primaria del injerto otras variables como factores intraoperatorios, tanto en la extracción como en el implante, factores de preservación, tiempos de isquemia y otros relativos al receptor como patología pulmonar que indica el trasplante, estado del receptor, etc.

Toda esta información debe ser analizada y procesada para aumentar nuestro conocimiento, de manera que mejore la función y la supervivencia de nuestros trasplantes.

La asignación de pulmones donados a receptores en lista de espera tiene que seguir y cumplir, principalmente, los principios de justicia, equidad, utilidad y beneficencia de manera que se debe hacer una asignación óptima que garantice la utilización idónea del limitado número de injertos.

Para garantizar su correcta función primaria, buena evolución postoperatoria y supervivencia, recurrimos a los avances matemáticos de las redes neuronales artificiales las cuales identifican un patrón asociativo entre un conjunto de variables que serán predictores (entrada) y los estados que son catalogados como dependientes de dichos valores (salida). Con este método de predicción basado en la experiencia previa con múltiples datos de donantes y receptores intentaremos generar un modelo de asignación que mejore objetivamente el modelo clásico convencional, sujeto a interpretaciones subjetivas de los distintos especialistas.

2 / Antecedentes

2.1 / INTRODUCCIÓN AL TRASPLANTE PULMONAR



Ilustración 1. Dios Ghanesa de la mitología hindú, trasplantado de cabeza de elefante para obtener sabiduría y fuerza

2.1.1 / HISTORIA DE LOS TRASPLANTES

Desde el origen de la humanidad hasta nuestros días, siempre ha existido la búsqueda de la salud, constante que ha experimentado un desarrollo paralelo y gradual al desarrollo de las civilizaciones. En la antigua Mesopotamia, unos 3000 años antes de Cristo, aparecieron las primeras prácticas de la medicina. El desarrollo médico ha ido de la mano del esplendor socioeconómico de la cada civilización^[1].

La medicina goza de un elevado prestigio y los registros documentados de la civilización del antiguo Egipto, así como de cadáveres momificados, papiros y jeroglíficos revelan el alcance de su desarrollo médico, que trata muchas patologías como fracturas, reumatismo, lesiones de columna, etc.^[2].

La visión del trasplante siempre ha existido en la civilización, gracias a héroes y dioses. En el origen del hinduismo (2000 a.C.) se encuentra el ejemplo más antiguo. El primer dios, Ghanesa, en la mitología hindú, surgió de un hijo del rey Shiva que se sometió a una operación de trasplante de cabeza de elefante, lo que le concedió gran sabiduría y fuerza^[3].

Antecedentes

Los primeros pensadores científicos que se conoce fueron los griegos. La *Ilíada* de Homero (800 a. C.) ya utilizaba términos médicos y anatomía descriptiva en sus relatos. Hipócrates escribió uno de los primeros artículos quirúrgicos, en el que describía técnicas, recomendaciones, materiales, etc.^[4]

Posteriormente y ya en la cultura romana, destacó sin duda Galeno (129–199 d.C.), un guerrero, gladiador y cirujano dedicado al estudio de la anatomía humana. La mayor parte de su investigación se ha conservado y se difundió hasta el Renacimiento^[5].

Se conoce como el primer trasplante de tejido compuesto el realizado por cristianos hacia el año 348 d.C., en el que los hermanos gemelos Cosme y Damián combinaron leyenda y ficción, al trasplantar al diácono Justiniano. Este presentaba en su pierna un cuadro de isquemia severa secundaria a sepsis. Realizaron la amputación de miembro inferior y el injerto de la misma zona del cuerpo de un fallecido que fue su donante^[6].



Ilustración 2. Trasplante de un miembro por San Cosme y San Damián

El mundo árabe aparece como puente entre la medicina clásica grecorromana y el Renacimiento. Además de traducir una gran cantidad de obras médicas clásicas, aportaron mucha novedad. Como ejemplo, Abulcasis, nacido en Córdoba (936–1036 d.C.), describe en sus artículos el abordaje terapéutico de ligaduras de arterias y fracturas.

Avicena (980–1073 d. C.) escribió “*Canon de la Medicina*”, centrándose en el progreso de la anatomía y fisiología, además de realizar una magnífica actualización de los materiales quirúrgicos^[7].

Después de la caída del Imperio Romano, hasta el mundo occidental del siglo XV, la medicina entró en un período de oscuridad debido al establecimiento de la superstición; durante el cual no se permitió la cirugía ni la anatomía. Fue durante el Renacimiento cuando figuras como Leonardo Da Vinci (1452–1519) volvieron a darle un notable auge. Da Vinci escribió un interesante escrito de anatomía: “*Manuscrito Anatómico*”^[8].

Paracelso (1493–1541) escribió obras dogmáticas, como su “*Opera Omnia Médico-Chemico-Chirurgica*”. Es notable su trabajo sobre lesiones por armas y otros tratamientos quirúrgicos^[9].

Andrés Vesalio ha sido considerado siempre un destacado anatomista, del cual hemos heredado verdaderas joyas, como “*De Humanis Corporis Fabrica*” (1539). Muchas de sus obras, dibujos y retratos ayudaron al desarrollo de la medicina actual^[10]. En el campo del trasplante, Gaspar de Tagliacocci, en 1597, publicó un método quirúrgico, que describía la técnica del autotrasplante nasal; proceso que aún se utiliza en la actualidad^[11].

La idea de trasplantar órganos sanos para sustituir órganos disfuncionantes continuó desarrollándose en el siglo XIX. El médico francés Paul Bert publicó, en 1863, un libro titulado “Del injerto animal”, que propició un progreso significativo, aunque los resultados de su trasplante fueron decepcionantes ^[12].

El mundo de la medicina, y más concretamente el ámbito de los trasplantes, continuó desarrollándose en los años siguientes, pero tendió a ralentizarse de tal manera que hay que avanzar hasta principios del siglo XX para considerar un desarrollo más tangible.

Destacable en el mundo de los trasplantes de órganos es la guía para suturar vasos sanguíneos, que escribió hacia 1902 Alexis Carrel. Ya desde 1906, desarrollando su labor profesional en el Rockefeller Institute for Medical Research (New York), elaboró textos sobre los trasplantes de órganos, incluyendo también los tejidos, su conservación etc. Estas aportaciones propiciaron el reconocimiento de su labor investigadora, por la cual recibió el premio Nobel de Medicina en 1912. No solo realizó labor experimental y el progreso de los trasplantes en su inicio, sino que contribuyó al desarrollo de un instrumento que se asemejaba a un corazón artificial y mostró diferentes mecanismos de complicaciones por rechazo de injertos en su fase aguda post-trasplante. Fue necesario esperar varios años más para conseguir una mejora en la comprensión de los distintos fenómenos de rechazo y, en consecuencia, un auge en el proceso y en su técnica ^[13].

Fue en Ucrania, hacia 1933, donde tuvo lugar el primer caso en el que se realizó un trasplante renal en humanos. Se efectuó a manos del Dr. Yurii Voronoy el cruce injerto–receptor entre personas que tenían cierta incompatibilidad de grupo sanguíneo; lo que se traduciría en pésimos resultados, con fallecimiento, durante su fase aguda, de la receptora a la que se le implanto el órgano ^[14].

Ya en el año 1947, Jean Hamburger determinó la singularidad de tres premisas para poder realizar cualquier trasplante ^[15]:

- Cuidar la realización de la preservación y perfusión para minimizar el grado de isquemia de los tejidos.
- Aparear grupos de compatibilidad donante–receptor, menguando así cualquier posibilidad de rechazo.
- Fomentar la búsqueda y desarrollo para el buen uso de los fármacos inmunosupresores, inclusive en aquellos casos de adecuada compatibilidad.

René Kuss, en 1951, redactó la técnica del trasplante renal más frecuente que empleamos habitualmente en la actualidad. Gracias a esta técnica, el riñón se posiciona idealmente en la fosa iliaca accediendo por vía retro peritoneal y se une a los vasos iliacos, junto a la delicada anastomosis ureterovesical que constituye la vía urinaria ^[16].

Antecedentes

Fue en 1954 en la ciudad de Boston, donde tuvo lugar, por mediación de Murray, Merrill y Harrison, el hito de realizar el primer trasplante con una larga supervivencia. Se consiguió entre donante y receptor gemelos homocigotos, evitando así la posibilidad de aparición del rechazo inmunológico^[17].

En 1958, y gracias al investigador francés Jean Dausset, se descubrieron los antígenos de histocompatibilidad. Con este hallazgo se consiguió conocer el mecanismo de reacción inmunitaria, explicando de una manera más comprensible el fenómeno de rechazo. Este el punto de partida desde el cual, se intenta evitar el rechazo mediante el emparejamiento donante–receptor histocompatibles, además de ejercitar la búsqueda de fármacos inmunosupresores como azatioprina, corticoides, ciclosporina, etc.^[18].

En el año 1959, Calne, comenzó el tratamiento con inmunosupresores, que en su inicio fue la mercaptopurina para los trasplantes renales humanos, tras los datos derivados de un estudio, que mostró que el fármaco incrementaba significativamente la supervivencia de perros trasplantados de riñón. Posteriormente, y a partir de 1960, el uso de este inmunosupresor se extendió de manera general a otros hospitales de Boston, Londres y París. La vida media de órganos trasplantados empezó a mejorar, consiguiéndose que los injertos renales trasplantados funcionaran más de 1 año. Se sucedieron diversos estudios posteriores que mostraron una mayor efectividad de la azatioprina^[19].

Según diferentes estudios, se conocía desde los años cincuenta que los corticoides disminuían la posibilidad de rechazo en el injerto de piel, pero fue en 1960, en California, cuando Goodwin, trató un rechazo renal por medio de bolo de corticoides. En el año 1963, Starzl et al. crearon un novedoso protocolo para el uso de manera sistemática en todos los trasplantes de inmunosupresores farmacológicos como la azatioprina y los corticoides^[20].

En la ciudad de Denver, hacia el 5 mayo 1963, Starzl practicó un trasplante hepático a un humano, pero fue posteriormente, en la Universidad de California, en 1967, cuando tuvo lugar un trasplante hepático en una niña de año y medio de edad con mayor éxito en la supervivencia. Estos resultados obtenidos por Starzl, así como estudios de Caine y Williams, constituyeron un punto de inflexión, a partir del cual, y hasta ahora, fueron mejorando los resultados obtenidos, pasando los trasplantes de ser una terapéutica experimental a una realidad como tratamiento^[21].

En diciembre de 1966, tuvo lugar el primer intento de trasplante de páncreas en humanos, llevado a cabo por Lillehei y Kelly, en Estados Unidos^[22]. Un año después, en Sudáfrica, el 3 diciembre 1967 se realizó el conocido primer trasplante cardiaco de las manos del prestigioso doctor Barnard^[23].

El trasplante pulmonar comenzó a desarrollarlo Demikhov. Se realizó a nivel experimental en animales–en 1946, en Rusia–^[24].

El 11 junio 1963, en Estados Unidos, se realizó el primer intento de trasplante pulmonar en humanos, que fue llevado a cabo por el equipo de James Hardy, de la Universidad de Misisipi. El éxito fue fugaz, pues aunque quedó patente la posibilidad técnica de su ejecución, el receptor falleció en el post-operatorio inmediato, tan solo 18 días después^[25].

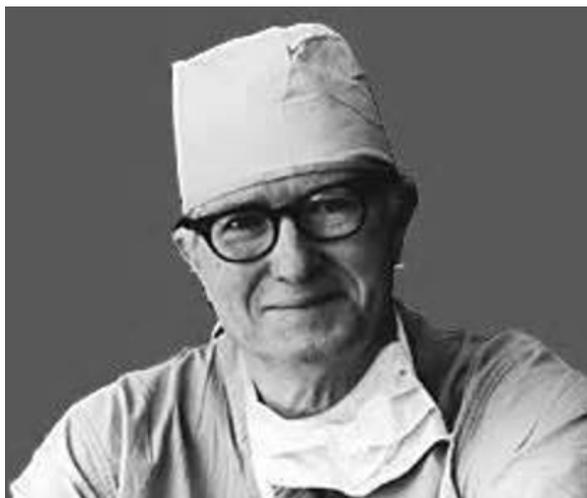


Ilustración 3. James Hardy realizó el primer trasplante de pulmón en 1963

Posteriormente, en años sucesivos tuvieron lugar el desarrollo de gran cantidad de trasplantes pulmonares con resultados desfavorables por diferentes causas, como fenómenos de rechazo inmunológico, procesos infecciosos, dehiscencia de suturas bronquiales, etc.

Fue en Toronto, en 1983, cuando el equipo del Dr. Cooper, obtuvo una supervivencia en el trasplante pulmonar por encima de los 6 años ^[26].

El primer trasplante bipulmonar, realizado en el año 1986 por Dark, consistió en un trasplante en bloque, técnica muy compleja y con múltiples complicaciones, como aparición de isquemia en el órgano trasplantado o denervación cardíaca ^[27].

En España, hasta principios de la década de los 90 del pasado siglo no tuvieron lugar los primeros trasplantes de pulmón con resultados satisfactorios, que se realizaron en 1990 en el Hospital Vall'Hebron, posteriormente en el Hospital Puerta de Hierro (1991), le siguieron los realizados hospitales como H. La Fe (1992), H. Reina Sofía (1993), H. Marqués Valdecilla (1997), H. Juan Canalejo (1999) ^[28].



Ilustración 4. Profesionales que participaron en 1993 en el primer trasplante pulmonar en el Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba

2.1.2 / SITUACIÓN ACTUAL DE LOS TRASPLANTES PULMONARES EN ESPAÑA

España ha presentado en 2020, una tasa de donación de 37,4 donantes por millón de población (1777 personas fueron donantes de órganos); con un total de 4427 trasplantes, algo alejado del record histórico de donaciones y de trasplantes de órganos sólidos, que se obtuvieron en el 2019, con 48,9 donantes por millón de población y 5.499 trasplantes (descenso del 18,8 % en trasplante y 22,8 % en donación). Este descenso se debe principalmente a las dificultades debidas a la pandemia COVID-19.

De estos 4427 trasplantes, 2072 fueron trasplantes renales, 1034 hepáticos, 366 pulmonares, 278 cardiacos, 73 de páncreas y 4 intestinales. En contexto, es destacable que pese a la crisis sanitaria desencadenada por la pandemia COVID-19, España posee una tasa de donación muy superior al resto de países en época pre-pandémica. De hecho, en 2019 Alemania tuvo 11,3 donantes por millón de población, Reino Unido 24,7, Australia 21,8, Italia 25,3, Estados Unidos 36,1, Francia 29,4. En 2020 España alcanzó una tasa de 93 trasplantes por millón de habitantes^[29].

Los **trasplantes pulmonares** muestran un claro ascenso desde hace más de una década, como se pone de manifiesto en la ilustración 5. Ya en 2019 se superaron los 400 trasplantes por primera vez, alcanzando la cifra de 419 **trasplantes de pulmón**; un total de 50 más que en 2018, en el que se realizaron 369, mientras que en los dos años anteriores se efectuaron 363 trasplantes en 2017 y 307 en 2016. En 2020, pese a la pandemia COVID, se consiguió una cifra bastante elevada, con un total de 336 trasplante pulmonares –259 de ellos fueron bipulmonares. En los últimos 30 años, el trasplante de pulmón se ha convertido en la única opción terapéutica para los pacientes con insuficiencia respiratoria que han agotado otros tratamientos médicos y quirúrgicos. Esta opción ha posibilitado que en España se hayan realizado un total de 5575 trasplantes de pulmón desde que se abrieran los programas de trasplante pulmonar 1990 en el Hospital Vall´ de Hebrón^[29].

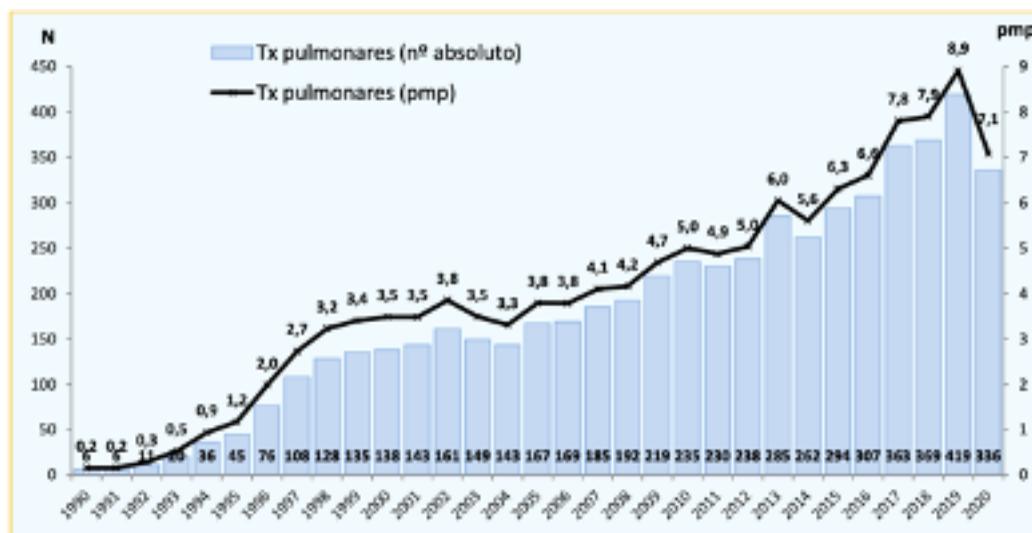


Ilustración 5. Trasplantes pulmonares realizados en España entre 1990-2020

El trasplante pulmonar se caracteriza por una gran escasez de órganos a trasplantar. Como ejemplo, en todo 2020 en España, de los 2.301 donantes que se tenían, 589 se ofrecieron como donantes de pulmón y solo 316 fueron trasplantados, como se puede apreciar en la ilustración 6^[29]. Las características del órgano a trasplantar en el caso del pulmón, exigen el cumplimiento de una serie de variables como, por ejemplo, tener un índice de oxigenación del donante “presión arterial de oxígeno (PaO₂) / fracción de oxígeno inspirada (FiO₂)” superior a 300, edad menor de 55 años, imagen radiológica compatible con la normalidad, etc.; lo que hace escasos el número de pulmones a trasplantar en relación con la obtención de otros órganos como riñón, hígado u otros órganos sólidos.



Ilustración 6. Evolución de los donantes pulmonares generados en España. Se indica el número de donantes en asistolia también. España 2020.

A pesar de las buenas cifras en nuestro país, el número de **trasplantes de pulmón** sigue batiendo nuevos máximos año tras año en España, si excluimos el periodo de pandemia COVID-19. Este incremento es debido, sobre todo, al aumento del *pool* de donantes, que se ha hecho realidad gracias a la posibilidad de crecimiento de donación por medio de otras variantes como son la donación en asistolia, el trasplante lobar de donante vivo, la preservación pulmonar ex vivo y el aumento de los donantes con criterios expandidos. Sin embargo, en la actualidad, y pese al incremento de donantes pulmonares que se realiza en todo el mundo, la demanda de órganos sigue superando la oferta de pulmones adecuados^[30].

2.1.3 / SITUACIÓN ACTUAL DE LOS TRASPLANTES PULMONARES A NIVEL MUNDIAL

A nivel mundial, se efectúan al año más de 4600 trasplantes pulmonares. Aproximadamente el 55 % se realizan en Norteamérica y un 36 % en Europa. Aproximadamente el 80 % de los trasplantes pulmonares son bilaterales^[31].

Antecedentes

Los trasplantes realizados aumentan gradualmente con el tiempo, mientras la proporción de ellos realizados en Norteamérica disminuye con respecto al resto del mundo. Esto puede tener relación con que la edad media de donantes en Norteamérica se sitúa entre los 30 y los 40 años, mientras en Europa es de 51 años^[32]. Mundialmente podemos hablar de un envejecimiento general del grupo de donantes, que tienen características cambiantes como son la disminución de las tasas de tabaquismo, el aumento de comorbilidades relacionadas con el síndrome metabólico como diabetes y/o la hipertensión arterial. La causa más frecuente de etiología del fallecimiento, son los accidentes cerebrovasculares y la anoxia cerebral, mientras las muertes por traumatismo craneal disminuyen globalmente^[32].

En la actualidad, a nivel mundial podemos hablar de una media de supervivencia tras el trasplante pulmonar de unos 6,2 años, dándose la situación de que, si se consideran los trasplantados que sobreviven el primer año, la media de supervivencia se eleva hasta los 8,3 años. Progresivamente la supervivencia de estos trasplantes va creciendo, de forma que se ha pasado de la década próxima a los años 90, con una media de 4,3 años, la de 6,5 años en la década en el entorno de 2010^[31].

Son destacables las importantes diferencias que aparecen entre los resultados de las distintas regiones a nivel mundial; diferencia que es también apreciable entre distintos centros hospitalarios. En torno al 66 % de todos los trasplantes se realizan en centros de alto volumen (más de 30 trasplantes pulmonares por año), asociándose estos centros a una mayor supervivencia^[33]. Varios centros grandes informan actualmente de tasas de supervivencia a 1 y 5 años del 87–93 % y del 77–80 %, respectivamente, en sus cohortes más recientes^[34].

El crecimiento del número de trasplantes a nivel mundial, igual que ocurre en España, viene de la mano de la ampliación del pool de donantes mediante asistolia, preservación pulmonar ex vivo, ampliación de donantes marginales o de riesgo no estándar y trasplantes de lóbulos pulmonares de vivo.

2.1.4 / DONANTES EN ASISTOLIA

La reacción de los equipos de trasplantes a nivel internacional ante la escasez de órganos fue un gran impulso al desarrollo de nuevas técnicas. Varios hospitales, ante esta realidad, comenzaron la extracción de órganos provenientes de donantes en asistolia. Así, aunque en 1989 se realizó alguna extracción aislada de este tipo, fue en 1995, tras la Conferencia Internacional celebrada en Holanda, concretamente en la ciudad de Maastricht, cuando se elaboraron las bases que regulaban y conceptualizaban a este tipo de donante^[35, 37]. En esta conferencia se dio clasificación a las diferentes posibilidades de donación en asistolia dentro de los 4 tipos distintos que se pueden presentar, con el objeto de valorar de manera más aproximada, tanto las características presentadas, como los resultados de los diferentes grupos:

- Tipo I: Fallecido previamente a la llegada al hospital, conociendo con exactitud el tiempo en asistolia.

- Tipo II: Fallecido intrahospitalariamente después de refractariedad a la práctica de maniobras de resucitación cardiopulmonar.
- Tipo III: Fallecido tras retirar soporte vital de manera controlada en situaciones de daño irreversible—frecuentemente suele tratarse de daño neurológico severo.
- Tipo IV: Fallecido diagnosticado de muerte cerebral que presenta asistolia previamente a la extracción de órganos.

Los cuatro tipos descritos inicialmente se pueden simplificar en dos subgrupos, que se corresponderían con los siguientes:

- “Donantes en asistolia no controlada” que está formado por los tipos I y II.
- “Donantes en asistolia controlada” (DAC), donde se incluyen los tipos III y IV. En estos la parada cardiaca sobreviene en medio más favorable, ocurriendo en un centro hospitalario ^[35,39].

En Madrid, en 2011, se revisó nuevamente la clasificación de los donantes en asistolia, aclarando las categorías Maastricht y adaptando dicha clasificación, de manera que se adecuó a la realidad y experiencia acumulada. De esta forma se formuló la clasificación de Maastricht modificada –Madrid 2011 ^[36]:

- Donación asistolia no controlada
 - I. Fallecidos fuera del hospital: incluye pacientes críticos con una muerte súbita, traumática o no, fuera del hospital que, por razones obvias, no son resucitadas.
 - II. Resucitación infructuosa: aquí estarán aquellos pacientes que presentan un paro cardiaco y se les aplica los mecanismos de reanimación cardiopulmonar sin resultado favorable. En este apartado se puede diferenciar dos subapartados:
 - » Extra hospitalaria: aquí ocurrirá esa parada cardiaca en ambiente extra hospitalario y será atendida por emergencias extra hospitalarias. El paciente será trasladado con soporte respiratorio y maniobras cardio-compresivas hasta el centro hospitalario.
 - » Intrahospitalaria: el paro cardiaco ocurrirá siempre dentro del hospital, de manera más o menos presencial por el personal sanitario oportuno, el cual aplica sin pérdida de tiempo maniobras de reanimación cardiopulmonar.
- Donación asistolia controlada
 - III. Mientras se espera la parada cardiaca: a este subgrupo pertenecen aquellas personas a

las que el equipo médico decide realizar limitación de la terapia de soporte vital, tras información a familiares o representantes legales del paciente.

IV. Cuando sobreviene la parada cardiaca estando en muerte encefálica: son pacientes que tienen una parada cardiaca durante el diagnóstico de muerte encefálica o tras haber realizado este diagnóstico, antes de iniciarse la extracción de órganos.

España cuenta con una de las legislaciones sobre donación y trasplantes más avanzadas a nivel internacional. Mediante su aplicación, el Modelo Español de trasplante ha permitido que nuestro país sea líder en esta materia. Esta legislación muestra detalladamente y de forma concreta los criterios legales para el diagnóstico de muerte de las personas, englobando tanto los requisitos en muerte por parada cardiorrespiratoria, como la muerte encefálica^{[35][40]} de esta forma, se escribe la normativa del Real Decreto. Para esto se redactaron las normativas el 28 diciembre, el Real Decreto 1723/2012, que regulará toda la actividad sobre la obtención, uso clínico y coordinación de órganos y tejidos humanos para el trasplante, estableciendo la normativa de seguridad y también de calidad. La asistolia controlada y la no controlada juegan un papel primordial en la donación pulmonar.

En el año 2020 España, de los 336 donantes pulmonares, 95 de las donaciones fueron de donantes en asistolia^[29].

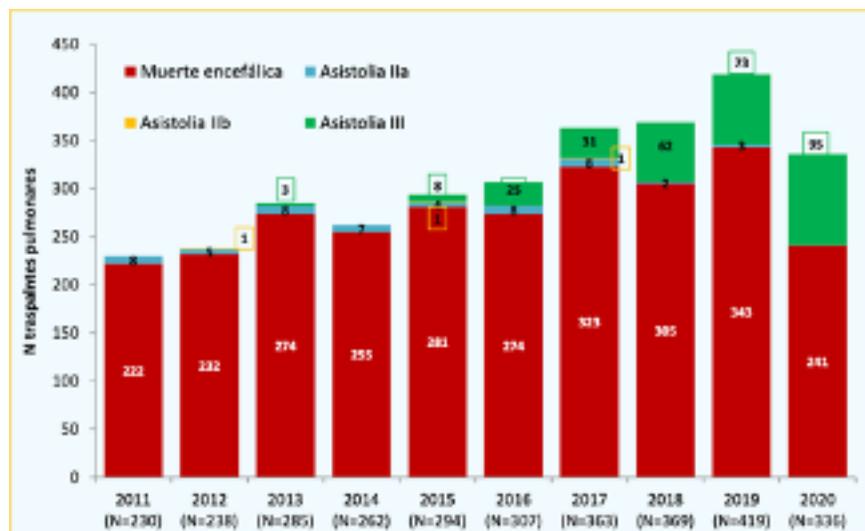


Ilustración 7. Trasplantes pulmonares según donantes en España 2011-2020

El primer caso de trasplante pulmonar en DAC fue en 1995, llevado a cabo por D'Alessandro et al.^[41]. En el año 2001, Steen et al. Realizaron el primer trasplante pulmonar en donación en asistolia no controlada^[42]. Algo más tarde, en 2002, en el hospital Puerta de Hierro de Madrid, debido a la citada evolución de la legislación en España, se trasplantó el primer pulmón proveniente de un donante en asistolia.

Desde estos inicios, este tipo de donación ha crecido notablemente en todos los centros trasplantadores de pulmón y de manera progresiva en los últimos años, según se muestra en la ilustración 8.

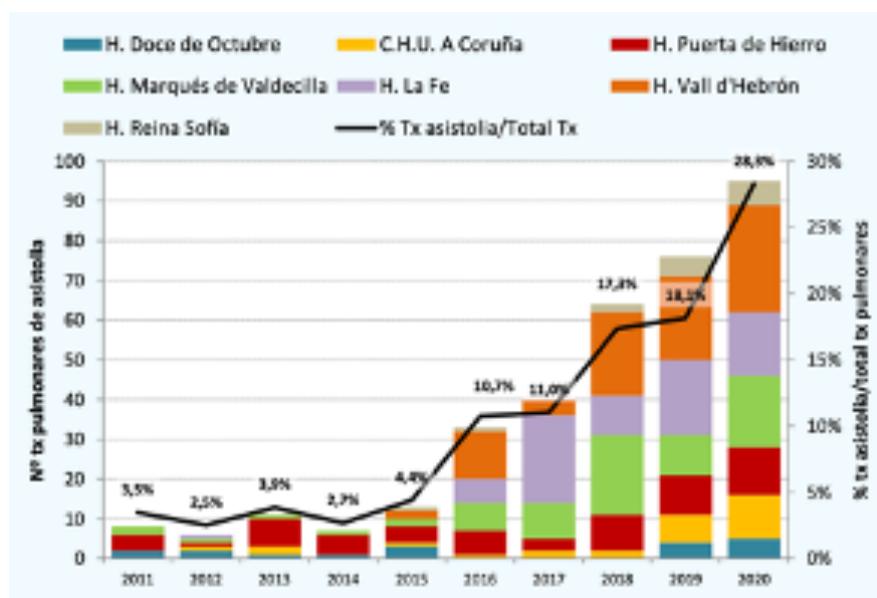


Ilustración 8. Trasplantes pulmonares de asistolia por centro trasplantador y año

Cypel et al. mostraron el análisis de resultados de los implantes trasplantados de donación en asistolia según la base de datos de la ISHLT. El estudio, de carácter retrospectivo, compara 306 trasplantes de pulmón con origen de donación en asistolia, frente a 3992 de donantes de muerte encefálica. Este estudio concluye que no existen diferencias estadísticas significativas en la supervivencia a 30 días, al año o a los 5 años^[43].

La donación en asistolia se presenta como la mayor fuente de expansión de los trasplantes pulmonares; de forma que se ha podido relacionar incluso con una menor respuesta inflamatoria, traducida en baja incidencia de disfunción primaria del injerto.

A diferencia de la donación en asistolia, la muerte cerebral produce un incremento en la activación de mecanismos inflamatorios e inmunológicos. Los niveles de citoquinas en sangre, de carácter pro-inflamatorio tras la muerte encefálica, genera un incremento y, por supuesto, una sobreexpresión a nivel de órganos periféricos^[44]. La noxa cerebral, y en concreto la isquemia focal o global encefálica, aumentará los niveles locales de interleucinas y el factor de necrosis tumoral –en concreto IL-1 β y TNF- α ^[45]. La IL-6 tendrá mayores niveles en el flujo de la vena yugular que en circulación sistémica^[46]. Igualmente, en el caso de la IL-1 β , la IL-8 y la IL-17, se demuestra una sobreexpresión en las células mononucleares periféricas^[47]. Tenemos un ejemplo en esta línea, que corresponde a Sommers et al.; los que, tras analizar 27 pares de trasplantes unipulmonares provenientes de donantes fallecidos por similar etiología en muerte encefálica, vieron que la muerte traumática del donante era un factor de riesgo para la disfunción primaria del injerto^[48].

2.1.5 / PRESERVACIÓN PULMONAR “EX VIVO”

Otras de las líneas de potencial crecimiento en los trasplantes pulmonares son los programas de valoración *ex vivo*. Estos programas permiten evaluar donantes límites o de compleja valoración, comprobando finalmente que son aptos para trasplantarlo. Cada vez son más los pulmones valorados en el dispositivo *ex vivo*, rescatándose gran proporción de estos para ser trasplantados.

El funcionamiento de los pulmones fuera de la caja torácica del donante y la posibilidad de implantarlos con éxito son la consecuencia de una carrera de investigación de más de 75 años, desde que Carrel y Lindbergh dieron a conocer en 1935, su artículo “The culture of whole organs”^[49]. El sistema *ex vivo* asemeja la fisiología habitual del organismo (metabolismo normal, correcta circulación-ventilación, todo ello con una normotermia de 37 °C) fuera del tórax del donante. Situación idéntica a la que encontrará cuando se implante en su receptor trasplantado^[50]. Esto es posible cuando se conectan los pulmones al circuito extracorpóreo y se realiza la perfusión con unos líquidos específicos diseñados para este sistema, que se conoce como solución de Steen (Vitrolife de Suecia). Esta solución estará enriquecida con glucosa, electrolitos y algunos aminoácidos, como albúmina y polímeros (dextrano 40), para preservar el metabolismo celular; lo que le confiere una gran capacidad oncótica, así como capacidades de preservación endotelial y de eliminación de tóxicos. Los líquidos perfundidos se introducen por la arteria pulmonar, con un nivel de presiones parciales de gases que se asemejan a la sangre venosa (solución «desoxigenada»). Los pulmones permanecerán conectados a la ventilación mecánica a través de tubo orotraqueal, asegurando siempre unos valores de ventilación protectora. En el transcurso, esta perfusión efectúa su conocida función de intercambio dentro de la normalidad y se conseguirá una transformación en solución «oxigenada» por medio de las venas pulmonares. El dispositivo incluye múltiples sensores que monitorizan diferentes parámetros (presiones parciales de gases en línea de entrada/salida, pH, temperatura, flujos, presiones, parámetros ventilatorios, etc.), lo que contribuye a validar la función pulmonar durante todo este tiempo.



Ilustración 9. Dispositivo de perfusión pulmonar “*ex vivo*”

Otra ventaja de la perfusión *ex vivo* es la recuperación de pulmones inicialmente no válidos, para su implante por edema pulmonar inmediatamente al momento de la donación. Las referidas propiedades oncóticas de la solución de Steen, permiten frecuentemente, en tan solo una o dos horas de perfusión, minimizar el edema intersticial y en el alvéolo pulmonar; así como dar estabilidad a las uniones intercelulares, preservando la integridad de la membrana alveolo-capilar. La eliminación del edema mejora los niveles de oxigenación, la compliance pulmonar y las presiones de perfusión^[51].

En el caso de aplicación de subnormotermia en dispositivos ex vivo, son diversos los estudios que demuestran la mejoría de múltiples parámetros fisiológicos, así como bioquímicos, clínicos e inmunológicos para aclarar los beneficios citoprotectores del metabolismo celular reducido a temperaturas de perfusión pulmonar subnormotérmicas, que podrían mejorar aún más la preservación de órganos en donantes de pulmón en asistolia^[52].

Una ventaja más de esta técnica es que optimiza los pulmones de los donantes, previamente al trasplante –entre ellos la posibilidad de aplicar tratamientos habituales, como terapias antibióticas o inmunoterapia a estos pulmones, o también intervenir con cirugía de ajuste de tamaño del injerto de manera más precisa.

Evaluación, recuperación y mejora del injerto son las características principales de la perfusión ex vivo, que permite que el número de trasplantes aumente y sean proporcionales a las necesidades de la lista de espera de los órganos pulmonares.

2.1.6 / DONANTES MARGINALES DE PULMÓN CON CRITERIOS EXPANDIDOS O DONANTES DE RIESGO NO ESTÁNDAR (DRNE)

Otros de los caminos que se están explorando y desarrollando en los últimos años consisten en contemplar los criterios de donantes pulmonares ampliados, aumentando así el conjunto de donantes que habitualmente no suelen cumplir criterios ideales para donantes de pulmón, pero pueden ser válidos para el trasplante. Se trata de donantes pulmonares cuyos órganos presentan una condición o patología que pueden afectar a la seguridad del injerto, pero que valorando el binomio riesgo–beneficio, se asume por el equipo de trasplante y el propio receptor. En la actualidad, el número de donantes con estas características en nuestro país, alcanza cifras en torno al 5 %^[53]. Para la valoración, evaluación, aceptación y trasplante de donantes pulmonares con criterios ampliados es fundamental una excelente comunicación entre coordinación de trasplantes y los equipos de trasplante pulmonar. De especial relevancia también el seguimiento y estudio de los pacientes trasplantados con DRNE, lo que, con el análisis de los resultados, servirá para ampliar y delimitar el riesgo de los trasplantes en estos casos. El avance de la medicina y terapias de algunas enfermedades descubiertas en los últimos años, amplía los límites de seguridad de estos trasplantes.

Donantes con sospecha de infección

Virología positiva VHC. Como claro ejemplo en este último aspecto, tenemos a los donantes con serología positiva para el virus de la hepatitis C (VHC). La sugerencia de trasplantar solamente receptores con anti-VHC positivo y VHC-RNA positivo es controvertida, hoy en día. El descubrimiento de los fármacos antivirales con buena respuesta y tolerancia al tratamiento, incluso en pacientes trasplantados, y el abandono de terapias con efectos indeseables, como era el interferón, han transformado totalmente la historia de esta enfermedad. Dadas estas nuevas terapias, las recomendaciones de trasplantar órganos con donante VHC se ha generalizado y se han abandonado las

Antecedentes

indicaciones clásicas ^[54]. En la actualidad, en el emparejamiento donante–receptor se aplicará la diferenciación en el momento de la oferta si estamos ante un donante VHC + virémico o no virémico. Esta diferenciación se podrá determinar mediante PCR o antigenemia ^[55]. En caso de que exista duda o desconocimiento sobre la carga viral del donante, se considerará como virémico hasta tener un resultado de la misma (Tabla 1). Los trasplantados con donantes con serología VHC negativa, pero con factores de riesgo se deben de monitorizar en el postoperatorio mediante la seriación de ARN-VHC (1 semana, 1 mes, 3 meses) para la detección de una posible transmisión del VHC, para poder realizar una actuación correcta en consecuencia (Tabla 3) ^[55].

CRIBADO SEROLÓGICO: ANTI-VHC	DETERMINACIÓN DE LA CARGA VIRAL: ARN-VHC (PCR/ANTIGENEMIA)	VALORACIÓN DEL RIESGO
+	?	Riesgo de transmisión desconocido. Se maneja como carga viral +
+	-	Infección previa no activa (curación tras tratamiento o aclaramiento espontáneo). Transmisión improbable.
+	+	Infección VHC activa. Riesgo de transmisión cercano al 100 %.
-	-	Descarta infección VHC (salvo infección aguda en días previos)

Tabla 1. Perfil del donante en función del VHC

En cuanto a los receptores pulmonares, habrá que conocer que la infección por el VHC en pacientes trasplantados, y por tanto inmunosuprimidos, es más acelerada en cuanto a su evolución que en pacientes inmunocompetentes. El tratamiento antiviral (con antivirales de acción directa, AADs), con pautas pangénóticas, ha demostrado una alta eficacia, así como seguridad en los trasplantados pulmonares ^[56]. En el caso del trasplante pulmonar, al no ser este un órgano diana especialmente afectado por VHC, a diferencia de hígado y riñones, el riesgo será exclusivamente de transmisión de la infección. Atendiendo a la infección por VHC podemos atender a 3 perfiles en el receptor (Tabla 2).

CRIBADO SEROLÓGICO: ANTI-VHC	DETERMINACIÓN DE LA CARGA VIRAL: ARN-VHC/ PCR	VALORACIÓN DEL RIESGO
+	-	Infección previa NO ACTIVA (cura- ción tras tratamiento/aclaramiento espontáneo).
+	+	Infección VHC ACTIVA por el VHC
-	-	Ausencia de contacto previo con VHC

Tabla 2. Perfil del receptor en función del VHC

RECEPTOR PULMONAR Está indicado el tratamiento en receptor comprobada PCR + de VHC			
		Anti-VHC (-)	Anti-VHC (+)
DONANTE	Anti-VHC (+) ARN-VHC (-)	Se acepta monitorización estrecha receptor por PCR	Se acepta
	Anti-VHC (+) ARN-VHC (+) / desconocida	Se acepta monitorización estrecha receptor por PCR Tratamiento en el receptor	Se acepta monitorización estre- cha receptor por PCR Tratamiento en el receptor

Tabla 3. Manejo del trasplante pulmonar según el perfil serológico VHC del donante-receptor

Donantes con sospecha de infección respiratoria. La transmisión de infección donante–receptor pulmonar ha sido descrita en diversos trabajos. La importancia de esta transmisión dependerá del tipo de germen implicado en la infección y la sensibilidad a los antibióticos.

Entre las recomendaciones en el donante pulmonar con sospecha de infección respiratoria tendremos que realizar aspirado traqueobronquial, tanto en donante como en receptor, previamente al proceso de trasplante.

Si hay sospecha de infección activa lo ideal es el tratamiento eficaz al menos 48 horas antes del implante, con respuesta clínica a éste, valorada por estabilidad hemodinámica. Después deberá continuarse en el receptor una vez implantado el injerto durante 7–14 días.

Debe de considerarse contraindicación relativa la colonización por gérmenes con alta resistencia antibiótica (*Klebsiella pneumoniae* o *Acinetobacter Baumannii* resistente a carbapenemas, *Pseudomonas* multiresistente, *Mycobacterium Abscessus*, *Burkholderia cenocepacia*). Se debe limitar el uso del injerto a situaciones de receptor extremas o con posibilidad de terapia antibiótica.

Pulmones con cultivos microbiológicos positivos podrán ser considerados para el trasplante, siempre extremando la vigilancia de evolución del receptor.

La infección más frecuente en los donantes es la infección respiratoria, favorecida, entre otras cosas, por la situación de emergencia en la que se procede a la intubación orotraqueal. La existencia de una colonización o infección respiratoria podría descartar, según los grupos, el trasplante pulmonar, pero no el trasplante de otros órganos de este donante. Cada vez más, los donantes ingresados en la UCI están expuestos a infección por bacterias multirresistentes con el consiguiente resultado de morbilidad y mortalidad de los receptores trasplantados de órganos sólidos^[57]. Está descrito en algunos trabajos que la estancia prolongada en UCI (más de 7 días), el uso de vasopresores y la necesidad de reanimación cardiopulmonar son factores independientes de riesgo para predecir en donantes con infección de gérmenes multirresistentes a antibióticos^[58]. Si bien la pequeña experiencia en estos casos, nos sugiere que los órganos con gérmenes multirresistente pueden ser trasplantados. Parece sensato descartar la donación pulmonar en caso de que el donante presente colonización por *Klebsiella pneumoniae* o *Acinetobacter Baumannii* con resistencia a carbapenemas.

En el resto de infecciones del donante no estaría contraindicado el trasplante pulmonar, siempre se tenga en tratamiento efectivo durante más de 48 horas con buena respuesta, y siempre de que no se trate de tuberculosis, gripe, infección fúngica o afectación del pulmón por otro tipo de infección.

Despistaje de infección COVID en donantes. Debido a la pandemia que atravesamos a principios de marzo de 2020, este apartado cobra especial relevancia, pues supone un verdadero reto para preservar la seguridad del donante y sus familiares, del receptor y de los profesionales dedicados a esta actividad. Todo donante, además de su historia clínica completa, exige el cribado microbiológico de SARS-COV-2 que descarte, nos haga sospechar o confirme infección por este virus; además del

estudio de posibles contactos, clínica y pruebas complementarias, incluidas las de imagen. En todos los donantes se realizará, en las 24 horas previas a la extracción del órgano (si la prueba tiene más de 72 horas individualizar el estudio a cada donante), una prueba de PCR (reacción en cadena de la polimerasa) SARS-Cov-2. Nuestro equipo para el trasplante pulmonar solo contempla la obtención de muestra de tracto respiratorio inferior mediante broncofibroscopio, si bien otros grupos evalúan con muestra de exudado del tracto nasofaríngeo. Ante la alta sospecha de infección por COVID (clínico–radiológico) o confirmación mediante PCR positiva o indeterminada, el donante debe ser descartado. Solamente se contemplará la donación de un donante COVID positivo en el caso de que se cumplan todos los siguientes criterios: haya transcurrido un mínimo de 14 días desde la aparición de los síntomas (en nuestro caso para el trasplante pulmonar, 21 días), el donante lleve mínimo 72 horas sin sintomatología de infección por COVID 72 horas previas a donación y PCR SARS-Cov2 negativo el mismo día de la donación.

En los receptores pulmonares, además de historia clínica detallada, estudio pretrasplante habitual, se realizará un estudio PCR SARS-Cov-2 para descartar infección viral activa que pudiera poner aún más en riesgo el post-operatorio de esta compleja cirugía^[59].

Donantes con sospecha de malignidad. Es importante aclarar que un potencial donante con antecedentes de neoplasia o sospecha de malignidad activa no debe contraindicar nunca automáticamente la donación. Habrá que calcular el riesgo real de la transmisión del tumor y, sobre todo, balancear el equilibrio riesgo/beneficio del trasplante en determinados receptores. La evidencia científica aporta que la transmisión neoplásica es relativamente baja en el caso de donantes bien evaluados y seleccionados: la posibilidad de transmisión, a través de los órganos usados, de neoplasia a su receptor es inferior al 0,05 %^[60]. En general, los resultados globales de estos trasplantes aparecen como esperanzadores. Será imprescindible para la evaluación y validación de los órganos valorados, la revisión de la historia clínica de manera exhaustiva, descripción de los antecedentes tumorales en el donante, su tratamiento y seguimiento, además del consentimiento informado a los receptores de órganos. La habitual urgencia del trasplante de órganos reduce la posibilidad de completar toda la información deseada; de tal manera que el médico tendrá que tomar la mejor decisión valorando los datos recopilados, la experiencia previa publicada y, sobre todo, la situación clínica y los deseos del paciente^[61]. Pese a cierto riesgo de transmisión, el trasplante pulmonar debe ser beneficioso para pacientes concretos seleccionados de la lista de espera, dadas las circunstancias actuales de escasez de órganos a trasplantar.

Existen algunas neoplasias que, por su alta posibilidad de transmisión, se descartaría la utilización de estos órganos si el diagnóstico ocurre en el momento de la donación, con un alto riesgo inaceptable, entre ellos, tales como: cáncer colón rectal estadio elevado, hepatocarcinoma, cáncer de células renales con metástasis (T3-T4), neoplasias hematológicas o mieloproliferativas, cáncer de esófago, cáncer de vías biliares, cáncer de estómago, cáncer de páncreas, cáncer orofaríngeo, cáncer de mama, melanoma, cáncer de pulmón, tumor de próstata con extensión extra prostática y linfoma cerebral primario.

Tiempo prolongado de isquemia u otros problemas de conservación de los pulmones

Un papel fundamental en la evolución del trasplante pulmonar deriva de una buena solución de preservación de los pulmones una vez extraídos, la temperatura de almacenamiento y el medio de transporte. También habrá que tener en cuenta volumen de inflado, la determinada concentración de oxígeno que aportemos de manera que se optimice el éxito del trasplante, evitando la disfunción primaria del injerto y la mortalidad a medio o largo plazo ^[62].

Podemos indicar como buena preservación pulmonar aquella que se inicia con un enjuague hipotérmico a través de la arteria pulmonar con aproximadamente 50 ml/kg de una solución conservante y la aplicación tópica de una solución hipotérmica ^[63].

Actualmente, la solución de preservación más utilizada por la mayoría de los centros es el Perfadex, una solución extracelular que incluye la solución de glucosa de dextrano bajo en potasio. El dextrano-40 actuará como agente oncótico, que evitará la formación de edema intersticial al mantener el agua intravascularmente. Además, el dextrano posee actividad reológica, que evita la agregación eritrocitaria y la creación de trombos circulantes, mejorando a nivel de microcirculación, así como disminuyendo la activación celular. La adición de glucosa al dextrano facilita el metabolismo aeróbico y preserva las células durante la isquemia prolongada. Las bajas concentraciones de potasio mantienen presiones idóneas en la arteria pulmonar durante la infusión ^[64]. El uso de este tipo de soluciones ha contribuido a la posibilidad de ampliar los tiempos de isquemia fría por encima de las clásicas 4–6 horas de tolerancia.

En la conservación pulmonar se han incluido igualmente aditivos farmacológicos como la metilprednisolona, que veremos más adelante en el mantenimiento del donante previo a la reperfusión del receptor, dada las características antiinflamatorias, o el de las prostaglandinas E1 (PGE1, alprostadil) e I2 (IGP 2), que inhiben la vasoconstricción producida por el frío, así como disminución de la liberación de citoquinas proinflamatorias, disminuyendo la lesión por isquemia-reperfusión ^[65].

Lo ideal es el mantenimiento de los injertos pulmonares entre 4 y 8 °C, de manera que se reduzca la actividad metabólica ^[62]. En el pulmón, la hipotermia puede provocar un aumento de líquido extravascular y vasoconstricción pulmonar, desencadenando una disminución del intercambio de oxígeno y una mayor resistencia vascular después de reperfundir. Algunos trabajos han descrito mejoría de la función pulmonar en injertos preservados a 10 °C en lugar de 4 °C ^[66]; sin embargo, es más frecuente el mantenimiento a 4 °C, lo que asegura un margen de seguridad mayor que temperaturas más altas.



Ilustración 10. Durante toda la cirugía de banco se emplean medidas que aseguran la hipotermia y la buena conservación del órgano.

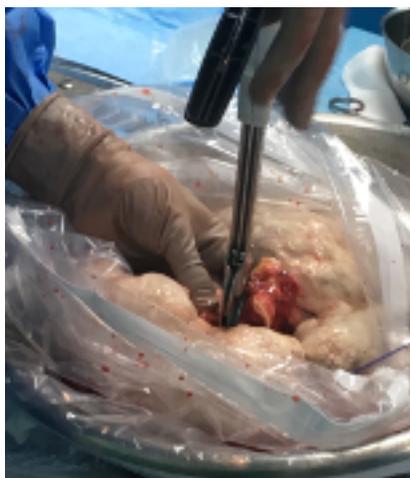


Ilustración 11. El inflado pulmonar para el traslado debe estar reducido al 50–75 % de la capacidad pulmonar total

Tras la extracción del injerto, para eliminar coágulos en arterias pulmonares y mejorar la función pulmonar, se administra solución de lavado anterógrada a través de arterias pulmonares, drenando por venas pulmonares. Para ello se realiza infusión de unos 50 ml/kg o 4 litros de manera estándar. En la mayoría de los centros se realiza también infusión retrógrada a cada vena pulmonar—unos 250 ml a cada vena—, drenando a través de la arteria pulmonar. Por lo general, este procedimiento se desarrolla en 10–15 min^[67]. Es importante tener en cuenta también que la perfusión de la solución de preservación debe tener una presión máxima, de manera que nos aseguremos aclarar totalmente el lecho vascular, sin provocar lesión en la vasculatura pulmonar que soporta menos presión. Para ello deberemos manejar unas presiones de perfusión en rango inferior (10–15 mm Hg), evitando sobrepasar una presión de perfusión máxima de 22 mm Hg (30 cm H₂O)^[68]. Se consigue colgando las bolsas de solución de lavado a no más de 30 cm por encima del donante, caída según fuerza de gravedad y nunca utilizando presión externa o apretando las bolsas.

El inflado pulmonar con una mezcla oxigenada durante el periodo isquémico protege el pulmón principalmente por mantener el metabolismo aeróbico eficiente; se mantiene el surfactante pulmonar y se mejora el transporte del líquido epitelial. El inflado pulmonar se limita al 50–75 % de la capacidad pulmonar total (según evaluación visual) o a una presión de vía aérea de 20 cm H₂O, evitando así la sobredistensión de presiones durante el traslado principalmente aéreo y con variaciones de presión^[69].

En cuanto al tiempo de isquemia, no se conocen con exactitud los límites, aunque sí está demostrada la premisa de que, a mayor tiempo de isquemia, más riesgo de lesión por reperfusión. Los tiempos de isquemia prolongados se han relacionado con factor de riesgo de complicaciones en vías respiratorias, sobre todo en receptores con trasplante bipulmonar^[70].

Tiempos de hasta 8 horas generalmente se han considerado como aceptables. El riesgo de disfunción primaria de injerto y mortalidad precoz en los primeros 30 días aumenta, si bien a veces hemos llegado a trasplantar pulmones con tiempo de isquemia fría de hasta 12 horas con buenos resultados^[71]. La determinación de aceptar pulmones con tiempo de isquemia más largo se toma en función de factores de riesgo predictivos del donante (edad, variables clínicas, tabaquismo), así como de consideraciones del receptor como su estado y el tiempo en lista de espera.

Relación de tamaño donante–receptor

Un pulmón de gran tamaño puede desencadenar un problema de compatibilidad espacial; por el contrario, un pulmón insuficiente puede provocar un síndrome de lesión reperfusión más severo. Generalmente, la valoración de relación donante–receptor se estima por radiografía de tórax y se es más flexible en diámetros verticales que en los horizontales. En caso de una gran desproporción importante de tamaño entre ambos se puede planificar una reducción del volumen pulmonar no anatómica mediante la conocida técnica de Tailor, o inclusive, trasplantes lobulares, si se trata de un caso extremo. Generalmente, la reducción pulmonar implica resecciones anatómicas del lóbulo medio derecho y lingular para los pulmones derecho e izquierdo, respectivamente. Esta descrito en trasplantes unipulmonares un aumento de la mortalidad en caso de injertos de tamaño insuficiente [72].

Es interesante tener en cuenta que relación con el tamaño donante–receptor, que estrategias de ventilación protectora —entendiendo esta como 6 a 8 ml/kg de peso corporal ideal del donante y presión de meseta menor de 30 cm H₂O—, se asocian a una disminución del riesgo de fallo primario del injerto a las 48–72 horas, así como a una disminución de la mortalidad a un año. Las estrategias ventilatorias basadas en el donante pueden minimizar el riesgo de fallo primario del injerto y otras complicaciones, asociadas al desajuste de tamaño después del trasplante de pulmón [73].

Además, el volumen pulmonar en receptores de pequeño tamaño, junto a valores previos al trasplante de hipertensión pulmonar media alta, son predictores de tiempos prolongados de post-operatorio del trasplante en UCI [74].

2.1.7 / CRITERIOS GENERALES DE VALORACIÓN DONANTE PULMONAR

Particularmente, existen varios puntos esenciales a la hora de evaluar los donantes pulmonares, entre ellos están los siguientes:

- Edad elevada del donante: son varios los estudios que afirman que no existen diferencias significativas en supervivencia entre receptores pulmonares de donantes jóvenes frente a mayores en el caso del trasplante bilateral [75]. Otros análisis tampoco indican diferencias significativas en resultados definitivos cuando se trasplanta con donantes hasta de 65 años [76, 77]. Estudios retrospectivos del intervalo de puntuación con asignación pulmonar LAS (2002 a 2015) no concluyeron incremento en la disfunción del injerto en donantes de 55 a 64 años comparándolos con donantes de 18 a 54 años [78].
- La edad del donante ha sido en ocasiones incluida como factor predictor de supervivencia en varios scores, tal es el caso del reciente Zurich-Donor-Score, que consiste en una nueva y simple puntuación de predicción de los donantes, donde se identifican y ponderan cinco factores de riesgo de éstos, en el mismo momento de selección de nuestro donante. Estos factores

son: edad (interrupciones a ≥ 50 y ≥ 70 años), antecedentes de tabaquismo (interrupciones a ≥ 20 y ≥ 50 paquetes-año), infección pulmonar significativa, diabetes mellitus insulínica y relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (interrupciones a ≤ 300 y ≤ 150 mm Hg) [79].

- Oxigenación baja ($\text{PaO}_2 < 300$ mm Hg con FiO_2 100 % y PEEP 5 cm H_2O): Hay estudios que no aportan aumento del riesgo del receptor [80, 83]. Las técnicas de perfusión ex vivo pueden ser muy útiles para decidir sobre la validez o rechazo de una oferta pulmonar con oxigenación inferior a la PaO_2 ideal.
- Radiografía de tórax anómala: aquellos donantes que presenten radiografías de tórax anormales, no deben descartarse de inicio, dado que en un pulmón con una patología unilateral puede trasplantarse el contralateral. Una opacidad pulmonar no obliga a efectuar una broncoscopia diagnóstica y terapéutica que aporte más información sobre áreas atelectásicas, volumen y carácter de las secreciones etc. El tamaño de la radiografía pulmonar tiene suma importancia en algunos estudios, en los que refleja la importancia de las medidas reales en radiografías de tórax de donantes y de receptores, ya que una mala asociación de medidas se relaciona con el fallo primario del injerto [84].
- Tabaquismo: el riesgo más importante en estos donantes es la posible transmisión de cáncer no visible en radiografía de tórax y su consiguiente efecto adverso sobre la supervivencia y función pulmonar post-trasplante [85]. Son diversos los estudios que concluyen que, si los pulmones del donante son aceptables, incrementar los límites de consumo de tabaco acumulado anual de nuestros donantes probablemente no establezca peores resultados de los receptores [81, 86]. Sí parece establecerse relación entre el uso de donantes con antecedentes de tabaquismo positivo y un curso post-operatorio más prolongado, proporcional a paquetes-año, sin ninguna influencia sobre otros resultados importantes a corto y largo plazo o sobre la preservación del tejido pulmonar. La mayoría de los trabajos apoyan la opinión de aceptar este tipo de injerto, no solo basándonos en el número de paquetes-año, sino también en otros factores de riesgo del donante y/o receptor, además de contextualizar la situación de escasez de donantes en el país y el tamaño de las listas de espera [87].
- Ventilación mecánica prolongada (superior a 72 horas). Si bien hay diversos trabajos que indican que el tiempo de estancia en UCI y ventilación no afectan a la supervivencia a corto plazo de los trasplantes pulmonares [83].

2.1.8 / CONCEPTO Y TIPOS DE TRASPLANTE PULMONAR

Se entiende por trasplante el acto mediante el cual se extrae un injerto de un sujeto (donante) y se implanta en otro enfermo (receptor) con patología de ese órgano, aparato o sistema. Los trasplantes pulmonares serán todos ortotópicos, lo que significa que el injerto se alojará en la localización anatómica normal (cavidad pulmonar torácica) [88].

Se pueden presentar varios tipos de trasplantes pulmonares en la actualidad, que se pueden agrupar en:

- Unipulmonares (SLT): se trasplantará un solo órgano, bien el izquierdo o el derecho. Inicialmente este tipo de trasplante fue el que se realizó en estadios iniciales, hasta que la técnica fue afianzándose. La mayoría de esta cirugía, hoy en día, son trasplantes dobles de pulmón (DLT), aunque los trasplantes unipulmonares (SLT) se siguen realizando aún en número significativo^[89]. Hay diferentes contraindicaciones para practicar un SLT. Así, los pacientes con fibrosis quística solo son indicados para doble trasplante pulmonar debido a las características de su patología. Por otro lado, los receptores con fibrosis pulmonar y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) podrían ser trasplantados con un solo pulmón^[90].
- Bipulmonares (DTL): se trasplantarán los dos órganos, pudiendo efectuarse en bloque, trasplantando ambos pulmones a la vez con anastomosis traqueal o secuencial, es decir, implantando un pulmón primero y, posteriormente, en ese mismo acto quirúrgico, se implanta el otro. En este último caso, la anastomosis de la vía aérea se realizará sobre los bronquios principales. Son diversas las referencias bibliográficas que consideran el DLT como más beneficioso para los receptores en priorización de urgencias. Además, se puede observar en el grupo DLT una supervivencia superior a largo plazo^[91]. Se desaconsejan los procedimientos unipulmonares en pacientes con una presión arterial pulmonar media superior a 30 mm Hg, obteniéndose mejores resultados del DLT para los pacientes con HTP primaria^[90].
- Cardiopulmonar: se sustituirá completamente en bloque el corazón y los dos pulmones, en este caso con anastomosis traqueal. Principalmente serán indicación para este tipo de trasplante tres entidades clínicas^[92]:
 - » Enfermedad cardíaca primaria que da lugar a patología pulmonar. Típicamente se trata de malformaciones cardíacas que generan síndrome de Eisenmenger e HTP secundaria.
 - » Enfermedad pulmonar primaria que deriva en patología cardíaca. Característicamente es la HTP primaria que degenera en insuficiencia cardíaca derecha.
 - » Enfermedades sistémicas con afectación doble cardíaca y pulmonar. Puede ser el caso de la fibrosis quística o factores de vida como el tabaquismo, que puede dar patología respiratoria por EPOC y cardíaca por cardiopatía isquémica.
- Trasplante pulmonar combinado: en la misma intervención tendrá lugar el trasplante de pulmón, asociado, como mínimo, con el de otro órgano vital.
- Lobar: se realiza el trasplante de lóbulos pulmonares^[93]. La utilización de donantes fallecidos lobares es una alternativa para ampliar las distintas posibilidades de trasplante, así como para paliar la escasez de pulmones de donantes pequeños. Hay tres claras indicaciones de trasplante lobar^[94]:

- » Cuando uno de los lóbulos no sea cualificado por un problema distinto al infeccioso.
- » Cuando hay que reducir el tamaño del pulmón para el trasplante ante la recepción de un injerto de donante extremadamente grande.
- » Cuando se utilizan dos lóbulos para un trasplante urgente de un receptor con diámetro torácico pequeño.

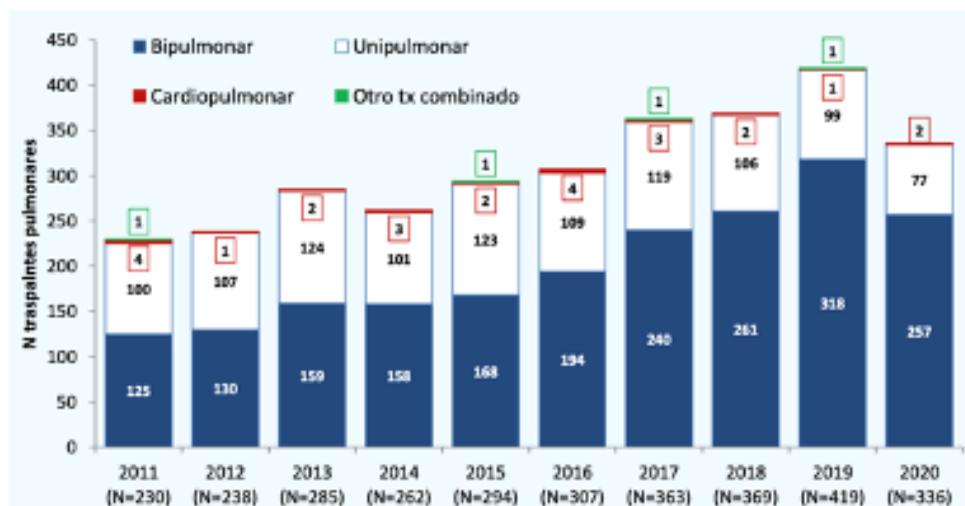


Ilustración 12. Tipos de trasplante pulmonar realizados en España. 2011–2020.

2.1.9 / INDICACIONES DE TRASPLANTE PULMONAR

La principal indicación de trasplante pulmonar suele ser pacientes con enfermedad pulmonar avanzada en estadio terminal, cuya situación clínica ha empeorado progresivamente, a pesar de terapia médica o quirúrgica optimizada^[95]. Las indicaciones más frecuentes para el trasplante de pulmón son la EPOC, la enfermedad pulmonar intersticial (EPI), fibrosis quística (FQ)-bronquiectasias y la hipertensión arterial pulmonar (HAP). Representan algo más del 90 % de las indicaciones de trasplante pulmonar que se incluyeron en las listas de espera en España el 2020. El porcentaje menor restante engloba una variedad de diagnósticos que abarcan el amplio espectro de enfermedades pulmonares en etapa terminal, desde sarcoidosis, lifangioliomiomatosis, histiocitosis pulmonar de células de Langerhans y un largo etc. (ilustración 13)^[29].

Antecedentes

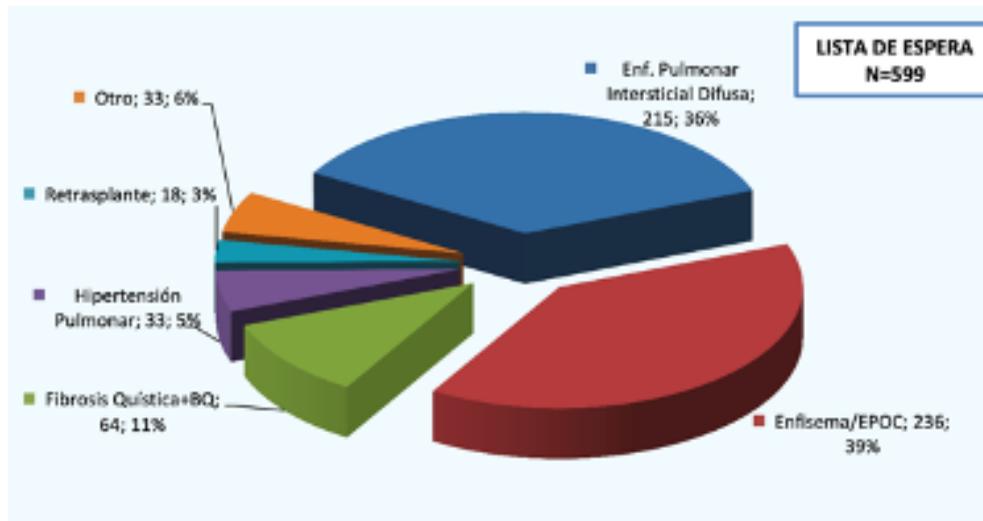


Ilustración 13. Diagnósticos de pacientes adultos en lista de espera de trasplante pulmonar. España, 2020.

Serán candidatos a trasplantarse de pulmón aquellos pacientes con síntomas muy floridos, limitados para las actividades de su vida diaria, pese a la optimización de la terapia médica, con una esperanza de vida inferior a los dos años si no se realiza el trasplante. Lo deseable es que se efectúe el trasplante, en aquéllos con alta probabilidad de supervivencia después del trasplante de pulmón^[96].

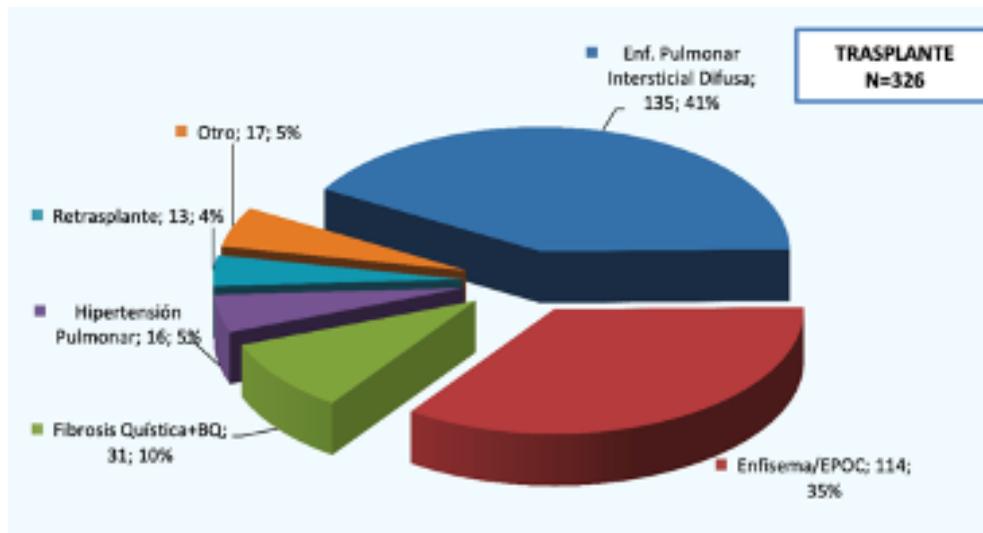


Ilustración 14. Diagnóstico de los pacientes trasplantados de pulmón en España, 2020.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

Es la causa más frecuente de trasplante pulmonar a nivel mundial con hasta un 40% de estos trasplantes^[97]. Su concepto es el de enfermedad que se caracteriza por obstrucción al flujo aéreo a consecuencia de bronquitis crónica o enfisema pulmonar según la American Thoracic Society

(ATS)^[98]. El enfisema viene determinado por el estudio anatomopatológico con destrucción del parénquima alveolar (ilustración 15).

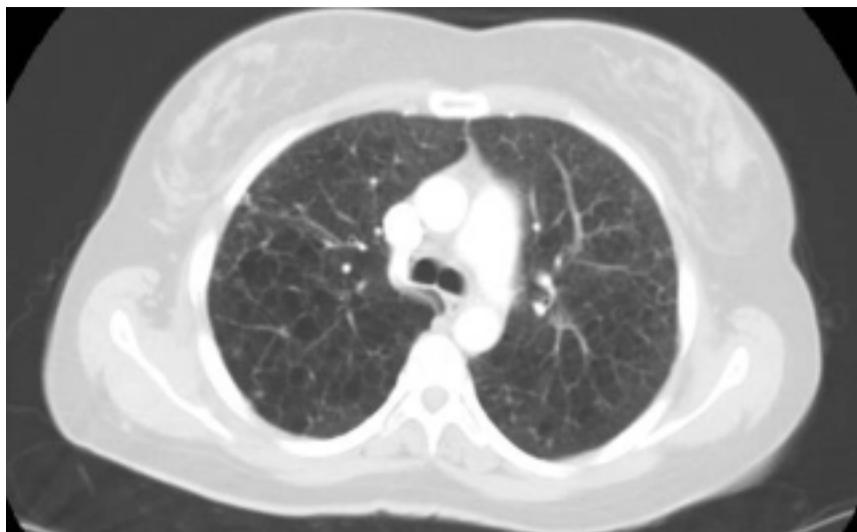


Ilustración 15. TAC torácico de paciente EPOC en lista de espera para trasplante pulmonar. En el parénquima pulmonar se visualizan áreas de enfisema centrolobulillar y paraseptal bilateral.

Frecuentemente estos pacientes se han relacionado por el hábito de fumar, si bien el 25–45 % de los pacientes afectados de EPOC nunca han fumado. Este aspecto les confiere como etiología la posibilidad, por un lado, de factores ambientales y, por otro, cierta predisposición genética^[99].

El diagnóstico del cuadro de bronquitis crónica vendrá definido por criterios puramente clínicos y se determina como existencia de tos con expectoración productiva durante al menos 3 meses y durante 2 o más años consecutivos.

El EPOC es una patología de curso clínico prolongado y su característica común es el deterioro progresivo de la calidad de vida de los pacientes. Pese a esta característica, la supervivencia en esta enfermedad respiratoria suele ser mayor que la de otras enfermedades en las que se indica igualmente el trasplante pulmonar.

En estos pacientes, una de las herramientas útiles a la hora de valorar los receptores pulmonares afectados por esta patología es el índice BODE^[100]. Este índice, es una puntuación compuesta por índice de masa corporal (B), obstrucción de la vía respiratoria (% del volumen espiratorio forzado conocido como el FEV1 previsto) (O), disnea (D) y capacidad de ejercicio (E). Se ha visto que existe un beneficio en la supervivencia en paciente con puntuación BODE ≥ 7 ; por tanto, los componentes de este grupo serán los candidatos al trasplante. Aquellos pacientes con una puntuación BODE de 5 a 6 no presentarán ningún beneficio en cuanto a la supervivencia, pero sí mejorarán en calidad de vida tras el trasplante, si bien parece que este índice pronóstico sobreestima el riesgo de mortalidad en los candidatos al trasplante por patología EPOC^[101].

Antecedentes

El presentar 3 o más descompensaciones en un periodo de un año o exacerbaciones severas —entendiendo éstas por ingreso hospitalario de al menos 2 días por patología relacionada con la exacerbación de su EPOC—, disminuye la supervivencia de los pacientes EPOC^[102]. El mayor riesgo de mortalidad es independiente de la gravedad inicial de la enfermedad calculada por el índice BODE^[103].

Los pacientes con EPOC e insuficiencia respiratoria hipercapnia tienen asociada una mortalidad intrahospitalaria superior al 10 %, que en aquellos pacientes que superan el ingreso hospitalario la tasa de mortalidad se aproxima al 43 % en el año y del 49 % a los 2 años posteriores al ingreso^[104].

En líneas generales podríamos resumir:

- Situación de presentación paciente para valoración de equipo de trasplante pulmonar:
 - » Enfermedad avance progresivo, pese a la optimización de terapia médica, rehabilitación-fisioterapia y oxigenoterapia.
 - » Índice de BODE 5 o 6.
 - » $PCO_2 >55$ mm Hg O 6,6 KPa y/o $PaO_2 <60$ mm hg u 8 KPa.
 - » $FEV_1 <25$ % previsto.
- Situación de inclusión en lista de trasplante (siendo suficiente un solo criterio)^[105]:
 - » Índice BODE ≥ 7 .
 - » $FEV_1 <15$ % a 20 % previsto.
 - » Tres o más exacerbaciones graves durante el año anterior.
 - » Una exacerbación grave con insuficiencia respiratoria hipercápica aguda.
 - » Hipertensión pulmonar moderada a severa.

Enfermedad pulmonar intersticial difusa

Esta patología constituye un grupo de enfermedades, más de 200, muy heterogéneas y que engloban una serie de afectaciones clínicas, radiológicas y funcionales caracterizadas por inflamación o fibrosis del parénquima pulmonar^[106]. A pesar de numerosos estudios y avances en esta línea, hasta un 20 % de estos enfermos no se pueden clasificar en un apartado etiológico claro. Alguna de estas enfermedades pulmonares intersticiales, se asocian a una entidad de fibrosis rápidamente progresiva

con disminución de la función pulmonar acentuada, clínica respiratoria florida y refractariedad a terapias inmunomoduladoras o antifibróticas^[107].

Dentro de este grupo la más frecuente es la fibrosis pulmonar idiopática^[108]. En esta patología, crónica y progresiva, se presenta característicamente un infiltrado de matriz extracelular patológica, en lugar de presentarse tejido sano; genera destrucción de la arquitectura alveolar, que tiene como consecuencia menor distensibilidad, imposibilidad del intercambio normal de gases evolucionando a insuficiencia respiratoria y, como última presentación progresiva de la enfermedad, el fallecimiento de los pacientes con esta afectación^[109]. Los enfermos con esta patología tendrán característicamente una capacidad vital forzada (FVC) disminuida y reducida tolerancia al ejercicio, las cuales disminuirán progresivamente a medida que avanza la enfermedad^[110].

La etiología de la fibrosis pulmonar idiopática se ha relacionado con múltiples factores, entre los cuales los genéticos aparecen como los más importantes para el desarrollo del proceso fibrótico. Otros factores son ambientales, en los que se han visto involucrados tabaco, agricultura, ganadería, serrín, sílice, piedra y arena, así como como agentes microbianos (bacterianos, víricos, fúngicos)

El diagnóstico de la fibrosis pulmonar idiopática vendrá dado bien por tomografía axial de alta resolución (HRCT) o por combinación de pruebas radiológicas de imagen y biopsia pulmonar intraoperatoria^[111].

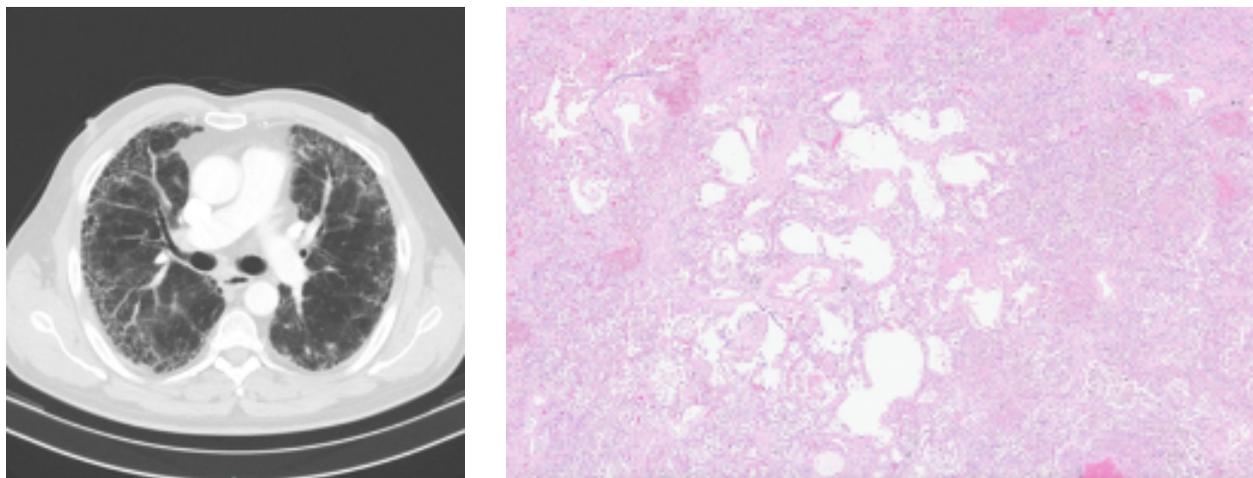


Ilustración 16. TAC torácico con áreas de fibrosis pulmonar y panalización, así como hallazgos histológicos de fibrosis pulmonar. Parénquima con extensa fibrosis de los sectores con nódulos fibróticos que colapsan los espacios aéreos, limitando la capacidad aérea de éstos.

Las terapias empleadas en la fibrosis pulmonar idiopática de los últimos años han evolucionado bastante, apareciendo tratamientos ilusionantes como la perfenidona o el nintedanib, que, si bien parecen reducir el deterioro funcional en esta patología, no son capaces de reducir la mortalidad de forma estadística-

Antecedentes

mente significativa. Todos estos pacientes presentan clínica de tos abundante e insuficiencia respiratoria progresiva, por lo que, en los últimos estadios de la enfermedad, se suele recurrir al trasplante pulmonar.

La fibrosis intersticial puede ser también una manifestación de enfermedades sistémicas como son sarcoidosis, esclerodermia, artritis reumatoide e histiocitosis X, junto a otras muchas patologías que afectarán al pulmón hasta su deterioro total^[112].

Otras posibles etiologías de la fibrosis pulmonar son derivadas de tratamientos radioterápicos, farmacológicos.

Cada paciente será evaluado individualmente pero aceptaremos en líneas generales como candidatos al trasplante pulmonar aquellos enfermos con los siguientes criterios^[113,105]:

- Enfermedad refractaria a tratamiento, en líneas generales.
- Disminución de la FVC ≥ 10 % durante 6 meses de seguimiento (si bien O_2 una disminución del 5 % se asocia a un pronóstico más precario y puede justificar la inclusión en la lista).
- Disminución de DLCO ≥ 15 % durante 6 meses de seguimiento.
- Caída de la saturación de oxígeno < 88 %, o distancia < 250 m en test de marcha de los 6 minutos o disminución de > 50 m en test de marcha de los 6 minutos, de manera continua durante un período de 6 meses.
- Hallazgo de hipertensión pulmonar durante la realización de cateterismo cardíaco derecho o por medio de ecocardiografía.
- Hospitalización por deterioro respiratorio, neumotórax o exacerbación aguda.
- Deficiencia de alfa-1-antitripsina (alfa-1).

En la actualidad, la pandemia por COVID-19 en sus casos complicados con síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA) sugiere un modelo de fibrosis pulmonar en el que la lesión, a menudo viral, produce un daño del alveolo. En el epitelio, se desencadenará una respuesta de macrófagos alveolares derivados de monocitos hacia el espacio alveolar. Los macrófagos intentan sellar la herida estimulando proliferación de fibroblastos y producción de matriz. A nivel microscópico, se observan áreas de bronconeumonía asociada a necrosis, destrucción alveolar con pérdida de su estructura habitual y zonas de fibrosis extensa. Estas alteraciones sugieren daño tisular irreparable. Estos pulmones fibróticos han comenzado a trasplantarse en algunos hospitales. Dado que la duración de la infección por SARS-CoV-2 en los pulmones de pacientes con enfermedad grave es incierta, es interesante garantizar la ausencia de infección activa viral. Para ello se toman muestreos por broncoscopio en distintas zonas pulmonares antes del trasplante, de manera que la PCR no detectara transcripción viral de ARN.

Los hallazgos hasta la fecha sugieren que ciertos pacientes con COVID-19 grave, desarrollan enfermedad fibrótica, por lo cual el trasplante pulmonar, pudiera ser la solución a esta evolución. Este procedimiento no está generalizado en todos los centros, si bien son muchos los detractores a la realización de un trasplante en esta patología por riesgo de recurrencia, desafío técnico por daño pulmonar mediado por virus o posible recuperación de ese pulmón nativo son siempre deseables a la solución quirúrgica. Habrá que esperar a futuros estudios científicos^[114].

No existe ningún tratamiento médico eficaz para los pacientes con enfermedad intersticial difusa en etapa terminal. Por consiguiente, el trasplante pulmonar es un procedimiento que salva la vida de los pacientes y que, además de prolongar su vida, mejorará la calidad de vida^[119].

Enfermedades supurativas pulmonares

Fibrosis Quística (FQ): Se trata de una enfermedad genética autosómica recesivo, su mayor prevalencia será en Europa, Norteamérica junto a la región australiana. Se manifestará por una mutación del gen que codifica un canal transmembrana conductor de cloruro, y es denominado como regulador de la conductancia transmembrana en la fibrosis quística (CFTR). La fibrosis quística, perjudica crónicamente varios sistemas y aparatos corporales, afectando sobretodo a pulmones, y por la disfunción de células epiteliales a nivel hepático se dará cirrosis biliar, a nivel pancreático síndrome de malabsorción, en glándulas sudoríparas se presentará el choque térmico, en aparato reproductor a nivel de los conductos deferentes ocasionará infertilidad^[115]. La morbimortalidad, en mayor medida de esta enfermedad, vendrá determinada especialmente a nivel respiratorio, al presentarse las secreciones de consistencia más espesas aparece tos crónica productiva, retención de mucosidad en vía aérea, y dificultad para su eliminación, favoreciendo de esta forma, la alteración de vías respiratoria, con inflamación e infecciones crónicas, que derivarán finalmente a la aparición de bronquiectasias.

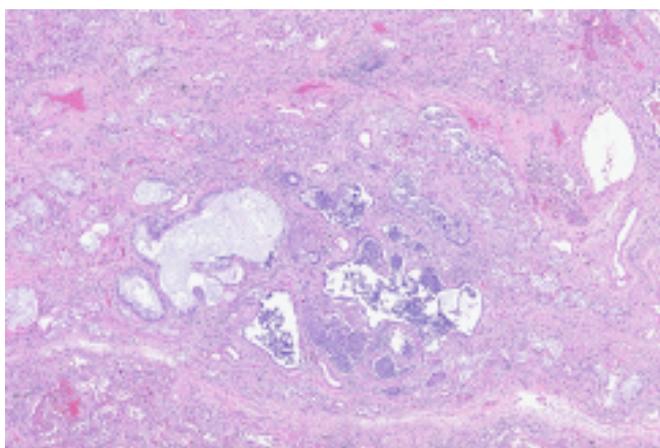
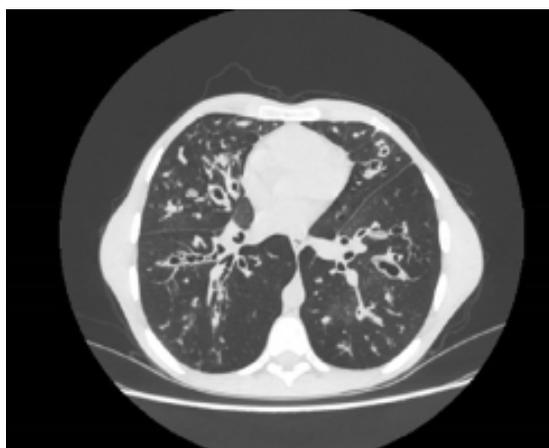


Ilustración 17. TAC torácico de paciente con Fibrosis Quística en lista de espera de trasplante pulmonar. Correlación con su estudio anatomopatológico, donde el parénquima presenta abundante fibrosis, pero con presencia de bronquiectasias.

Antecedentes

En líneas generales, podríamos hablar de incluir en lista de espera a estos pacientes cuando presenten ^[105]:

- Insuficiencia respiratoria crónica.
- Hipoxia aislada (presión parcial de oxígeno [PaO] <8 kPa o <60 mm Hg).
- Hipercapnia (presión parcial de dióxido de carbono [PaCO₂] > 6,6 kPa o > 50 mm Hg).
- Terapia de ventilación no invasiva a largo plazo.
- Hipertensión pulmonar.
- Hospitalización frecuente.
- Disminución rápida de la función pulmonar.
- Clase funcional IV de la Organización Mundial de la Salud

En la actualidad, la esperanza de vida ha crecido de manera sobresaliente gracias a terapias multidisciplinarias que hacen presenten mejor estado nutricional, tratamientos variados y ciclos antibióticos para infecciones crónicas de estos pacientes, rehabilitación junto a fisioterapia respiratoria que favorecerá el condicionamiento físico sobretodo neuromuscular respiratorio. De esta manera, los enfermos afectados de fibrosis quística además de tener una supervivencia mayor, llegarán en condiciones óptimas a fases terminales respiratorias y su posterior trasplante pulmonar.

La edad a la que se realice el trasplante de pulmón en los receptores de FQ influye en los resultados, así está comprobado en el caso de receptores infantiles frente a los adultos, pero además entre este último grupo de adultos también parece afectar. Esta descrita una mayor supervivencia para los receptores de 30 años o más en el momento del trasplante frente a las edades de 18 y 29 años ^[116].

Bronquiectasias: Se caracteriza principalmente esta patología por una extremada dilatación anormal y crónica, de la vía respiratoria. La presencia en una prueba de imagen de un agrandamiento de la vía respiratoria, es lo más característico en este grupo tan ampliamente heterogéneo de manifestaciones clínicas. Al ser un grupo tan heterogéneo y variado, se hace muy difícil homogenizar y mejorar los resultados a nivel de nuestra práctica clínica. La fisiopatología comúnmente más aceptada, en la aparición de esta patología es, la alteración del aclaramiento mucociliar, presentándose un acumulo de secreciones y aparición de infecciones crónicas. La presencia de estos microorganismos de manera continua provocará lesión, inflamación y remodelación patológica del árbol respiratorio ^[117]. Muchas son las patologías que favorecerán las bronquiectasias, entre ellas la fibrosis quística, discinesia primaria ciliar, inmunodeficiencias (tanto primarias, como trastornos de la regulación inmunitaria), enfermedades autoinmunes (principalmente se presentarán en la artritis reumatoide

y la enfermedad inflamatoria intestinal), Aspergilosis broncopulmonar alérgica, EPOC y asma, bronquiectasia idiopática asociada a micobacterias no tuberculosas.

Clínicamente, las bronquiectasias, cursan con exacerbaciones que son empeoramientos respiratorios del estado habitual, aquellos pacientes que presentan > 3 exacerbaciones al año presentan peor estado de salud y mayor morbimortalidad. La presencia de exacerbaciones, tienen finalidad pronóstica a medio-largo plazo. Los pacientes con infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa*, tienen mayor carga de enfermedad, peor calidad de vida y mayor mortalidad^[118]. Varios microorganismos también han sido implicados como el *Haemophilus Influenzae*, junto con diversos gérmenes Gram negativos (*Moraxella catarrhalis*, *Escherichia sp* y *Klebsiella sp*) y Gram positivos (*Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus pneumoniae*), igualmente se han implicado hongos como *Aspergillus fumigatus* y *Cándida Albicans*.

De la misma manera que sucede en pacientes afectados de la fibrosis quística, serán candidatos a incluirse en lista de trasplante pulmonar aquellos pacientes con esperanza de vida reducida aún con tratamiento médico adecuado y que cursan con^[113]:

- FEV1 <30%
- PaCO2 >50 mmhg
- PaO2 <55 mmhg
- Cuadros de hemoptisis masiva
- Función respiratoria con deterioro progresivo
- Incremento número hospitalizaciones

Enfermedades del árbol vascular pulmonar

Ya desde 1973, en el primer Simposio Mundial sobre Hipertensión Pulmonar (WSPH), se entiende como hipertensión pulmonar (HP) el aumento de la presión arterial pulmonar media (m PAP) ≥ 25 mm Hg en reposo y supino obtenida de manera invasiva mediante cateterismo cardíaco derecho^[119].

En la última clasificación clínica de la hipertensión pulmonar se intentan aunar en grupos según su fisiopatología, características clínicas, presentación hemodinámica y terapéutica de manejo. Una clasificación actualizada de la HP es^[120]:

- HAP idiopática.

Antecedentes

- HAP hereditario.
- HAP derivada de fármacos y toxinas.
- HAP asociado a distintas patologías como enfermedades del tejido conectivo, VIH, hipertensión portal, cardiopatías congénitas, esquistosomiasis.
- HAP respondedora a largo plazo a los bloqueantes de los canales de calcio.
- HAP con características evidentes de afectación venosa/capilares (enfermedad pulmonar venooclusiva/hemangiomas capilar).
- PH persistente del síndrome del recién nacido.
- PH por cardiopatía izquierda con FEVI conservada/reducida, valvulopatía cardíaca, cardiopatía congénita o adquirida con hipertensión pulmonar postcapilar.
- PH por enfermedades pulmonares y/o hipoxia: enfermedad pulmonar obstructiva/restrictiva/mixta/hipoxia sin enfermedad pulmonar/trastorno pulmonar del desarrollo.
- PH por obstrucción de arteria pulmonar: enfermedad tromboembólica crónica u otros tipos de obstrucción (tumores, hidatidosis por parásitos o arteritis sin enfermedad del tejido conectivo).
- HP con mecanismos poco claros y/o multifactoriales: trastornos hematológicos (anemia hemolítica, síndromes mieloproliferativos), sistémicos y metabólicos (neurofibromatosis, enfermedad de Gaucher, sarcoidosis, histiocitosis X pulmonar de Langerhans), cardiopatía congénita compleja, otros (insuficiencia renal crónica, mediastinitis fibrosante).

Inicialmente, lo ideal del tratamiento de la HAP es realizar medidas generales como ^[121]:

- Oxigenoterapia: en situaciones de hipoxemia con $\text{PaO}_2 < 60$ mm Hg.
- Anticoagulación con antagonistas de la vitamina K en HAP idiopática, hereditaria o por tratamiento con anorexígenos.
- Diuréticos: en el caso de disfunción cardíaca derecha o signos de sobrecarga.
- Niveles de hierro: es recomendable su corrección para mantenerlos dentro de la normalidad.

En un segundo escalón del tratamiento de la HAP de manera más específica utilizaremos:

- Antagonistas de los canales de calcio: indicados en el caso de HAP idiopática y prueba vasodilatadora positiva. Se emplea nifedipino, diltiazem o amlodipino a dosis altas.
- Antagonistas de los receptores de endotelina: se utilizan ambrisentán, bosentán (controlar enzimas hepáticas por riesgo de hepatotoxicidad), macitentan (medir hemoglobina por riesgo de anemia).
- Inhibidores de fosfodiesterasa 5 (IPDES5): entre ellos utilizamos el sildenafilo y el tadalafilo.
- Estimuladores de guanilato ciclasa soluble (EGCs): el único cuyo uso tenemos en la actualidad disponible es el riociguat. Hay que tener en cuenta que está contraindicada la terapia simultánea de IPDE5 y EGCs.
- Análogos de la prostaciclina y agonistas de los receptores de la prostaciclina: entre los primeros está el epoprostenol (administración en infusión continua por vía intravenosa), el iloprost (con vía de administración inhalada), treprostinil (con administración vía subcutánea mediante bomba de infusión continua). El treprostinil administrado de forma inhalada también parece tener efectos beneficiosos. Entre los agonistas de receptores de prostaciclina tenemos el Selexipag.

En un tercer apartado tenemos la opción de tratamientos invasivos como:

- Septostomía auricular: se realiza en pacientes muy sintomáticos, con clase funcional IV, con fallo del ventrículo derecho y episodio sincopal, o como tratamiento puente hasta trasplantarse. No estará indicada en pacientes con aurícula derecha con presiones altas (>20 cm) o si existe valores de $\text{SaO}_2 < 85\%$ en condiciones ambientales.
- Trasplante pulmonar: lo ideal es la realización de trasplante bipulmonar. Se realiza en pacientes jóvenes sin patologías asociadas y evolución refractaria a tratamiento médico. Es el tratamiento de la enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP) y la hemangiomatosis capilar pulmonar (HCP), debido a que administrar tratamientos vasodilatadores puede desencadenar edema agudo de pulmón.

En la evaluación inicial de la HAP idiopática, hereditaria o asociada a fármacos, se debe de realizar un test vasodilatador con óxido nítrico inhalado, o epoprostenol iv, considerándose prueba positiva si la PAP m baja 10 mm Hg o bien se consiguen unos valores <40 mm Hg, sin disminución del gasto cardiaco.

En pacientes con test vasodilatador positivo, se usan bloqueantes de canales de calcio a dosis altas. Si tras tres meses la respuesta no es la deseada, se utilizarán otros fármacos específicos.

En pacientes de riesgo bajo, moderado o negativos en el test vasodilatador, se emplearán antagonistas de los receptores de la endotelina, los IPDE5, EGCs, y fármacos prostanoides. Solo la com-

Antecedentes

binación ambrisentán y tadalafilo demostró ser superior a la monoterapia con estos fármacos ^[122].

En los pacientes de riesgo alto o clase funcional IV, el tratamiento de elección será epoprostenol por vía intravenosa. Si tras tres meses la respuesta al tratamiento no es favorable, se asocian fármacos y se derivan a la unidad de trasplante pulmonar para inclusión en lista de espera.

En líneas generales podemos resumir como indicaciones de trasplante en esta patología como ^[105]:

- Clase funcional III o IV de la NYHA, a pesar de un ensayo de al menos 3 meses de terapia combinada que incluye prostanoides.
- Índice cardíaco de menos de 2 litros/min/m².
- Presión media de la aurícula derecha superior a 15 mm Hg.
- Prueba de marcha de 6 minutos de menos de 350 m.
- Desarrollo de hemoptisis significativa, derrame pericárdico, o signos de insuficiencia cardíaca derecha progresiva (insuficiencia renal, aumento de la bilirrubina, péptido natriurético cerebral o ascitis recurrente)

Otras enfermedades

Otras indicaciones incluyen, bronquiolitis constrictiva, enfermedades del tejido conectivo, hipertensión pulmonar secundaria a afecciones cardíacas congénitas, entre otras.

Entre estas patologías destacamos la hemosiderosis. Esta enfermedad es una patología infrecuente, que cursa con anemia ferropénica, episodios de hemoptisis e infiltrados a nivel pulmonar. El pronóstico vital de la enfermedad es malo; estos pacientes sufren un acumulo progresivo de macrófagos que contienen hemosiderina, siendo secundario a las múltiples hemorragias de repetición. En sucesivas etapas evolutivas tiende a fibrosis pulmonar, con una supervivencia media de 2,5 años tras diagnosticarse inicialmente ^[123]. Varios son los mecanismos fisiopatológicos propuestos, entre los que destacan autoinmunes, ambientales y genéticos. En su tratamiento se han probado terapias inmunosupresoras diversas, si bien, el gold standard de los tratamientos, sigue siendo la pauta de corticosteroides con incremento de su dosis en fases agudas. En pacientes con clínica florida, cuadro de hipoxemia o limitación funcional respiratoria, con el tratamiento médico ya optimizado, puede estar indicado el trasplante pulmonar, asumiendo el riesgo en algunos casos de la recurrencia de la enfermedad ^[124].

2.1.10 / CONTRAINDICACIONES DE TRASPLANTE PULMONAR

Las contraindicaciones del trasplante pulmonar pueden ser absoluta o relativas, según documento de consenso y opinión de expertos del ISHLT ^[95].

Contraindicaciones absolutas:

- Infección pulmonar o extrapulmonar no controlada o no tratable.
- Infección activa por *Mycobacterium tuberculosis*.
- Antecedentes de cuadro de malignidad en los últimos años: en estos pacientes con antecedentes de malignidad previa, la posibilidad de recurrencia del cáncer obliga, en la mayoría de los casos, a no incluir en lista de trasplante a los pacientes con un intervalo de tiempo libre de enfermedad tumoral menor a 5 años, el cual se estima como prudencialmente seguro. El tumor de piel localizado, tipo no melanoma, no se considera contraindicación para el trasplante.
- Disfunción multiorgánica.
- Enfermedad coronaria no revascularizable: la mayoría de los receptores pulmonares tienen factores de riesgo para presentar coronariopatía. Así, muchos de ellos son exfumadores de edad media. En algunas series se han descrito incidencias del 21 % y hasta en un 15 % precisó de revascularización previa o peritrasplante pulmonar. La enfermedad coronaria es, por tanto, una contraindicación relativa para la realización del trasplante pulmonar. La revascularización percutánea o quirúrgica puede ser una opción para pacientes con función ventricular conservada ^[125].
- Coagulopatía.
- Anomalías en la pared torácica o columna importante de las que se derive un patrón restrictivo severo a pesar del trasplante.
- Obesidad de clase II o III (IMC ≥ 35 kg/m²). El estado nutricional del paciente influye negativamente a la hora de realización del trasplante (95). Así, hay estudios multicéntricos que muestran que en aquellos receptores que presentan un IMC ≥ 35 kg/m² existe una mortalidad mayor ^[126].
- Tabaquismo activo.
- Problemas psicosociales no resueltos, incumplimiento de terapia médica, dependencia de drogas o alcohol. Todos los receptores en su estudio pretrasplante son evaluados en busca de antecedentes psiquiátricos y otros problemas, como adicciones a sustancias.

Contraindicaciones relativas:

- Edad del receptor superior a 65 años: si bien estos límites son discutidos por algunos grupos [127, 128], la edad cronológica no debería contemplarse como contraindicación por sí misma, sino que debería valorarse de acuerdo con los factores de riesgo de cada paciente, estado general y resultado esperado. El número de receptores de trasplante pulmonar mayores de 65 años va aumentando progresivamente, de tal manera que en los datos extraídos de la red de adquisición de trasplante pulmonar de EEUU (OPTN), ya en 2017 este grupo de edad suponía hasta el 33 % de todos los receptores de trasplante de pulmonar [129].
- Obesidad clase I: ICM 30-34,9 kg/m² mediante un análisis de la base de datos de United Network for Organ Sharing (UNOS) concluyó la existencia de una mortalidad 22 % mayor en receptores obesos (IMC > 30 kg/m²) que en aquéllos con peso normal [130].
- Desnutrición severa: es otro de los factores que se han relacionado con el incremento de mortalidad de los receptores de trasplante pulmonar con IMC bajo [131, 132].
- La osteoporosis grave empeora notablemente tras la terapia inmunosupresora con glucocorticoides.
- Antecedentes previos quirúrgico de tórax con resección extensa pulmonar: intervenciones como la cirugía cardiotorácica previa, la pleurodesis o la pleurectomía dificultan la fase de explantación pulmonar de órgano nativo, aumentando el tiempo de isquemia y el riesgo de complicaciones a la hora del trasplante [95].
- La presencia de hongos, bacterias u otros gérmenes multirresistentes bien sea la presentación como colonización o infección. La infección crónica o colonización es una situación frecuente en pacientes con bronquiectasias, principalmente en afectos de FQ [133]. Es frecuente en pacientes en lista de espera para trasplante pulmonar por FQ cultivar *Aspergillus*, llegando a ser en algunas series hasta del 50 % de estos pacientes; situación que complica aún más el riesgo de traqueobronquitis e infecciones anastomóticas post-trasplante. Por este hecho, es frecuente que se establezcan protocolos para el tratamiento antimicótico al aislarse estos gérmenes peri-trasplante [134]. Otra de las infecciones frecuentes en FQ son las micobacterias no tuberculosas, llegando hasta 20 % en algunos casos [135]. La evolución inicial de estos enfermos es fundamental, además de intentar erradicar estos gérmenes previamente al trasplante [95]. La realidad de multitud de pacientes en lista de espera para trasplante que presentan colonización por gérmenes multirresistentes está aumentando. La comparativa de mayor supervivencia de los paciente infectados por organismos sensibles frente a los multirresistentes cada vez tiene mayor peso [136]. Gérmenes multirresistentes como la *Pseudomona aeruginosa* o la *Burkholderia* posibilitan un deterioro mayor en la función respiratoria, aumentando la necesidad de trasplante [137, 138].
- Infección activa por VIH: es una contraindicación relativa. En este aspecto habrá que indicar

que cada vez son más los grupos que aceptan receptores con ARN del VIH indetectable, sin enfermedad conceptual de SIDA y con buen seguimiento de terapia antirretroviral [95].

- Infección por virus hepatitis de B o C: Son sobre todo pacientes con enfermedad estable y tratamiento adecuado, no presencia de hipertensión portal o cirrosis. La aparición de nuevas terapias antivirales de acción directa sobre el virus de la hepatitis C son curativas y presentan esperanza en el pronóstico, relativizando a un más este tipo de contraindicación [95].
- Carencia por parte del receptor de infraestructura o apoyo social.

2.1.11 / CRITERIOS DE SELECCIÓN DE DONANTE PULMONAR

El donante pulmonar tendrá que cumplir inicialmente los criterios generales del donante multiorgánico. Una vez confirmada la donación de órganos, será cuando se pase a la selección y valoración específica como potencial donante de pulmón. Como en otros aparatos, habrá de realizar una historia clínica exhaustiva y un examen físico detallado en busca de factores de riesgo, antecedentes personales y circunstancias concretas en las que se produjo la intubación [139].

De acuerdo con el protocolo para el manejo del donante torácico de la ONT, se establecen como criterios de selección del donante de pulmón:

- Edad menor de 60 años. Puntualmente podrían considerarse válidos donantes de hasta 65 años.
- Radiografía de tórax sin alteraciones de interés. Así, en el caso de pequeñas contusiones, neumotórax, hemotórax, edema pulmonar neurogénico o atelectasia, no descartará de inicio la donación, si bien tendríamos la obligación de intensificar medidas de corrección. El hecho de presentar una contusión o hemotórax unilateral no contraindicará la donación pulmonar contralateral.
- Gasometría arterial con PaO₂ superior a 300 mm Hg (mayor de 200 mm Hg en donantes potencialmente recuperables) con FiO₂ =1 y Presión positiva al final de la espiración (PEEP) =5 cm H₂O durante 5 min.
- No antecedentes de broncoaspiración con repercusión clínica.
- No existencia de secreciones purulentas permanentes tras aspiración o en la realización de broncoscopia.
- Ausencia de traumatismo grave o cirugía previa en el pulmón que se va a extraer.

Antecedentes

	Donantes pulmonares Total (n=319)	Donantes pulmonares ≤ 55 años (n=159)	Donantes pulmonares > 55 años (n=160)
Edad media (DE) (años)	54.4 (14.6)	42.7 (10.9)	66.1 (5.8)
Donante en asistolia	29.2%	28.3%	30.0%
Sexo masculino	45.1%	47.2%	43.1%
Causa de muerte			
ACV	66.1%	54.1%	78.1%
TCE tráfico	5.6%	8.8%	2.5%
TCE otros	9.7%	10.1%	9.4%
Otros	18.5%	27.0%	10.0%
Grupo sanguíneo			
O	47.6%	49.1%	46.3%
A	42.3%	38.4%	46.3%
B	7.5%	9.4%	5.6%
AB	2.5%	3.1%	1.9%
Tabaquismo	(n=306)	(n=152)	(n=154)
Nunca	66.0%	61.8%	70.1%
Ex fumador	14.7%	9.9%	19.5%
Fumador actual	19.3%	28.3%	10.4%

Tabla 4. Características demográficas, causas de muerte, antecedentes personales de los donantes de los que se implanta al menos un pulmón. España, 2020.

	Donantes pulmonares Total (n=226)	Donantes pulmonares ≤ 55 años (n=114)	Donantes pulmonares > 55 años (n=112)
Mediana tiempo en UCI (RIC) (horas)	(n=225) 47 (34-85)	(n=114) 48 (33-88)	(n=111) 44 (35-79)
Mediana tiempo de intubación (RIC) (horas)	(n=222) 53 (37-88)	(n=110) 54 (37-97)	(n=112) 52 (37-86)
Mediana Índice PO ₂ /FIO ₂ (RIC) (mmHg)	(n=221) 452 (406-508)	(n=112) 456 (410-511)	(n=109) 450 (404-501)
Mediana PCO ₂ (RIC) (mmHg)	(n=206) 37 (33-41)	(n=148) 37 (33-41)	(n=104) 36 (34)
Rx Tórax	(n=214)	(n=104)	(n=110)
Normal	89.7%	85.6%	93.6%
Patológica	10.3%	14.4%	6.4%

Tabla 5. Características clínicas de los donantes en muerte encefálica que se implanta al menos uno de los pulmones.

2.1.12 / CRITERIOS ABSOLUTOS DE EXCLUSIÓN

- Historia clínica con antecedentes de patología pulmonar crónica o aguda no recuperable.
- Radiografía de tórax patológica.
- Presencia secreciones purulentas. Francisco del Río et al. En el año 2009 ^[140] y Kotloff et al. en 2015 ^[141] plantearon la donación unipulmonar en el caso de existir un pulmón sano y otro infectado, indicando la valoración de aquellos potenciales donantes que presenten una bacteriemia con buena evolución clínica, con más de 48 horas de tratamiento antibiótico dirigido. Por otro lado, dado que uno de los principales problemas a nivel mundial en el proceso del trasplante pulmonar es la escasez de órganos, hacemos uso también de la valoración de donantes marginales o con criterios expandidos o, como han pasado a denominarse en la actualidad, donantes de riesgo no estándar (DRNE), que ya vimos en el apartado anterior “Situación actual de los trasplantes en España”.

Los donantes que cumplen todos los criterios generales de donante y los ideales de inclusión y exclusión deben ser considerados como potenciales donantes pulmonares.

2.1.13 / MANEJO DEL DONANTE PULMONAR

Manejo de la hemodinámica

La estabilidad hemodinámica es fundamental a la hora de validar los órganos a trasplantar. Entre los objetivos fundamentales, están los de mantener una adecuada precarga, de manera que aseguremos una correcta perfusión y oxigenación ^[142, 143].

La mayoría de las recomendaciones sugieren obtener cifras de presión venosa central (PVC) entre 6 y 8 mm Hg y una presión capilar pulmonar (PCP) entre 8-12 mm Hg ^[114].

Entre las sugerencias de la mayoría de los grupos de trabajo está la aplicación de la monitorización hemodinámica para obtener valores de agua extravascular pulmonar (AEVP o ELWI) inferior a 10 ml/kg, como método para guiar la fluidoterapia en el mantenimiento del donante de órganos ^[142, 144]. Otras alternativas a la monitorización de los donantes pulmonares es la realización de ecografía, que permite el manejo de fluidos a través de la obtención de parámetros hemodinámicos recogidos ecocardiográficamente. Además, gracias a la ecografía pulmonar, podemos obtener el diagnóstico y seguimiento de la patología alveolo-intersticial y diagnosticar en tiempo real el impacto de la aplicación de diversas intervenciones terapéuticas que podamos administrar. Ya Lichtenstein comparó la sensibilidad y especificidad de la técnica ultrasonográfica y la radiografía simple de tórax para el diagnóstico de las enfermedades pleuropulmonares en pacientes críticos; concluyendo que los ultra-

Antecedentes

sonidos y las técnicas ecográficas tienen una mayor sensibilidad y especificidad en comparación con la radiología simple ^[145]. De igual manera, en el protocolo FALLS (fluid administration limited by lung sonography) ^[146] se presentan las bases para una correcta reanimación hemodinámica guiada por ecografía. De esta manera, los ultrasonidos serían una herramienta muy útil para que el manejo hemodinámico y la valoración de las patologías pulmonares puedan existir o derivarse de nuestro intervencionismo. En líneas generales, en los pacientes respiratorios se buscará el balance hídrico negativo, evitando de esta manera la sobrecarga y posibilidad de edema pulmonar. Para el manejo intensivo de estos enfermos se realizará restricción hídrica, así como terapia diurética. La realización de una ecografía diaria en nuestros pacientes nos puede dar una idea de la tendencia mediante la monitorización de signos típicos ecográficos como las líneas B, que son la interpretación de la presencia de edema pulmonar dirigiendo nuestra estrategia terapéutica. La existencia de abundantes líneas B ecográficas en un paciente con balance hídrico negativo, ausencia de otras complicaciones como pudieran ser infección, disfunción primaria del injerto o posible rechazo, nos debe hacer tener en cuenta la posibilidad de extravasación a un tercer espacio, con el consiguiente beneficio de monitorizar albúmina, estado nutricional del donante y demás criterios para el estudio real sobre la presión oncótica intravascular.

De esta manera queda puesto de manifiesto la importancia de una tutorización y monitorización hemodinámica para una correcta optimización en el manejo pulmonar para la extracción e implante en las mejores condiciones posibles de estos órganos pulmonares.

Manejo y estrategias ventilatorias en el mantenimiento del donante pulmonar

Cuidados de la vía aérea

En este apartado hay varios puntos a tratar.

- Mantener el cabecero de la cama del donante en la posición inclinada entre 30 y 45°. Así evitaremos microaspiración de secreciones.
- En presencia de colapso alveolar y áreas atelectásicas, se deben de realizar, siempre que sea posible, drenajes posturales y fibrobroncoscopia de forma precoz para una correcta limpieza bronquial.
- Previa a la aspiración de secreciones bronquiales, se recomienda, además de una correcta higiene de manos, emplear, si es posible, sistemas de aspiración cerrados. Así evitaremos, por un lado, una despresurización de la vía aérea y, por otro, el desreclutamiento alveolar. Una vez aspirado el donante, si obtenemos secreciones de mal aspecto o purulentas, debemos solicitar la realización de una tinción de Gram para identificar microbiológicamente la existencia de gérmenes.

Estrategia ventilatoria

La aplicación de estas medidas de optimización deberá iniciarse en el mismo momento del diagnóstico de muerte cerebral, desde el cual ya podríamos determinar la potencialidad de donante pulmonar.

El empleo de una ventilación protectora pulmonar precoz, desde el inicio del diagnóstico de muerte cerebral, conlleva una mejora significativa en los pulmones valorados con la finalidad del trasplante. La ventilación protectora minimizará el daño producido en el tejido pulmonar. Así mismo, el uso de una presión positiva evitará el posible colapso pulmonar y la formación de áreas atelectásicas. Controlando la presión de distensión pulmonar, determinando una PEEP óptima con presiones mesetas menores de 30 cm H₂O y ventilando con volúmenes corrientes entre 6 y 8 ml/kg de peso teórico reduciremos notablemente la existencia de daño pulmonar derivado de la ventilación mecánica, como veremos más adelante ^[147,148].

Desde el inicio, a la hora del diagnóstico de muerte cerebral mediante pruebas clínicas —en concreto, la ausencia de actividad del tronco del encéfalo y, por lo tanto, la situación de apnea completa— se realiza el test de apnea. De esta manera se demostrará la falta de función del centro respiratorio ante el estímulo progresivo de aumento de valores de hipercapnia durante un periodo de tiempo determinado y bajo control médico.

La bibliografía mundial sugiere realizar el test de apnea en modo presión continua positiva en las vías aéreas (CPAP). De esta manera evitaremos ese desreclutamiento y despresurización de la vía aérea y colapso alveolar que existe, realizándolo de la manera convencional sin presión positiva ^[149,150].

De esta manera, el test de apnea con CPAP se debe realizar según estas indicaciones: estableceremos un ambiente de hiperoxigenación y resetearemos los parámetros del respirador para obtener los valores de normocapnia basal de partida.

Extraeremos una muestra gasométrica arterial para verificar el valor de PCO₂ inicial y calcular el tiempo de apnea necesario que debe transcurrir, sabiendo que la PCO₂ sube 2 o 3 mm Hg cada minuto de apnea. Se considerará positivo cuando se alcanza un PCO₂ superior a 60 mm Hg o bien se incrementa en 20 mm Hg la PCO₂ basal ^[151].

Programaremos el respirador en modalidad CPAP, con PEEP mayor o igual a 10 cm H₂O y FiO₂ del 100 %; o bien desconectaremos el respirador y conectaremos una válvula de PEEP de 10 cm H₂O, a la rama espiratoria de un tubo en T. Observaremos sistemáticamente, y de manera continua durante toda la exploración, el tórax y abdomen comprobando la ausencia de cualquier tipo de movimiento respiratorio.

Finalmente, volveremos a realizar una gasometría arterial al finalizar el tiempo estimado de apnea; tras lo cual pasaremos a reconectar el ventilador en modalidad controlada para optimizar de nuevo la oxigenación y ventilación de nuestro donante.

Dentro de las estrategias de ventilación, la ventilación protectora pulmonar juega un papel fundamental, como indicamos anteriormente. En ella son destacables una serie de puntos importantes, según muestra la evidencia científica disponible y que se detalla a continuación:

- Volumen Tidal: 6–8 ml/kg de peso teórico. El uso de pequeños volúmenes de manera constante ajustados al peso teórico durante el mantenimiento en ventilación mecánica de pulmones dañados puede reducir el estiramiento del parénquima pulmonar, el cual produce fenómenos de aumento de la permeabilidad vascular pulmonar y de hipertensión pulmonar por estiramiento vascular. Además, baja notablemente la liberación de mediadores inflamatorios, minimizándose así el riesgo de daño pulmonar asociado a la ventilación mecánica.
- Presión positiva al final de la espiración (PEEP). Se desconoce, en líneas generales, el valor ideal de la PEEP a utilizar, por lo que se recomienda optimizar el valor de la menor PEEP para alcanzar una oxigenación idónea sin incremento de la presión meseta y sin que afecte o empeore la situación hemodinámica de nuestro donante. La recomendación de la ONT en sus protocolos es una PEEP como mínimo de 5 cm H₂O, pero se sugiere un valor mayor de 8 cm H₂O para evitar la aparición de atelectasias ^[144]. Tanto Miñambres et al., como Mascia et al., o Noiseux et al. sugieren la aplicación de valores de PEEP entre 8 y 10 cm H₂O, debido a la capacidad para minimizar el agua extravascular pulmonar, las áreas atelectásicas y el edema pulmonar ^[143,147,152].
- Presión plateau o meseta. Es bien conocido el beneficio de limitar la presión meseta a valores entre 28 y 30 cm H₂O. Con ello reducimos notablemente la lesión pulmonar, siendo estas indicaciones extrapolables a la ventilación mecánica del potencial donante pulmonar ^[153].
- Mantenimiento del pH normal y normocapnia. Lo ideal será mantener valores en sangre arterial entre 7,35 y 7,45 y preservar niveles de PaCO₂ en el rango de normalidad (entre 35 y 45 mm Hg). De esta forma se minimizará la temida lesión pulmonar y la vasoconstricción sistémica, fruto de la alcalosis respiratoria.
- Presión de distensión o driving pressure. El grupo de Amato et al. Demostró, en 2015, que el aumento de la presión de distensión o driving pressure (ΔP) superior a 16 cm H₂O se relaciona con un significativo aumento de la mortalidad; si bien este estudio no considera este parámetro como el verdadero responsable del daño, sino, más bien, la presión transpulmonar y la relación entre la tensión y la elongación (estrés/strain). Se recomienda una individualización de estos parámetros, manteniendo siempre la ΔP menor a 16 cm H₂O ^[153].
- Reclutamiento alveolar. En este apartado existe algo de controversia, siendo la mejor estrategia ventilatoria para optimizar la obtención de donantes pulmonares aún discutida. Mascia et al. consideraron que una estrategia de ventilación protectora en potenciales donantes en muerte encefálica reduciría el daño pulmonar, duplicando de esta manera el número de pulmones aptos para el trasplante ^[147]. En líneas generales, las recomendaciones son realizar maniobras de

reclutamiento alveolar cuando la relación de la PAFI (presión arterial oxígeno - PaO_2 -/fracción inspirada de oxígeno - FiO_2 -) sea inferior a 300, o bien, en el supuesto caso de existencia de atelectasia, infiltrado pulmonar o edema pulmonar ^[143,154]. En el protocolo de Miñambres et al. se sugiere aplicar maniobras de reclutamiento periódicas (cada hora) o, al menos, cada vez que se produzca desconexión de la ventilación mecánica, utilizando así las maniobras de reclutamiento alveolar como profilaxis a una posible disfunción pulmonar ^[143]. Hay distintas formas de realizarlas y no hay una recomendación unánime ni específica al respecto. Algunos autores sugieren optimizar la función respiratoria tras el reclutamiento, intentado realizar decúbito prono ^[155]. Esta posición tiene el inconveniente de impedir algunos procedimientos y técnicas necesarias en el manejo del donante.

Realización de fibrobroncoscopia bilateral

En el momento en que se aprecie una atelectasia en la radiografía de tórax, se deberá resolver en el menor tiempo posible, realizando maniobras de reclutamiento y broncoscopia inmediata. Es importantísima la realización de la técnica sin despresurizar la vía aérea, si se puede, practicando un lavado broncoalveolar de manera selectiva en potenciales donantes con alteraciones radiográficas procedentes de posibles contusiones o infiltrados.

Aplicación del dispositivo de perfusión pulmonar ex vivo (EVLP)

Esta técnica, que ya se comentó el apartado “Actualidad del trasplante pulmonar en España”, permite el rescate de algunos pulmones que no cumplen los criterios mínimos de aceptación. En la actualidad, el EVLP permite la reducción del edema pulmonar, por lo que pulmones con una $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ inferior a 300 debida a este problema pueden ser contemplados en centros con disponibilidad de estos dispositivos ^[156,157].

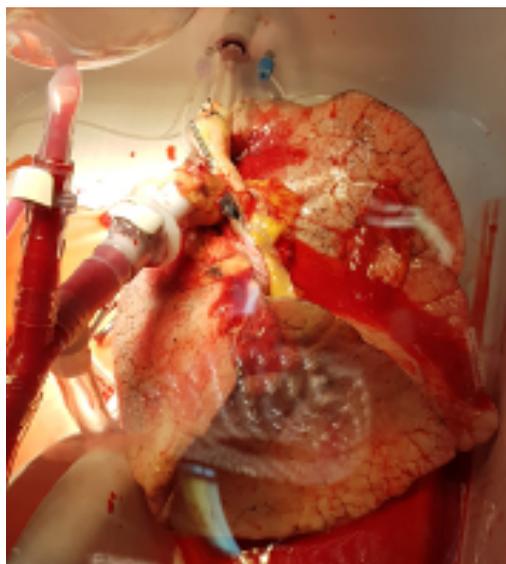


Ilustración 18. Aplicación unipulmonar del dispositivo de perfusión pulmonar “ex vivo”.

Medidas farmacológicas

Corticoides. Entre las variadas estrategias de optimización del donante pulmonar estará recomendado utilizar una dosis de metilprednisolona de 15 mg/kg, debido a que la terapia precoz de esteroides al instaurarse la muerte encefálica puede inhibir o minimizar la liberación y las alteraciones que producen las sustancias proinflamatorias. Además, tiene la capacidad de estabilizar las membranas celulares, minimizar la expresión de las moléculas de adhesión e interferir en la peroxidación que se produce tras la isquemia. Se podría concluir que el bolo de esteroides tiene potenciales efectos beneficiosos inmunomoduladores, bajo coste económico y prácticamente ausencia de efectos adversos; por lo que se recomienda su administración ^[158, 159].

Antibioticoterapia. El pulmón es probablemente el órgano más subsidiario de ser descartado para el trasplante por infección, debido fundamentalmente a posibles broncoaspiraciones al presentar disminución del nivel de conciencia o durante la intubación urgente. Además, la existencia, con gran frecuencia, de ventilación mecánica prolongada aumenta la potencialidad de infección de los donantes. Ante la ausencia de signos de infección, no se recomienda el uso de antibioticoterapia profiláctica. Sí deberá iniciarse precozmente tratamiento empírico antibiótico en aquel donante con signos de infección respiratoria, o bien de broncoaspiración ^[160].

2.2 / ORGANIZACIÓN Y ASIGNACIÓN DEL TRASPLANTE PULMONAR

2.2.1 / ASIGNACIÓN DEL TRASPLANTE PULMONAR EN EL MUNDO

En los Estado Unidos, país pionero en los trasplantes pulmonares, se implicaron distintos estamentos como médicos, políticos y bioéticos para trabajar en esta línea e intentar paliar el problema de la escasez de donación pulmonar. El pulmón donado era considerado como un bien público, donado de manera generosa y altruista y, como tal, precisaba de una asignación justa y eficiente.

En 1984, en Estados Unidos, se daría el primer paso para la elaboración de criterios de asignación de órganos, ya que el congreso de este país aprobó una ley de trasplantes para la mejora de los criterios de asignación y trasplante de órganos. Se encargó al Departamento de Salud y Servicios Humanos (HHS) que se estableciese la Red de Adquisición y trasplante de órganos (OPTN), y fue este organismo el encargado de establecer un listado de compatibilidad de receptores. También se estipuló que todo esto, se organizara por una institución privada sin ánimo de lucro como es la United Network for Organ Sharing (UNOS) ^[161]. Los requisitos para la asignación pulmonar en estos inicios eran básicos: se trasplantaban según compatibilidad grupo sanguíneo (ABO) y según tiempo de los receptores en lista de espera. Inicialmente la oferta se hacía en el área local al hospital del donante y, posteriormente, se extrapolaba al área concéntrica a 500 millas náuticas alrededor del hospital donante ^[162].

Entre 1990 y 1995 la asignación seguiría el mismo orden de asignación, teniendo en cuenta las variables tiempo de inclusión en lista de espera, compatibilidad de grupo sanguíneo ABO, compatibilidad anatómica (proporciones de los diámetros torácicos y talla donante–receptor) ^[163]. Fue a partir 1995 cuando se establecieron nuevas consideraciones, en las cuales se consideraron algunas peculiaridades en subgrupos, como la fibrosis pulmonar, que podían presentar un deterioro brusco de su situación clínica. A este subgrupo se le aplicaba, al ser incluidos en lista de espera, un “bono extra” de 90 días como si ya llevaran 90 días incluidos en lista ^[164, 165].

Fue en el año 1998, en Estados Unidos, cuando la HHS estableció un marco regulatorio de la HHS a la OPTN, que finalmente entraría en vigor en marzo del 2000; de manera que se debería priorizar la asignación de órganos de manera “justa”, entendiendo ésta como reducir el peso en la asignación del tiempo en lista de espera, y pensar en trasplantar de inicio aquellos pacientes según criterios clínicos objetivos y criterios de urgencias según la gravedad. En esta primera valoración, se dio peso también a criterios de proximidad geográfica.

En el año siguiente, se creó un subcomité de asignación pulmonar para diseñar en este campo medidas de equidad en la asignación pulmonar, así como de evaluación de los métodos de asignación. Entre las metas que se plantearon, estaban las de disminuir la mortalidad en lista de espera pulmonar, priorizar receptores según criterios clínicos y evitar trasplantes de gravedad extrema fútiles, minimizar el peso en la asignación del tiempo de espera en lista, así como criterios geográficos

dentro de unos límites aceptables de isquemia. Este subcomité utilizó modelos basados en análisis multivariante, que determinaban la supervivencia en lista de espera de los candidatos según datos obtenidos en el momento de la inclusión en lista y con la intención de ir modificándolos según variará su situación clínica. Durante más de 2 años, este subcomité estuvo analizando datos hasta obtener un modelo previo de puntuación según un algoritmo de distribución basado en la lista de espera prevista y en la supervivencia post-trasplante de los receptores. Este modelo de asignación preliminar se presentó en marzo del 2003 durante la Conferencia OPTN/UNOS ^[164].

En años posteriores se fue revisando y mejorando el modelo desarrollado, hasta el punto de intentar salvar ciertos contratiempos como es no intentar discriminar en exceso diferentes patologías por su severidad y contemplar la urgencia de trasplante pediátrico no contemplada en este modelo de asignación. Según esto, se trabajó en nuevos modelos de asignación intentando cumplir diferentes metas, tales como: disminuir la mortalidad en lista de espera, seleccionar aquellos receptores en los que causa más beneficio el trasplante pulmonar, asegurar el reparto equitativo y eficiente a los receptores en lista de espera. De toda esta revisión surgiría un score para asignar pulmones a cada receptor el LAS (Lung Allocation Score), al que correspondería a una escala de 0 a 100 puntos que ponderaría la supervivencia prevista de un receptor, un año antes en lista de espera de trasplante y un año después del trasplante pulmonar. Expresaría, por tanto, el beneficio neto de los candidatos a trasplante en función de su urgencia, características diagnósticas y clínicas pretrasplante. Este modelo seguiría incluyendo, como factores de asignación, variables como proximidad geográfica, compatibilidad sanguínea ABO y características individuales del candidato (talla, serología).

Hay que tener en cuenta que el modelo de asignación pulmonar es distinto a otros modelos de asignación de otros órganos como el de hígado, en el que el modelo de asignación hepática en situación terminal (MELD) se basa únicamente en la supervivencia en lista de espera. En el caso de candidatos al trasplante de pulmón, el criterio es distinto pues cuantificar solamente supervivencia puede llevar a realizar trasplantes inútiles si trasplantamos a pacientes muy graves en lista de espera, por el mero hecho de trasplantarlos. Mediante el nuevo modelo, promovido por el subcomité, lo que se buscaba era tomar la decisión de trasplante equilibrando probabilidad de morir en lista de espera con probabilidad de sobrevivir en post-operatorio de trasplante. Este modelo intentaba dar uso a los parámetros objetivos clínicos de gravedad, en lugar del sentido subjetivo de gravedad de enfermedad. Se intentaba así eliminar del algoritmo cualquier variable manipulable externamente de manera fácil.

El subcomité de trabajo para la asignación pulmonar del Comité de Órganos Torácicos estudió y analizó una lista de espera de pacientes para trasplante pulmonar de 3000 personas, durante un intervalo de 2 años con 4 diagnósticos principales: EPOC/deficiencia de alfa 1-antitripsina (n=1461), FQ(n=708), FPI (n=608) o hipertensión pulmonar primaria (n=327) ^[166]. De esta forma, se ajustaría un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox a cada diagnóstico, utilizando como resultado el fallecimiento en lista de espera. Los pacientes eran censurados en el momento del trasplante. Alrededor de unas 30 variables (demográficas, hemodinámicas, de función pulmonar, características clínicas) fueron recogidas y analizadas previamente a la inclusión y a su orden de

asignación. De esta manera, se objetivó, por ejemplo, que los pacientes EPOC tenían menos probabilidad de morir estando en lista de espera y, además, se identificaban variables que se asociaban a riesgo de mortalidad para los cuatro grupos de diagnóstico previos.

Igualmente, para ver si alguno de los factores predecía la mortalidad después del trasplante pulmonar, se revisaron más de 2500 pacientes que fueron trasplantados con los 4 diagnósticos referidos [167]. Se ajustó un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox para cada diagnóstico utilizando como resultado la mortalidad en el primer año del trasplante pulmonar. En principio, las variables de la función respiratoria o hemodinámicas de los pacientes no se asociaron a mayor mortalidad en el primer año post-operatorio, teniendo asociación con mayor riesgo de mortalidad en este periodo los pacientes de mayor edad o situación crítica de ingreso en UCI. Los cocientes de riesgo de mayor mortalidad en lista de espera se deben asociar con los cocientes de riesgo asociado al resultado (muerte en 1 año post-trasplante); estratificando así a los destinatarios ideales dentro de un algoritmo para la distribución, e intentando así equilibrar equidad y utilidad. De esta forma, las muertes en lista de espera ocurren con menos frecuencia.

El análisis en profundidad de este modelo mostró la dificultad en resultados tras asignación. Así, la supervivencia post-trasplante en el primer año quedaba bastante reducida en algunos subgrupos, como en los pacientes afectos de FQ [168].

Como venimos apuntando, el modelo LAS, trajo de nuevo que todos los receptores se clasificaran por criterios clínicos y de ellos se extrae una puntuación obtenida de estos datos objetivos. Se permite así una priorización de estos pacientes en lista de espera, balanceando en esta clasificación el riesgo de muerte estando en lista de espera previo el trasplante, así como el riesgo de muerte en el post-operatorio tras el trasplante. A pesar de que este modelo se puso en práctica desde mayo 2005, hay que ser muy cauto con su análisis, pues al eliminar como única premisa el tiempo en lista de espera, permite a receptores más graves trasplantarse antes, y parece disminuir la mortalidad en lista de espera; si bien puede ser aumente el riesgo de mortalidad en el grupo de pacientes post-trasplantados. Hay que indicar que la lista de espera actual ha variado mucho respecto a las que había previamente a implantar el LAS, que eran más numerosas. Parece ser que, coincidiendo con la implantación de este modelo, aumentaron los trasplantes de pulmón; si bien no aumentó la obtención de donantes. Con este nuevo sistema, aumentó el número de trasplantados por fibrosis pulmonar y la edad de los receptores incluidos en lista. En una revisión inicial, el modelo LAS parece disminuir la mortalidad en lista de espera, y no merma en gran medida la supervivencia post-operatorio [169]. Los valores de LAS se han ido incrementando progresivamente, lo que da una idea de la mayor gravedad de los receptores que se incluyen en los últimos 10 años [170]. La OPTN elaboró una primera revisión, en febrero 2015, del modelo LAS. En este caso incluyó nuevas variables dentro de las utilizadas en la fórmula y modificó el peso específico de algunas de estas variables [171].

Es destacable el hecho de que la puntuación derivada de la asignación LAS no se asoció, en diversos estudios, con la supervivencia a largo plazo [172]. Todo esto, indica que habrá que esperar aún más tiempo para estudiar y analizar el verdadero impacto de la aplicación de este modelo [168].

Antecedentes

Otros países a nivel mundial han utilizado diversos modelos de asignación. Así, destaca, por ejemplo, Alemania, que pasa a aplicar el LAS en 2014, con lo cual obtiene una destacada disminución de la mortalidad en lista de espera y favorece el trasplante y los resultados de los subgrupos en lista de espera por FQ o hipertensión pulmonar ^[173].

Igualmente, en abril de 2014, se adoptaría en los Países Bajos el modelo LAS, implantándose posteriormente, en 2016, en Italia.

Según los enunciados anteriormente considerados, podríamos indicar que más del 60 % de los países del mundo han adoptado este modelo LAS de asignación ^[31].

Existen otros modelos, como el suizo, que establece un modo de asignación desde 1 julio 2007, en el que se daba prioridad a pacientes críticamente enfermos con ventilación mecánica o dispositivo de oxigenación ECMO (oxigenador de membrana extra corpórea), seguido de pacientes con más gravedad y, por último, aquellos menos graves según tiempo de inclusión en lista de espera ^[174].

Francia también adopta, desde 2007, un modelo similar al suizo con priorización por gravedad ^[175]. Parece ser que estos dos modelos se ajustan en compatibilidad al modelo de justicia distributiva.

En Brasil los criterios asignación son puramente cronológicos, según el tiempo de inclusión en lista de espera; aunque, en función de su gravedad, los pacientes pueden ser apartados momentáneamente por contraindicación temporal o excluidos definitivamente. Aquellos pacientes que presenten disfunción severa del injerto, con necesidad de retrasplante, quedarán clasificados en el primer puesto de lista espera aguardando un donante compatible ^[176].

Otros países como Corea se centran principalmente en la urgencia médica, no teniendo en cuenta otras variables como los beneficios potenciales del trasplante al año del trasplante ^[177].

2.2.2 / ASIGNACIÓN DE TRASPLANTE PULMONAR EN ESPAÑA

El milagro de los trasplantes tiene su origen en España, allá por mitad de la década de los 60, cuando un grupo de profesionales comenzaron con el trasplante renal. Inicialmente, estas actuaciones sobre donación de órganos, careció de regulación legal hasta años después cuando, debido a la necesidad y demanda por parte de sanitarios y enfermos, se promulgó la ley 30/1979 y el Real decreto 426/1980, conocida como la “ley del trasplante” ^[178]. Esta ley ha sido actualizada sucesivamente, pero siempre manteniendo sus directrices e ideas principales, tales como:

- Concepto de muerte encefálica, tanto en ámbito científico-legal, como bioético. Este diagnóstico se realizará por un equipo médico externo a los equipos de coordinación y trasplantes.

- Principio de respeto a la voluntad del paciente, en cuanto a la donación o no de sus órganos y tejidos.
- Carácter anónimo y totalmente altruista de la donación de órganos por parte del fallecido.
- Aplicación de criterios médicos totalmente claros y transparentes a la hora de la distribución de estos órganos a los enfermos en lista de espera para el trasplante.

Todos estos cambios en el ámbito del trasplante vinieron de la mano de la creación, a finales de septiembre en 1989, de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) de la mano del Dr. Rafael Matesanz. Inicialmente, se inauguró con una mínima dotación de personal, ya que el equipo lo constituía el Coordinador Nacional de Trasplantes, el Dr. Matesanz, y dos enfermeras. La sede, en sus comienzos, se localizó en un pabellón del Hospital del Rey, lo que hoy se denomina al Campus de Chamartín, del conocido Instituto de Salud Carlos III. La idea fue instalar allí la oficina central de una red telemática, la cual debería servir para distribuir los órganos ofertados y para recibir la mayoría de información del proceso: datos de donante, resultados, lista de espera, etc. En sus comienzos la ONT consistía en una red centralizada, con el principal objetivo de la distribución de riñones a escala nacional. Así, en diciembre de 1989, a los 3 meses de creación de la ONT, se consiguió un acuerdo para organizar inicialmente las listas de espera de enfermos renales en Madrid, de manera que se adecuara para garantizar una necesaria equidad en la distribución de órganos ^[179].

Desde un principio, se acuerda para la distribución de órganos establecer criterios de proximidad geográfica y complementariedad; de esta manera se favorecerán los desplazamientos de enfermos, órganos y equipos. Se acuerda en Comisión Nacional dividir a España en 6 zonas: Norte, Cataluña-Baleares, Centro, Comunidad Valenciana, Andalucía y Canarias. Esta primera división fue la base para la distribución e intercambio de órganos. Este modelo territorial aún permanece en nuestros días y, si bien se ha intentado modificar en alguna ocasión, es el que mejor se adapta a la realidad trasplantadora. Desde estos comienzos, las listas de espera y las urgencias se compartían puntualmente en tiempo real. Todo el proceso se establecía conforme a los acuerdos que se adoptaban en las reuniones nacionales con los equipos y con las comunidades autónomas en el Consejo Interterritorial.

Entre las influencias que tuvo en sus orígenes la distribución de órganos por la ONT estuvieron modelos como los de la Eurotransplant, que en aquellos años era la mayor organización de trasplantes de Europa. Consistía en una fundación privada, que se encargaba de la distribución de órganos y tejidos entre Bélgica, Países Bajos, Alemania, Austria y Luxemburgo (ahora también Eslovenia). Esta institución, creada en la década de 1970, entró en crisis debido a la carencia de posibilidades reales para influir en la donación de órganos.

Fue a finales de la década de los 80 cuando los equipos de trasplante pulmonares españoles regresaron tras su formación en el extranjero, principalmente en Estado Unidos. Volvían con suficientes conocimientos y entusiasmo como para poner en marcha el trasplante pulmonar. En el año 1990 el

Dr. Arcas, del Hospital Gregorio Marañón, realizó el primer trasplante de pulmón.

Entre los criterios de distribución, prácticamente desde los comienzos de la ONT, quedó establecida la llamada urgencia o el llamado “código cero”, donde el médico que atiende al paciente debe concluir que padece una patología terminal sin respuesta ya a tratamiento convencional optimizado y, por tanto, necesitará de atención en un centro hospitalario de referencia, o directamente un trasplante. Una vez corroborado el diagnóstico y la situación por el neumólogo de trasplantes, este confirmará la necesidad de urgencia de trasplante y lo notificará a la ONT, de acuerdo con la coordinación de trasplantes del centro hospitalario. La existencia de un código cero no modifica el proceder del sistema de trasplantes. Así, ya en 2005, si sumamos todas las urgencias hepáticas, cardíacas y pulmonares en España, se dieron un total de 220 urgencias. De esta forma, la ONT garantiza un sistema con funcionamiento automático, con criterios previamente acordados, no susceptibles de modificación por los diferentes equipos^[179]. Así establecido, la ONT trabajará de la siguiente forma tras la notificación de un donante. Lo primero será revisar si hay alguna urgencia de receptores cardíacos, hepáticos o pulmonares. De existir esa situación, se revisará el grupo sanguíneo del donante y del receptor para ver si son compatibles según la normativa que rige las transfusiones. En caso de no existir urgencia, se seguirán los criterios de distribución acordados en cada momento. De acuerdo con las listas de espera oficiales, se irá contactando sucesivamente con los hospitales donde se encuentran los enfermos a los cuales correspondería trasplantarse. Cada uno de los equipos hará una valoración selecta de los datos aportados por la ONT respecto a los órganos ofertados para el trasplante. Cada uno de los equipos de trasplante hospitalario será responsable de decidir si el órgano ofertado es el más compatible e idóneo para cada receptor, o bien se debe esperar otra oferta.

Desde inicio del programa de trasplante pulmonar, se realiza una reunión anual para establecer los criterios de distribución de los órganos y revisar la actividad del año anterior por los equipos de trasplante pulmonar. En esta reunión se decide si mantener o cambiar los criterios de años anteriores. Una vez revisados todos los criterios clínicos aportados, es en la reunión de la comisión de trasplantes del Consejo Interterritorial donde se reunirán todos los coordinadores autonómicos con el coordinador nacional, dando forma y oficializando los criterios clínicos, que luego se completarán con los criterios territoriales. La ONT será la encargada de coordinar y armonizar todo el proceso para que funcione debidamente. En general, podríamos decir que la distribución geográfica se realiza con una escala de más cercana a más lejana. Se puede concretar que el orden a seguir es: hospital donde se produce donación–ciudad, donde se produce donación–comunidad, donde se produce donación–zona geográfica próxima, otras zonas geográficas españolas–zonas próximas europeas. Todas estas ofertas quedarán archivadas en la ONT para revisar los procesos y auditarlos a fin de mejorar el proceso de donación y trasplante de órganos.

En las últimas reuniones sobre los criterios de distribución, en el presente año 2021, se ha acordado lo siguiente^[180]:

- Inicialmente, es importante diferenciar entre conceptos infantiles y adultos.

- Infantiles serán definidos aquellos donantes o receptores menores de 18 años.
- De manera general podemos decir que la oferta de donante adulto será para receptor adulto y donante infantil (menor de 18 años) para receptor infantil (menor de 18 años).

2.2.3 / CRITERIOS CLÍNICOS

Pacientes priorizados

Incluirá:

- a) Enfermos en situación clínica de riesgo vital.
- b) Los receptores infantiles que sobrepasen la mediana de tiempo de inclusión en lista de espera electiva del año previo (162 días). Estos receptores podrán conseguir su trasplante pulmonar por la vía de prioridad nacional, a partir de aquellos donantes que presenten características antropométricas y de edad definidas por su equipo médico de trasplante.
- c) Los receptores infantiles que se puedan considerar como candidatos a trasplante lobar de donante adulto pueden trasplantarse por la vía de prioridad nacional, con un donante menor de 40 años con las características antropométricas y de edad definidas por su equipo médico de trasplante.

Implica:

- a) Se deberá enviar a la ONT una solicitud de priorización por escrito, acompañado de un informe médico con descripción clínica del caso y firmado por el responsable del equipo trasplantador. Los receptores que se prioricen según criterios que se detallan en anteriores apartados, b) y c), no necesitarán informe clínico.
- b) Los receptores que aparecen como priorizados recibirán ofertas tanto de donantes en muerte encefálica y/o asistolia controlada Maastricht tipo III.
- c) Compatibilidad: los criterios de distribución según compatibilidad seguirán el siguiente acuerdo de consenso.

Antecedentes

Donante	para	Receptor
0		0 y B
A		A y AB
B		B
AB		AB

Tabla 6. Criterios de distribución pulmonar según grupo sanguíneo, para receptores priorizados. España, 2021.

De manera excepcional, se podrá utilizar un donante del grupo 0 para aquellos receptores del grupo sanguíneo A y AB con criterio de priorización y que cumplan los siguientes requisitos:

- Cuando el donante ofertado sea del propio hospital trasplantador, aunque no tuviera pacientes en lista de grupo 0.
- Cuando el equipo trasplantador recibe una oferta de donante grupo 0 para sus receptores en lista de espera electiva.

d) En caso de coincidencia de varios pacientes de manera simultánea con prioridad nacional, la resolución será resuelta por:

- » Aquellos pacientes incluidos por el criterio contemplado en el párrafo a) de la sección de inclusión (riesgo vital) tienen prioridad de distribución por delante de los receptores infantiles incluidos en los apartados b) o c) de esta misma sección. Perteneciente a este apartado a), los pacientes infantiles mantienen prioridad ante los adultos.
- » Según fecha de inclusión como prioridad, exceptuando aquellos casos en que el donante y el receptor sean del mismo centro hospitalario, en cuyo caso correspondería a éste.

e) El paciente priorizado que se trasplanta originará una deuda pulmonar de igual grupo sanguíneo y subgrupo de edad del injerto que se trasplanta (menor o mayor/igual a 55 años), para el equipo pulmonar al que correspondería atendiendo los criterios geográficos.

f) La deuda será saldada con el primer injerto de cualquier turno que le pertenezca al equipo con deuda contraído, siempre que pertenezca al mismo grupo sanguíneo y edad similar al donante del órgano cedido, con independencia de si el donante es en muerte encefálica o en asistolia tipo III. Cuando un centro hospitalario acepta la oferta pulmonar según los criterios descritos anteriormente (oferta isogrupo y criterio de edad), queda a juicio del equipo trasplantador la capacidad de realizar priorizaciones propias dentro de su lista de espera, seleccionando al recep-

tor en lista de espera igual que si se tratase de un donante generado dentro del mismo hospital, independientemente de su grupo sanguíneo.

g) Correrá el turno según el equipo que realiza el trasplante.

h) Consideraremos realizado el mecanismo de compensación si el órgano es aceptado y trasplantado por cualquier equipo, exceptuado si la causa de rechazo es por carencia de receptores adecuados (por grupo sanguíneo o tamaño) en lista de espera. Para la oferta de devolución de la deuda, siempre deberá indicarse claramente el criterio de devolución. Si el órgano de compensación es aceptado y no se llega a trasplantar, estaremos ante una compensación no zanjada. Pudiendo ofertarse hasta dos injertos para una única devolución pulmonar. En un hipotético caso de rechazo de las dos ofertas, en las que el pulmón ofertado sea finalmente trasplantado por otro hospital, se considerará como deuda resuelta.

Pacientes en electivo

Incluirá:

A este grupo electivo pertenecerán el resto de receptores que engrosan la lista de espera. El grupo lo prioriza internamente cada equipo de trasplantes.

Implica:

- Compatibilidad:

Si estamos ante un hospital generador, que además es trasplantador, la decisión de realizar el trasplante isogrupo o ateniéndose a criterios de compatibilidad será de este mismo equipo.

Si nos encontramos ante un hospital no trasplantador y en la misma ciudad hay varios equipos de trasplantes, las ofertas seguirán, en primer lugar, aplicando los siguientes criterios de compatibilidad:

Antes de sobrepasar el escalón de la comunidad autónoma, se agotarán las posibilidades de receptor con compatibilidad ABO.

En el caso de que los órganos ofertados sobrepasen el turno de zona o general primaria, se llevarán a cabo los criterios correctores previos y, una vez aplicados, se impondrá el emparejamiento por compatibilidad ABO.

Un centro trasplantador puede aplicar la compatibilidad ABO en receptores de hasta 8 años de edad sobre la lista de espera, sin tener que plenamente dirigirse al cumplimiento de los criterios de corrección previos.

Antecedentes

Si no se acepta una oferta reglada, independientemente del motivo, supondrá la pérdida de turno siempre que el pulmón se trasplante por otro equipo. Solamente se justificará el turno cuando el motivo de rechazo de oferta sea:

- » La aceptación de otro órgano pulmonar o estar realizando simultáneamente otro implante.
- » La no existencia de receptor adecuado en lista espera.

Donante	para	Receptor
O		O
A		A
B		B y AB
AB		AB

Tabla 7. Criterio de distribución pulmonar según grupo sanguíneo, en receptores en situación electiva. España, 2021.

Criterios territoriales

La distribución de ofertas pulmonares por los criterios territoriales se efectuará según el siguiente esquema:

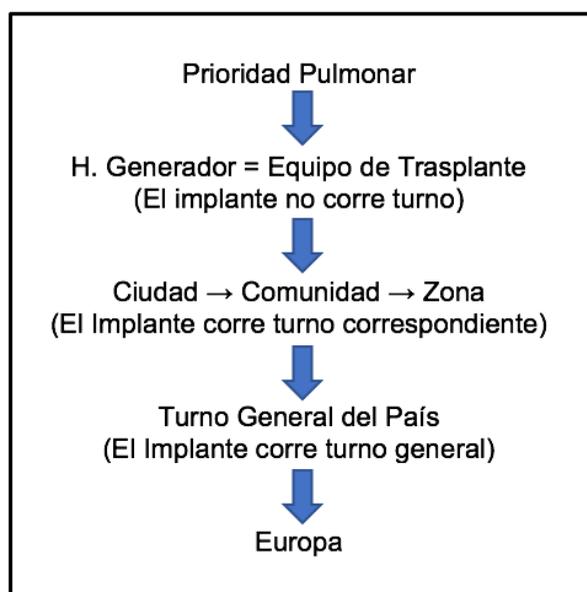


Tabla 8. Criterios de distribución pulmonar según modelo territorial en España en 2021.

Para rentabilizar de manera óptima los donantes, los equipos trasplantadores deben informar en un corto periodo de tiempo sobre su intención de aceptar uno o los dos pulmones, de manera que, si en el supuesto se tratara de trasplante unipulmonar, se pudiera realizar la oferta del otro pulmón. Todos los pulmones serán ofertados conjuntamente a tres equipos, ofertándose de manera consecutiva como en primera, segunda y tercera opción, estableciendo un tiempo máximo de respuesta de una hora a partir de que se comuniquen los datos del donante.

Trasplante corazón–pulmón

Todas las ofertas de corazón–pulmón tienen prioridad absoluta sobre el corazón y los pulmones en el territorio nacional, exceptuando el hecho que se presente una urgencia de alguno de estos órganos.

Las urgencias corazón–pulmón tienen por tanto prioridad sobre las urgencias de corazón y de pulmón, realizándose la oferta por compatibilidad de grupo.

En cada comunidad autónoma se realizará la oferta con compatibilidad. En los turnos de zona y general se aplicarán los siguientes criterios:

Donante	Para	Receptor
O		O
A		A
B		B y AB
AB		AB

Tabla 9. Criterio de distribución pulmonar por grupo sanguíneo en receptores de corazón–pulmón en España, 2021.

En el caso de que se trasplante un receptor cardiopulmonar no se solicitará cesión a otros equipos ni cardíacos, ni pulmonares, ni mucho menos se generará compensación alguna.

Trasplantes combinados con pulmón

Tendrán siempre preferencia, dentro de cada comunidad autónoma y zona, los trasplantes combinados sobre los trasplantes aislados, excepto el de riñón.

Dentro de los trasplantes combinados, gozarán de prioridad aquellas combinaciones en las que resulte más complejo encontrar un donante adecuado.

Antecedentes

En este caso, el trasplante genera deuda, lo cual debe de ser comunicado a los equipos involucrados en la misma. El equipo trasplantador se compromete a la devolución de los órganos a aquellos equipos a los que inicialmente les hubieran correspondido.



Ilustración 19. Evolución de lista de espera global de trasplantes pulmonares en España durante 2020.

Consideraciones bioéticas en cualquier modelo de asignación de órganos donante-receptor para trasplante

El desbalance existente entre oferta de órganos torácicos y la demanda de pacientes en lista de espera aguardando su tratamiento definitivo es un problema universal. El aumento de pacientes candidatos a trasplante pulmonar no ha mostrado un crecimiento paralelo al aumento de los donantes pulmonares, por lo que, como destacamos anteriormente, se dificultan los tiempos cortos en lista de espera y, por tanto, aumenta la mortalidad de receptores en esta lista de espera. Las numerosas historias de pacientes que fallecen a la espera del trasplante pulmonar han desencadenado un debate público, científico y político que plantea diversas cuestiones éticas en la asignación pulmonar para pacientes a trasplantarse.

A la hora de realizar un modelo ideal de asignación de órganos, se intentará equilibrar varios conceptos bien claros y necesarios en el ámbito de los trasplantes: justicia, utilitarismo, beneficencia y equidad.

La justicia distributiva es dar a cada paciente lo que necesita en el mundo del trasplante; concretamente, entendida como mayor criterio de necesidad y, por tanto, prioritario.

El utilitarismo, entendido como un mayor tiempo de utilidad o, lo que es igual, años de vida ganados con el trasplante para un paciente concreto.

La filosofía aplicada y la distribución de órganos, el trasplante y, por tanto, la consecución del tratamiento de los receptores y la recuperación de la salud de estos pacientes es un problema muy relevante de salud pública; de ahí este trabajo.

El utilitarismo referido busca obtener el mayor porcentaje de salud, y por tanto felicidad, y el beneficio del mayor número de personas con independencia del modelo de asignación de estos ^[181]. Esta utilidad priorizará aprovechar al máximo un bien escaso como son los injertos pulmonares, de manera que no tendría sentido trasplantar un paciente que bien por enfermedad o comorbilidades si se sabe que va a fallecer irremediablemente.

La justicia distributiva según necesidad atiende al concepto de equidad en la distribución de bienes y recursos considerados como generales (como es el caso de un donante de órganos). Es un intento de asemejar las oportunidades de acceso a estos bienes utilizando como necesidad el principio de dar a cada uno lo que necesita.

Las personas que se responsabilizan de la toma de decisiones deben atender la premisa de minimizar las desventajas y no de maximizar las ventajas. Es un proceso complejo en el cual, sobre todo, habrá que evitar juicios de valor sobre el posible comportamiento humano de los pacientes en lista de espera.

En un sistema de salud con base en la universalidad y la equidad como es el nuestro, el aplicar el criterio de necesidad de acuerdo a justicia distributiva es lo ideal.

Quizás, la dicotomía mostrada aquí entre justicia, distribución y utilitarismo no sea tan real como se muestra, cuando no existe una verdadera justicia distributiva por no existir órganos para todos aquellos que lo necesitan.

La beneficencia esperada por los profesionales que participan en la distribución de órganos es confiar en su buen hacer, de manera que valoren el beneficio de los trasplantes y el posible perjuicio derivado igualmente de éstos, de manera que lo deseable sea que el paciente obtenga, mediante el implante pulmonar, un beneficio neto.

La equidad implica extremar la imparcialidad y la justicia en la política de distribución de órganos, de manera que no existan prejuicios, ni discriminación a la hora de implantar pulmones a los receptores. Ni condición social, ni raza, ni religión, etc. deberían ser motivo de perjuicio o discriminación a la hora de selección de receptores. Varios grupos de trabajo en esta línea apuntan que los órganos donados pertenecen a la comunidad, como recursos públicos, y que su correcta gestión debe pertenecer a los equipos de trasplante, quienes son los administradores en nombre de la comunidad ^[182]. Por consiguiente, son estos últimos los responsables de establecer y aconsejar las políticas de distri-

bución de órganos. Esta asignación no es fácil, puesto que se debe tender a preservar el imperativo humano de “rescatar la vida” ^[183] y a la construcción ética de la justicia distributiva, tal como nos debemos unos a otros ^[184]. De ahí una correcta priorización y distribución de este bien común de la sociedad que es la donación y el consiguiente trasplante.

2.3 / REDEDES NEURONALES

2.3.1 / INTRODUCCIÓN

Las redes neuronales suponen otra forma de emular ciertas características propias de los seres humanos, tratando de asemejarse a su capacidad de memorizar hechos y de asociarlos entre sí.

Históricamente, muchos de los problemas que se han intentado resolver en Inteligencia Artificial (IA) tenían un componente que los hacía difíciles de modelar con un algoritmo: la experiencia (normalmente, la experiencia humana). Hay muchas tareas que se han logrado resolver por el ser humano gracias a vivencias similares, que le permiten tomar la mejor decisión (o aquella que produjo mayores beneficios y aciertos en el pasado).

A partir de esta necesidad, muchos investigadores en IA intentaron elaborar la construcción de algún sistema artificial que fuese capaz de representar experiencia, intentando acumularla mediante aprendizaje.

Las redes neuronales artificiales (RNAs) no son más un que un modelo artificial, y enormemente simplificado, del sistema nervioso humano (más concretamente, del cerebro), capaces de adquirir y almacenar conocimiento por medio de la experiencia. De esta forma, las RNAs suponen un sistema de tratamiento de la información cuya unidad básica de procesamiento es la neurona artificial, la cual se inspira en la neurona biológica, célula fundamental del sistema nervioso.

Se puede afirmar que la historia de las RNAs comienza con Turing en 1936, que fue el primero en establecer el cerebro como una forma de ver el mundo de la computación. Sin embargo, fue más tarde, en 1943, cuando se establecieron las bases teóricas de la computación neuronal de la mano de McCulloch y Pitts, un neurofisiólogo y un matemático, quienes publicaron la primera teoría acerca del funcionamiento de las neuronas biológicas ^[185]. Su teoría les sirvió para establecer un modelo de RNA muy simple utilizando circuitos eléctricos. En 1949, Hebb abordó otro aspecto fundamental para la inteligencia: el aprendizaje. Lo abordó desde un punto de vista psicológico, pero desarrollando una estructura de reglas que lo definían. Estas reglas son la base de la forma en la que se acomete el aprendizaje en la mayoría de modelos de RNA. La idea subyacente en la teoría de Hebb es que el aprendizaje se produce a partir de que ciertos cambios en la neurona llegan a activarse. Además, trata de encontrar puntos en común que conjuguen el aprendizaje y la actividad nerviosa ^[186].

Un hito que debe mencionarse al hablar de RNAs es el Congreso de Dartmouth (Dartmouth Summer Research Project on Artificial Intelligence, Dartmouth College, Hanover, Nuevo Hampshire, Estados Unidos) en 1956, ya que en el mismo se utiliza por primera vez el término inteligencia artificial. Un año después del mismo, y motivado por los estudios que se han mencionado en el párrafo anterior, Rosenblatt (1957) comenzó el desarrollo del Perceptrón, que supone el primer modelo de RNA capaz de generalizar conocimiento extraído a partir de la información presentada previamente en un conjunto de patrones de entrenamiento ^[187]. Sin embargo, el Perceptrón de Rosenblatt utilizaba una sola neurona artificial, lo que limitaba mucho su capacidad de aprendizaje en problemas como el OR exclusivo o, en general, en problemas no separables de forma lineal. Años más tarde, Rosenblatt afirmó e intentó demostrar que el proceso de aprendizaje desarrollado para el Perceptrón convergía hacia un estado finito.

En 1960, Widroff y Hoff desarrollaron el modelo Adaline, (ADAPtive LINear Elements), que se puede considerar como una RNA aplicada, en este caso, al problema de la generación de filtros adaptativos que elimina el eco en las líneas telefónicas ^[188].

El entusiasmo y los esfuerzos producidos durante finales de los 50 y principios de los 60 dio paso, posteriormente, a una etapa de abandono de las RNAs, cuando, en 1969, Minsky y Papert demostraron matemáticamente que el Perceptrón no era capaz de resolver algunos problemas que eran relativamente fáciles, cuando las funciones a aproximar fuesen no lineales ^[189].

A pesar de todo, siguieron sucediéndose algunos avances en esta materia. Así, en 1974, Werbos estableció las bases de algoritmo de aprendizaje hacia atrás (*backpropagation*) ^[190].

Fue cuatro años más tarde, cuando, en 1978, Grossberg desarrolló la Teoría de Resonancia Adaptada, que supone una arquitectura de RNA incluyendo memoria a largo y corto plazo ^[191].

Más tarde, en 1985, el trabajo de Hopfield provocó el renacimiento de las RNAs ^[192]. Además, este resurgir se vio favorecido con el redescubrimiento, en 1986, del algoritmo de retropropagación por Rumelhart, Hinton y Williams ^[193].

A mediados de los 80, el procesamiento distribuido paralelo empezó a hacerse popular, con el nombre de conexionismo. En 1986, McClelland y Rumelhart, describieron el uso del conexionismo para simular procesos neuronales ^[194]. Todos estos trabajos convergieron hacia una arquitectura de RNA denominada Perceptrón Multicapa (en inglés, *MultiLayer Perceptron*, MLP), que permite solucionar problemas de clasificación no linealmente separables.

A partir de 1986, el panorama fue alentador para las RNAs, apareciendo muchas aplicaciones entre las que eran de especial utilidad las aplicaciones industriales o de control. Durante la década de los 90, aparecieron nuevas variantes de las RNAs que eran capaces de manejar datos específicos como imágenes (redes convolucionales) o señales temporales (redes recurrentes con arquitecturas especializadas). Muchos estudios teóricos, demostraron la gran capacidad de este tipo de modelos, al

Antecedentes

tiempo que empezaron a surgir las limitaciones prácticas de los métodos de aprendizaje: problemas de mínimos locales, sobreajuste o desvanecimiento del gradiente del error cuando el número de capas de los modelos era demasiado grande. Todo este movimiento planteó un “techo” de desempeño que no podía ser superado. Además, el surgimiento de las máquinas de vectores soporte (*Support Vector Machines*, SVM) y otros métodos más sencillos (pero también más interpretables), como los clasificadores lineales o los árboles de decisión, hicieron que, de nuevo, la popularidad de las RNAs volviera a crecer. Todo esto provocó una especie de “renacimiento de las RNAs”.

Actualmente, a partir del trabajo de Hinton (en 2006), se vive un resurgimiento de las RNAs, en lo que se conoce como aprendizaje profundo (*Deep Learning*)^[195]. Esto ha sido posible por diversos motivos:

- Diversos trucos en el algoritmo de retropropagación y en las funciones utilizadas para las RNAs, que han permitido reducir el desvanecimiento de gradiente.
- La disponibilidad actual de datos, que ha aumentado enormemente en lo que se conoce como era del Big Data.
- La capacidad de cómputo actual (tanto en procesadores convencionales como en procesador gráficos), que permite abordar cálculos impensables en épocas anteriores.

El aprendizaje profundo fue desarrollado en 2015 por Le Cun^[196], así como un año después en 2016 por Goodfellow^[197], engloba a un conjunto de técnicas de entrenamiento de redes neuronales que han hecho que estos modelos vuelvan a resurgir en diversas áreas de aplicación, como pueden ser la clasificación de imágenes, el reconocimiento de habla, la detección de objetos o el descubrimiento de nuevos fármacos. Estas técnicas permiten obtener modelos computacionales de varias capas de procesamiento, que aprenden representaciones de los datos con sucesivos niveles de abstracción.

El trabajo de Schmidhuber, en 2015, establece que cuando la profundidad de una red es mayor a diez niveles, nos encontramos antes redes muy profundas, que requieren algoritmos de entrenamiento capaces de solventar las dificultades computacionales de su optimización^[198].

Las grandes empresas tecnológicas (Google, Facebook, Yahoo!, etc.) han reconocido el increíble potencial de estos modelos de redes neuronales, que están ganando muchas de las competiciones y retos que hace pocos años parecían imposibles, por lo que todas ellas invierten gran capital humano y económico en explotar y mejorar estas técnicas.

2.3.2 / ALGORITMOS DE APRENDIZAJE AUTOMÁTICO PARA BIOMEDICINA DE TRASPLANTES

Son muchos los trabajos que se han publicado basados en la predicción sobre si un determinado órgano trasplantado a un receptor sobrevive o no después de un tiempo determinado (en general, 3 meses, 6 meses, 1 año o más, dependiendo del seguimiento de la pareja donante–receptor).

Uno de los primeros trabajos en este campo fue comunicado por Shadabi et al., en el que los autores estimaban la probabilidad de supervivencia del injerto en el trasplante renal. En este artículo, los autores propusieron un conjunto de RNAs para estimar si el injerto había sobrevivido después de un determinado periodo de tiempo tras el trasplante^[199].

Briceño et al. propusieron un innovador modelo de emparejamiento donante–receptor para mejorar el rendimiento de los sistemas de toma de decisiones clínicas en el trasplante de hígado. En este artículo se utilizaron dos modelos de RNA: el primero para aumentar la probabilidad de supervivencia del injerto y el segundo para disminuir la probabilidad de pérdida del injerto. Los autores utilizaron un conjunto de datos que incluía más de 1000 pares donante–receptor en trasplante de hígado y 64 variables del donante, del receptor y propiamente relacionadas con el proceso de trasplante. El objetivo principal era desarrollar un sistema de toma de decisiones para optimizar los principios de justicia, eficiencia y equidad^[200]. Más recientemente, Senanayake et al. publicaron una extensa revisión sistemática de las técnicas de aprendizaje automático para predecir el fracaso del injerto tras el trasplante de riñón^[201]. El objetivo principal era evaluar la utilidad de los 295 artículos publicados como ayuda a los sistemas de decisiones médicas. Se observó que las RNA y el algoritmo Naïve Bayes son los métodos de aprendizaje automático más utilizados. Posteriormente, autores como Yousef destacaron que la elección de qué método de aprendizaje automático logra el mejor resultado, aunque sigue siendo un tema candente en la actualidad^[202].

En el contexto del trasplante pediátrico, se han publicado algunos trabajos sobre el uso de técnicas de aprendizaje automático para predecir el punto final del injerto trasplantado. Se desarrolló un bosque aleatorio (*Random Forest*) que utilizó conjuntos de árboles de inferencia condicional para determinar el impacto de ciertas variables del donante en el trasplante hepático pediátrico. Para este estudio, se consideraron los datos de 1.482 pacientes que incluían características de varios tipos: demográficas, de asignación, factores pretrasplante, perioperatorios y postoperatorios, entre otros^[203].

Miller et al. evaluaron tres algoritmos populares de aprendizaje automático (RNA, árboles de decisión y *Random Forest*) para predecir la mortalidad tras un trasplante cardíaco pediátrico. Las técnicas de aprendizaje automático alcanzaron rendimientos competitivos, tanto para los datos de entrenamiento como para los de prueba, pero la sensibilidad de estos algoritmos fue generalmente pobre^[204]. En este estudio se incluyeron 3502 pacientes pertenecientes al conjunto de datos de la United Network for Organ Sharing (UNOS)^[205]. Llegaron a la conclusión de que la falta de datos sobre muchos atributos esenciales para la supervivencia a largo plazo afectaba a la capacidad de los métodos de aprendizaje automático para predecir la mortalidad tras un trasplante cardíaco pediá-

Antecedentes

trico. Se registraron características de la resonancia magnética dependientes del nivel de oxígeno en sangre para evaluar los trasplantes renales mediante un MLP. El principal inconveniente de este estudio fue el reducido tamaño de los datos considerados, un total de 15 pacientes ^[206].

Oztekin et al. realizaron un amplio estudio para mejorar la predicción del resultado tras un trasplante combinado de corazón y pulmón. Consideraron 16604 casos con 283 variables del conjunto de datos de la UNOS y aplicaron métodos estadísticos estándar, como la regresión logística, y técnicas de aprendizaje automático, como RNAs y árboles de decisión. Los resultados indicaron que la RNA y la Regresión Logística son similares en términos de rendimiento, y que ambas son mejores que los árboles de decisión. Por lo tanto, los métodos estadísticos estándar son capaces de predecir la supervivencia del injerto con una precisión similar ^[207].

Raji et al. propusieron un modelo de predicción de la supervivencia para definir la mortalidad a los 3 meses tras el trasplante de hígado. El estudio experimental se llevó a cabo con 383 instancias del conjunto de datos UNOS y tres clasificadores de aprendizaje automático: MLP, redes neuronales con funciones de base radial (RBF) y teoría de resonancia adaptativa. Los resultados obtenidos demostraron que el MLP fue capaz de lograr el mejor rendimiento para la predicción de la supervivencia de los pacientes de trasplante de hígado ^[208].

Topuz et al. desarrollaron un modelo predictivo utilizando 31.207 registros de trasplantes de riñón de la base de datos UNOS. Los autores definieron tres categorías en función del nivel de riesgo: si el tiempo de supervivencia del injerto era inferior a 3 años, si el tiempo de supervivencia del injerto estaba entre 3 y 7 años y, por último, si el tiempo de supervivencia del injerto era superior a 7 años. Se aplicaron tres métodos populares de aprendizaje automático: SVM, RNAs y *Bootstrap Forest* ^[209].

Ozteking et al. desarrollaron una metodología híbrida para la selección de características mediante algoritmos genéticos. A continuación, este conjunto de características se utilizó para obtener el mejor modelo analítico posible para predecir la calidad de vida (CdV) en pacientes sometidos a un trasplante de pulmón. La CdV se clasificó en tres tipos: sin actividad o con actividad limitada, actividades de la vida diaria con cierta asistencia y actividades de la vida diaria con asistencia total. Para el estudio experimental se consideraron 3684 trasplantes de la base de datos de la UNOS. Se aplicaron varios algoritmos de aprendizaje automático (kNN, RNAs y SVM) combinados con algoritmos genéticos, siendo el GA-SVM el que obtuvo los mejores resultados ^[210].

Yoo et al. también aplicaron algoritmos de aprendizaje automático en combinación con técnicas estadísticas de supervivencia para predecir la supervivencia del injerto tras el trasplante de riñón. La supervivencia del injerto, en este caso, se estimó a partir de un análisis retrospectivo de los datos de una cohorte multicéntrica de 3117 receptores de trasplantes de riñón. Evaluaron varias técnicas de aprendizaje automático, como los árboles de decisión. Los autores concluyeron que los métodos de aprendizaje automático pueden proporcionar herramientas versátiles y viables para la predicción de la supervivencia del injerto ^[211].

Un punto de vista diferente fue considerado en algunos trabajos [212-213], en los que los autores desarrollaron modelos de clasificación ordinal (es decir, se utilizó la relación de orden natural entre las etiquetas durante el aprendizaje). Los objetivos considerados en el conjunto de datos fueron: fracaso del injerto dentro de los primeros 15 días después del trasplante, fracaso entre 15 días y 3 meses, fracaso entre 3 meses y 1 año, y ningún fracaso presentado después de 1 año. Además, los autores consideraron una RNA evolutiva ordinal teniendo en cuenta la naturaleza desequilibrada de los datos, es decir, que el número de pacientes pertenecientes a las clases 1, 2 y 3 era muy inferior al número de pacientes pertenecientes a la clase 4. De este modo, se consideró un método de descomposición binaria para la regresión ordinal utilizando la conocida SVM, logrando un rendimiento competitivo.

Por otro lado, en lo que respecta a los métodos de regresión, Delen et al. propusieron predecir el número de días desde el trasplante hasta la muerte, o el último seguimiento. En el artículo se desarrollaron varios modelos predictivos utilizando SVM, MLP y árboles de regresión. Las técnicas de aprendizaje automático resultaron eficaces a la hora de predecir el tiempo de supervivencia del injerto para el trasplante torácico utilizando 106.398 instancias y 372 variables del conjunto de datos de la UNOS. La técnica SVM obtuvo los mejores resultados [214].

Por último, en un estudio reciente, Spann et al. han revisado el uso de métodos de aprendizaje automático en el trasplante de hígado, considerando varias categorías, desde la enfermedad hepática causada por una cirrosis hasta la hepatitis viral. Demostraron que los algoritmos de aprendizaje automático son capaces de generar modelos predictivos de forma más eficiente y eficaz que las técnicas estadísticas estándar [215].

3 / Hipótesis de trabajo

Entre las dificultades serias del proceso de donación–trasplante destaca la asignación donante–receptor. La limitación que supone la obtención de órganos a trasplantar hace que aparezca un desequilibrio cada vez mayor entre la oferta y la demanda. Esta descompensación da lugar a mayor número de receptores esperando trasplante y un aumento de la mortalidad de estos pacientes en lista de espera. Mediante el siguiente estudio, buscaremos la obtención de un nuevo sistema de asignación donante–receptor pulmonar utilizando técnicas redes neuronales artificiales, por medio de las cuales, obtendremos un modelo más exacto de asignación; con lo cual, podríamos mejorar el resultado final post-trasplante pulmonar, gracias a la optimización en capacidad de predicción de supervivencia y posible pérdida del injerto. Por medio de esta herramienta computacional, creemos que se nos permitirá la asignación de una forma más objetiva, equitativa y justa de un determinado donante pulmonar, con el receptor con mayor probabilidad de buenos resultados post-trasplante, sin modificar la probabilidad de mortalidad en lista de espera. Gracias a este procedimiento, se obtiene una predicción que permitirá al médico especialista tomar la decisión más apropiada sin eliminar los principios de justicia, equidad y eficacia, imprescindibles en cualquier acto médico de similares características.

4 / Objetivos

Los objetivos del presente estudio fueron:

- **Objetivo principal:**

- » Elaboración y desarrollo de un nuevo sistema de asignación donante–receptor en la disciplina del trasplante pulmonar, que nos facilite asignar el órgano al receptor “ideal” de la lista de espera; todo ello en función de la experiencia recogida en las características de nuestros donantes y receptores trasplantados durante los últimos 22 años y basándonos en la aplicación de redes neuronales artificiales.

- **Objetivo secundario:**

- » Mostrar de manera preliminar la posibilidad de la aplicación de redes neuronales artificiales en la cuestión del emparejamiento donante–receptor pulmonar, a partir de una completa base de datos de uno de los siete centros nacionales de trasplante pulmonar.

- » Cuantificar el peso de las distintas variables que influyen en el resultado final del trasplante, para su optimización y mejora de resultados del proceso.

- » Desmitificar la complejidad en obtención de resultados de la aplicación de redes neuronales al mundo de la medicina. Intentamos presentar una sencilla, útil y precisa herramienta para la asignación de órganos de manera que sea una alternativa a la política de emparejamiento actual.

5 / Pacientes y métodos

5.1 / DISEÑO DEL ESTUDIO

Se diseñó un estudio observacional, analítico y retrospectivo. En este trabajo quedan incluidos todos los injertos y receptores trasplantados de pulmón en el Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba, desde la creación del programa de trasplante pulmonar en este centro, en octubre de 1993 a enero de 2016.

Tras la construcción de la base de datos y la recogida de variables de interés, tanto del donante, como del receptor y del proceso peri-trasplante (todos estos datos conocidos o estimables previamente al trasplante), se aplican técnicas de redes neuronales, de manera que finalmente obtendremos desarrollado un modelo de asignación del donante pulmonar con el receptor más idóneo.

5.2 / CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Se incluyeron en el estudio todos los trasplantes pulmonares realizados en el Hospital Universitario Reina Sofía desde octubre de 1993 a enero de 2016, como se ha dicho. En este periodo de tiempo se obtuvo un total de 404 trasplantes, que se usaron como experiencia en los patrones donante-receptor.

Como criterios de exclusión fueron descartados para el estudio:

- Receptores pediátricos (menores de 16 años).
- Trasplantes combinados o multiviscerales.
- Retrasplantes de pulmón.

Estos pacientes han sido excluidos debido a que, como vimos en el apartado de distribución de órganos en España, estos receptores seguirán una política de priorización en lista de espera distinta al resto del grueso de receptores pulmonares.

Se recogerá un seguimiento durante los primeros 6 meses post-trasplante, o bien hasta su muerte y/o pérdida del injerto.

5.3 / VARIABLES DEL ESTUDIO

Son muchas las variables a ponderar en el momento de una oferta de un injerto pulmonar para trasplante. Así, tendremos que tener en cuenta diversos factores, relacionados con el donante, el receptor y el proceso peri-operatorio. De todos estos elementos que influirán en el resultado final, expresados por la supervivencia tanto del receptor como del injerto, hemos seleccionado, como evidencia científica, aquéllos que tienen más peso en la literatura. También se ha tenido en cuenta que estas variables fueran conocidas o estimables antes del trasplante e, idealmente, en el momento en que se produce la oferta pulmonar, ya que lo que buscamos es un modelo de asignación que pueda ser aplicable, en ese momento inicial de la oferta del órgano. Todas las variables incluidas son accesibles al equipo de trasplante pulmonar encargado de la toma de decisiones, y de la asignación del órgano del donante al receptor.

Con las premisas descritas, se recogieron retrospectivamente, mediante revisión de historias clínicas, y se incluyeron en el modelo final, 11 características del receptor, 6 del donante y 2 peri-operatorias; todas ellas conocidas antes de la toma de decisiones. Se generó una base de datos en el programa informático SPSS®.

Así las variables predictivas incluidas en el modelo fueron:

Variables del donante:

- Edad en el trasplante: cuantitativa discreta, medida en años.
- Genero del donante: cualitativa, dicotómica (hombre/mujer).
- Causa del éxitus: cualitativa ordinal, de cinco posibles categorías.
 1. Traumatismo craneoencefálico.
 2. Accidente cerebro vascular isquémico.
 3. Accidente cerebro–vascular hemorrágico.
 4. Anoxia cerebral.
 5. Otras causas de fallecimiento.
- Días en UCI: cuantitativa discreta, medida en días.
- Tiempo de ventilación mecánica: cuantitativa discreta, medida en días.
- Relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$: cuantitativa discreta.

Variables del receptor

- Edad en el momento del trasplante: cuantitativa discreta, medida en años.
- Género: cualitativa, dicotómica (hombre/mujer).
- Peso: Cuantitativa continua, medida en kilogramos (kg).
- Talla: Cuantitativa continua, medida en centímetros (cm).
- Situación clínica pre-trasplante: cualitativa ordinal, de tres posibles categorías.
 1. Ambulatorio.
 2. Hospitalizado.

Pacientes y métodos

3. Ingreso UCI.

- Etiología del fallo respiratorio: cualitativa ordinal, de ocho posibles categorías:
 1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
 2. Fibrosis quística.
 3. Fibrosis pulmonar.
 4. Hipertensión pulmonar primaria.
 5. Bronquiectasias.
 6. Bronquiolitis.
 7. Linfangioleiomiomatosis.
 8. Silicosis.
- Tiempo en lista de espera: cuantitativa discreta, medida en meses.
- Capacidad pulmonar vital forzada (CVF): cuantitativa continua, expresada en litros (L).
- Volumen espiratorio forzado en el primer min (VEF1): cuantitativa discreta, expresada porcentualmente.
- Presión arterial de oxígeno (PaO_2): cuantitativa discreta, expresada en milímetros de mercurio (mm Hg).
- Presión arterial de dióxido de carbono (PaCO_2): cuantitativa discreta, expresada en milímetros de mercurio (mm Hg).

Variable peri-operatoria

- Tipo de implante injerto: cualitativa ordinal, de dos posibles categorías:
 1. Unipulmonar.
 2. Bipulmonar.

- Tiempo isquemia total: cuantitativa continua, expresada en min.

La variable resultado final o end-point fue la supervivencia del injerto a los 6 meses del trasplante, que se expresa como variable dicotómica (sí/no). Habrá que puntualizar que entenderemos como pérdida del injerto bien el fallecimiento del receptor o su retrasplante.

5.4 / ANÁLISIS MATEMÁTICO

5.4.1 / METODOLOGÍA

En esta tesis se abordará el problema de asignación donante–receptor en el trasplante de pulmón mediante el uso de modelos de clasificación binaria, de manera que la variable objetivo será de tipo categórico binario: la no supervivencia del trasplante se codificará con un 0, mientras que la supervivencia se codificará con un 1. Como covariables utilizaremos las características del donante, del receptor y del proceso peri-trasplante. A la hora de acometer el modelado de esta variable, se considerarán distintas alternativas que ofrecen las redes neuronales evolutivas de unidades producto (*Evolutionary Product Unit Neural Networks*, EPUNNs) en combinación con los modelos de regresión logística (*Logistic Regression*, LR). Esta sección resume los diferentes métodos contemplados, empezando por:

- El modelo de regresión logística (LR).
- El modelo de red neuronal evolutiva de unidades producto (EPUNN).

y dos combinaciones de ambos:

- El modelo de regresión logística tomando como covariables sólo las funciones de base previamente obtenidas por un modelo EPUNN (*Logistic Regression with Product Units*, LRPU).
- El modelo de regresión logística, donde además de las covariables de unidades producto añadimos las covariables iniciales (*Logistic Regression with Initial covariates and Product Units*, LRIPU), es decir, LRPU extendiendo el modelo con las covariables iniciales del problema.

5.4.2 / MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA (LR)

Los modelos de regresión logística surgieron en el contexto de la clasificación binaria con el objetivo de modelar las probabilidades *a posteriori* de las dos clases (en nuestro caso, la no supervivencia del órgano trasplantado, codificado como $y=0$, o la supervivencia del mismo, codificado como $y=1$).

En su versión original, como mostraron Hosmer y Lemeshow, la LR es un modelo lineal aplicado al vector de variables independientes, \mathbf{x} , que también se conocen en este contexto como covariables [216]. Sin embargo, se aplica una función logística a dicho modelo lineal, para así obtener un valor de probabilidad de pertenencia a la clase positiva (supervivencia). Además, la transformación asegura que las probabilidades sumen uno y permanezcan en el intervalo $[0, 1]$. El modelo para dos clases se suele expresar a través de la transformación logit como:

$$\ln(\text{odds}(y = 1 | \mathbf{x})) = \ln \frac{p(y = 1 | \mathbf{x})}{1 - p(y = 1 | \mathbf{x})} = \ln \frac{p(y = 1 | \mathbf{x})}{p(y = 0 | \mathbf{x})} = f(\mathbf{x}, \boldsymbol{\beta}), \quad (1.1)$$

donde $p(y = 0 | \mathbf{x})$ es la probabilidad de no supervivencia del injerto predicha por el modelo cuando las variables de entrada toman como valor, $p(y = 1 | \mathbf{x})$ es la probabilidad de supervivencia y $\text{odds}(y = 1 | \mathbf{x}) = \frac{p(y = 1 | \mathbf{x})}{1 - p(y = 1 | \mathbf{x})}$ es la posibilidad de que el injerto sobreviva. De esta forma, la LR estándar utiliza un modelo lineal para representar el $\ln\text{-odds}$ del evento, de manera que:

$$\ln \frac{p(y = 1 | \mathbf{x})}{p(y = 0 | \mathbf{x})} = f(\mathbf{x}, \boldsymbol{\beta}) = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_k x_k = \boldsymbol{\beta}^T \mathbf{x}, \quad (1.2)$$

donde \mathbf{x} es el vector de variables independientes (covariables) que representa el conjunto de características de entrada, $\boldsymbol{\beta}$ es el vector de coeficientes del modelo lineal (y que deben ser ajustados a partir de la base de datos). Un simple cálculo sobre la ecuación (1.1) muestra que:

$$p(y = 1 | \mathbf{x}) = \frac{\exp(\boldsymbol{\beta}^T \mathbf{x})}{1 + \exp(\boldsymbol{\beta}^T \mathbf{x})}, \quad (1.3)$$

siendo esta la expresión utilizada para ajustar el modelo.

La función de decisión (separación entre ambas clases, supervivencia y no supervivencia) se corresponde con los puntos para los cuales los $\ln\text{-odds}$ son cero. Dado el modelo lineal, los datos quedan separados por aquellos puntos que pertenecen al conjunto $\{\mathbf{x} | \boldsymbol{\beta}^T \mathbf{x} = 0\}$. Si convertimos la regresión lineal en funciones no lineales de las entradas, este enfoque puede conducir a estimaciones consistentes de las probabilidades. Pero en el análisis de regresión, $f(\mathbf{x}, \boldsymbol{\beta})$ normalmente será no lineal

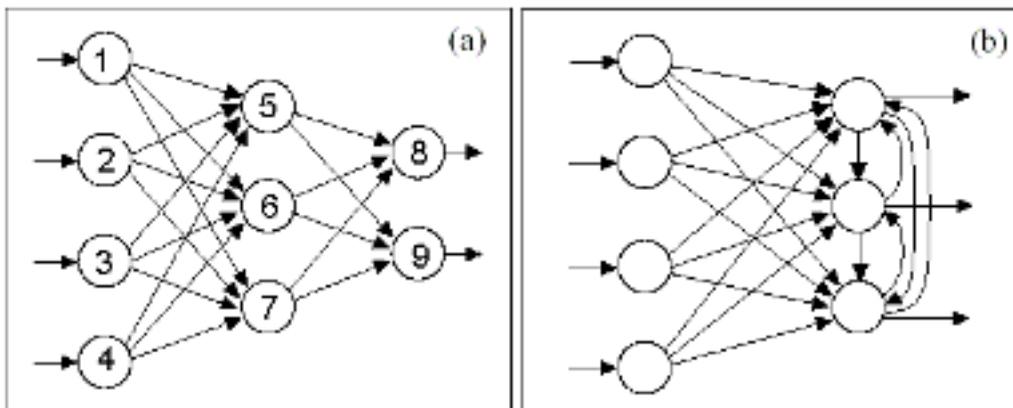
y no aditivo en \mathbf{x} , aunque a priori un modelo lineal sea más conveniente si el objetivo principal es la interpretabilidad del mismo, o si el tamaño del conjunto de entrenamiento N es pequeño o el número de variables, k , es grande.

5.4.3 / REDES NEURONALES DE UNIDADES DE PRODUCTO (PUNN)

Si el número de variables independientes o covariables del modelo de regresión logística es demasiado grande, el número de parámetros a estimar aumenta significativamente, teniendo en cuenta que lo habitual es que el número de datos de entrenamiento no es muy grande. En la búsqueda de modelos más flexibles, las redes neuronales artificiales (fundamentadas en distintas funciones de base potencial) son una opción a considerar muy competitiva.

Una red neuronal consiste en un conjunto de unidades de procesamiento, conocidas como nodos o unidades, las cuales están conectadas entre sí. Los nodos se unen mediante conexiones o pesos sinápticos. Aquellos nodos que no tienen conexiones de entrada se denominan nodos de entrada, y los nodos de los que no sale ninguna conexión se denominan nodos de salida. El resto de nodos se denominan nodos ocultos. Todas las neuronas que se encuentran a la misma distancia en el grafo de los nodos de entrada forman una capa.

Las redes neuronales pueden clasificarse en función de su conectividad: redes con propagación hacia delante (*feedforward*) y redes recurrentes (véase ilustración 20). Como puede observarse, en las redes de tipo *feedforward*, las conexiones siempre avanzan hacia capas posteriores.



Cada nodo i -ésimo de una red neuronal está caracterizado por un valor numérico denominado valor o estado de activación asociado a la unidad. Existe una función de salida o de activación que transforma el estado actual de activación en una señal de salida. La composición de la activación de la unidad y la función de salida se denominan función de transferencia de la unidad. Las funciones de

activación son, en general, diferentes según se trate de unidades de las capas de salida o de unidades pertenecientes a la capa oculta. Usualmente, las funciones de salida de las unidades de capas de salida son lineales cuando planteamos un problema de regresión y de diferente tipo las correspondientes a la capa oculta. Existen numerosas referencias a modelos de redes neuronales entre las que cabe destacar las presentadas en 1994 por Haykin ^[217] y en 1995 por Bishop ^[218].

En lugar de utilizar la alternativa más habitual (el perceptrón multicapa, *MultiLayer Perceptron*, MLP), en esta tesis nos hemos apoyado en las redes neuronales de unidades de producto (*Product Unit Neural Networks*, PUNNs), que consideran neuronas ocultas multiplicativas, en contraste con las aditivas de las redes MLP. Las redes PUNN fueron exploradas en primer lugar en el año 1989 por Durbin y Rumelhart ^[219]. Ambos destacaron el hecho de que las redes que utilizan unidades producto exhiben la propiedad de una mayor capacidad de información, lo que significa que un modelo de red PUNN más reducido puede conducir al mismo desempeño de una red MLP más grande; como mostrarían años después en 2002 Ismail y Engelbrecht ^[220]. Las unidades producto modelan los efectos no lineales de las variables calculando el producto de las entradas elevadas a exponentes de valor real, que son los pesos sinápticos que se deberán estimar o aprender a través de los algoritmos de entrenamiento asociados. De esta manera, son capaces de expresar fuertes interacciones de las características de entrada a la red, que son comunes en los problemas de la medicina.

El modelo matemático de este tipo de redes con activación hacia adelante es de la forma:

$$f(\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta}) = \beta_0 + \sum_{j=1}^m \beta_j B_j(\mathbf{w}_j, \mathbf{x}) = \beta_0 + \sum_{j=1}^m \beta_j \prod_{i=1}^k x_i^{w_{ji}}, \quad (1.4)$$

donde $B_j(\mathbf{w}_j, \mathbf{x}) = \prod_{i=1}^k x_i^{w_{ji}}$ es la expresión de la unidad producto j -ésima de la capa oculta y los parámetros del modelo $\boldsymbol{\theta} = (\boldsymbol{\beta}, \mathbf{W})$, $\boldsymbol{\beta} = (\beta_0, \beta_1, \dots, \beta_m)$ son los pesos entre capa oculta y capa de salida y $\mathbf{W} = (\mathbf{w}_1, \dots, \mathbf{w}_m)$ es la matriz que contiene todos los pesos sinápticos de las unidades producto, donde $\mathbf{w}_j = (w_{j1}, \dots, w_{jk})$ incluye los pesos de la j -ésima unidad producto. Proponemos utilizar la transformación de la LR para modelar la probabilidad de supervivencia con el modelo PUNN:

$$p(y = 1 | \mathbf{x}) = \frac{\exp(f(\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta}))}{1 + \exp(f(\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta}))}. \quad (1.5)$$

De esta forma, la arquitectura del modelo PUNN empleado incluye una capa de entrada con un nodo para cada una de las variables de entrada, una sola capa oculta con varios nodos formados por unidades producto, una única capa de salida con un nodo de tipo lineal, sesgo en el nodo de la capa

de salida de la red neuronal propuesta y una función *softmax* que transforma esta salida lineal en un número entre 0 y 1 que representa la probabilidad de pertenencia del par D-R a la clase de supervivencia del órgano trasplantado. Además, los nodos de una misma capa no pueden estar conectados entre sí y no existen conexiones directas entre las capas de entrada y salida. La estructura de la red PUNN que utilizaremos en el resto del trabajo queda representada en la ilustración 21.

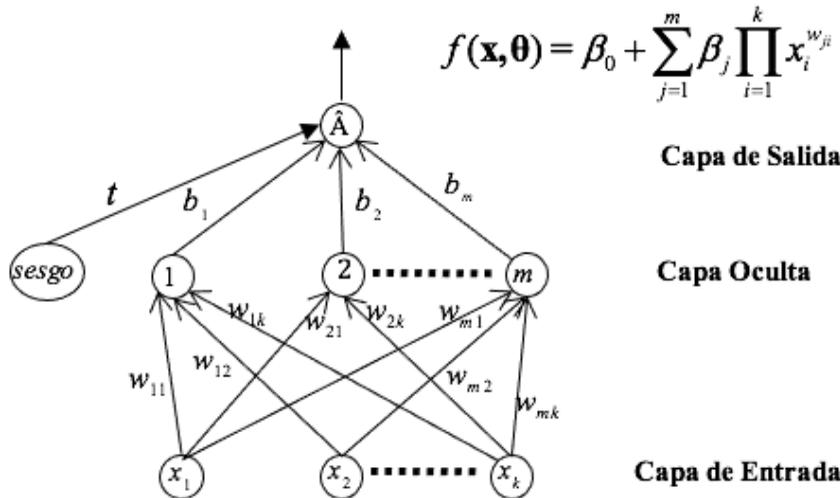


Ilustración 21. Estructura de red neuronal basada en unidades producto.

5.4.4 / REDES NEURONALES EVOLUTIVAS DE UNIDADES DE PRODUCTO (EPUNN)

Un inconveniente importante de los modelos PUNN es su difícil entrenamiento. En este sentido, los algoritmos de retropropagación del error, que asumen una arquitectura fija, son difíciles de aplicar a este tipo de redes, puesto que es difícil de establecer esta arquitectura de antemano. Estos algoritmos se basan en el descenso por gradiente, lo que, en este caso concreto, conducen a malos resultados. Por el contrario, los algoritmos evolutivos (*Evolutionary Algorithms*, EAs) han demostrado una gran precisión en el diseño de una arquitectura casi óptima de red, porque realizan una búsqueda global en lugar de una optimización local como mostraron en sus trabajos de 1994 Angeline et al. [221]. De esta forma, trabajos previos han aplicado EAs al diseño de PUNNs, dando como resultado las PUNN evolutivas (EPUNN), como desarrollan en sus trabajos de 2006 Martínez-Estudillo et al. [222].

De esta forma, hemos considerado el uso de *algoritmos evolutivos* que reduzcan la probabilidad de que el proceso de búsqueda de la mejor red PUNN posible para predicción de supervivencia en

trasplante de pulmón quede atrapado en óptimos locales lejanos del óptimo global. Los EAs son un tipo de algoritmos de búsqueda estocástica que permiten encontrar la solución en espacios complejos. Numerosos investigadores como Joines et al., en el 2000; o Michalewicz y Schoenauer, en 1996, han demostrado que los EAs son una herramienta adecuada para la búsqueda global, ya que son capaces de hallar rápidamente regiones del espacio de búsqueda en las que se encuentran los óptimos locales del problema o bien la solución global [223-224].

Así, la estimación de los pesos y la topología (número de nodos ocultos, número de conexiones entre los nodos de la capa de entrada y entre la capa oculta, y número de conexiones entre esta y la capa de salida) de un modelo PUNN para minimizar la función de error de clasificación se puede realizar mediante un EA. En este trabajo de tesis, consideramos un algoritmo de EA similar al propuesto en 2008 por Martínez-Estudillo et al. [225].

Se genera un conjunto inicial de redes neuronales aleatorias y luego se actualiza iterativamente utilizando diferentes operadores de mutación y un procedimiento de selección de los mejores modelos de red. Con estas características, el paradigma donde mejor encaja el algoritmo es el de Programación Evolutiva (*Evolutionary Programming*, EP). La función de error utilizada para evaluar las redes es la función de entropía cruzada:

$$l(\boldsymbol{\theta}) = \sum_{i=1}^{N_T} y_i \log p(y=1 | \mathbf{x}_i) + (1 - y_i) \log(1 - p(y=1 | \mathbf{x}_i)) = \sum_{i=1}^{N_T} y_i f(\mathbf{x}_i, \boldsymbol{\theta}) - \log(1 + e^{f(\mathbf{x}_i, \boldsymbol{\theta})}). \quad (1.6)$$

siendo $\{\mathbf{x}_1, \dots, \mathbf{x}_{N_T}\}$ el conjunto de trasplantes utilizados para la fase de entrenamiento. Una transformación de esta función de error se utiliza como función de aptitud del algoritmo:

$$A(\mathbf{g}) = \frac{1}{1 + l(\boldsymbol{\theta})} \quad (1.7)$$

donde $0 < A(\mathbf{g}) \leq 1$ y es el individuo (red tipo PUNN) evaluado.

Se aplican conjuntamente dos operadores de mutación a las redes neuronales: la mutación paramétrica y la estructural. El primero intenta mejorar la red modificando sus pesos (ambos, β_j y w_{ji}). Las perturbaciones aleatorias se basan en un algoritmo de enfriamiento simulado, como publicaría Kirkpatrick et al. en 1983 [226]. El segundo mutador se basa en perturbar la estructura del modelo con el fin de incrementar la diversidad de la población. Bastantes más desarrollados quedan los detalles sobre el EA por Martínez-Estudillo et al. en 2006 y 2008, así como por Gutiérrez et al. en

2010 ^[222,225,227]. En la ilustración 22 se muestra una descripción esquemática (pseudo-código) del algoritmo.

1. Generamos una población de redes PUNN al azar de tamaño P .
2. **Repetir:**
 - 2.1. Calculamos la aptitud, $A(g)$, de cada individuo (red PUNN) de la población.
 - 2.2. Ordenamos por rango de aptitud a todos los individuos de la población y elegimos los $P/10$ mejores individuos.
 - 2.3. Copiamos el mejor individuo (el que tiene mejor aptitud) en la siguiente población de redes.
 - 2.4. El mejor 10 % de los individuos de la población se replica sustituyendo al 10 % de los peores individuos.
 - 2.5. Aplicamos una mutación paramétrica al mejor p_m % de individuos de la población.
 - 2.6. Aplicamos una mutación estructural al $(100-p_m)$ % de individuos de la población.
3. **Hasta que** se alcance el criterio de parada.
4. Elegimos el mejor individuo (modelo PUNN) de la población de la última generación (a partir del mismo, extraeremos las funciones de base para el modelo LRIPU).

Ilustración 22. Diagrama del algoritmo evolutivo empleado en esta tesis.

5.4.5 / ESTIMACIÓN DE LOS COEFICIENTES DE LOS MODELOS DE RED LRPU Y LRIPU

La metodología propuesta en esta tesis se basa en la combinación de un algoritmo evolutivo (explorador global), que nos dará las funciones de base del mejor modelo de red en la última generación, y un procedimiento de optimización local (exploradores locales) llevado a cabo por el método estándar de optimización de máxima verosimilitud asociado a la estimación de los coeficientes de

un modelo de regresión logística. En un primer paso, se aplica un algoritmo evolutivo (EA) para diseñar la estructura y entrenamiento de los pesos de una red PUNN. El proceso evolutivo determina el número m de funciones base potenciales del modelo y el correspondiente vector $\mathbf{w}_j = (w_{j1}, \dots, w_{jk})$ de exponentes para cada función de base. Una vez que las funciones base, $B_j(\mathbf{w}_j, \mathbf{x}) = \prod_{i=1}^k x_i^{w_{ji}}$, $1 \leq j \leq m$, han sido determinadas por el AE, consideramos una transformación del espacio de entrada, formado por las características de los pares D-R, añadiendo las transformaciones no lineales de variables de entrada dadas por las funciones de base obtenidas por el algoritmo evolutivo.

El modelo es lineal en estas nuevas variables junto con las covariables o características iniciales del problema de asignación D-R. Los coeficientes restantes, denominados α y β , se calculan mediante el método de optimización de máxima verosimilitud. La ilustración 23 describe el procedimiento general del método LRIPU, que incluye las covariables iniciales del problema. La metodología del modelo LRPU es igual a la del modelo LRIPU, pero solo se consideran como covariables las funciones de base unidad producto. Estos modelos se describen perfectamente en la publicación de 2007 de Hervás-Martínez y Martínez-Estudillo [228].

1. Diseñar un modelo de red neuronal de unidad de producto. Para un conjunto de entrenamiento $D \{(\mathbf{x}_l, \mathbf{y}_l)\}$ para $l = 1, \dots, N_T$, estimamos el valor m y los parámetros w_{ji} en la función:

$$f(\mathbf{x}, (\boldsymbol{\beta}, \mathbf{W})) = \sum_{j=1}^m \beta_j \prod_{i=1}^p x_i^{w_{ji}} = \sum_{j=1}^m \beta_j B_j(\mathbf{x}, \mathbf{w}_j)$$

donde m es el número de términos o funciones de base unidades producto que se suman y los coeficientes a estimar son β_j y \mathbf{w}_j para $j=1, \dots, m$. En este paso, usamos el algoritmo evolutivo visto anteriormente para entrenar la red neuronal de unidades producto. El procedimiento de entrenamiento consiste en estimar las conexiones de pesos, \mathbf{w}_{ji} , de la capa de entrada con una capa oculta de una red neuronal. De esta forma obtenemos el individuo (red neuronal) que tenga mejor aptitud en la última generación y, a partir del mismo, obtenemos las funciones de base unidad producto $B_j(\mathbf{x}, \mathbf{w}_j) = \prod_{i=1}^k x_i^{w_{ji}}$

2. Las funciones de base obtenidas en el punto anterior se añaden a las características iniciales del problema de clasificación, características del donante del receptor y del trasplante.

3. Con estas características utilizamos un modelo de regresión logística binario para formar un sistema de apoyo a la decisión acerca de si un par D-R con las características del punto 3 pertenece a la clase de supervivencia del órgano trasplantado.

Ilustración 23. Procedimiento para la creación del modelo LRIPU.

6 / Resultados

6.1 / ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Los datos reflejados en nuestro estudio provienen de la muestra obtenida de los trasplantes pulmonares que se realizaron de manera consecutiva desde octubre de 1993 a enero de 2016 en el Hospital Reina Sofía de Córdoba, con un total de 404 pacientes. Son órganos que provienen de cualquiera de los 188 hospitales acreditados para la extracción de órganos en el territorio nacional español, con el matiz común de estar valorados bajo los criterios de aceptación de injertos pulmonares en nuestro centro hospitalario, que es uno de los 7 hospitales acreditados en España actualmente para la realización de este complejo trasplante de órganos.

Para una correcta descripción estadística de los datos recogidos es necesario dividirlos en varios grupos: los datos referentes a los receptores, los de los donantes y las variables que intervienen en el acto quirúrgico o peritrasplante.

La edad media de los receptores fue de 46 ± 15 años (P25-P75 = 15–67 años), predominantemente del sexo masculino (69 %).

El diagnóstico principal de TP fue EPOC (35,8 %), seguido de fibrosis pulmonar idiopática (31 %).

El tiempo medio en lista de espera fue de 229 ± 279 días.

En cuanto a los donantes, su edad promedio fue de 38 ± 15 años (P25-P75 = 10–70) de los cuales el 52 % eran hombres.

La principal causa de muerte fue el accidente cerebrovascular (44 %), seguida de la lesión cerebral traumática (33 %).

La estancia media en UCI fue de 13 ± 21 días y la ventilación mecánica de 44 ± 49 horas.

6.2 / MODELO DE REDES NEURONALES

En un principio consideramos una validación cruzada de 10 opciones, obteniendo 10 modelos diferentes para cada metodología y promediamos los resultados obtenidos en cada grupo. La tabla 10 incluye el promedio y la desviación estándar, DE, de y sobre los conjuntos de generalización de los 10 modelos, junto con el tamaño de los modelos. El tamaño representa el número de coeficientes para el modelo LR, el número de magnitud de peso para los modelos de redes neuronales (MLP, EPUNN, LRPU y LRIPU), el tamaño del conjunto de entrenamiento para KNN, el número de ramas para los algoritmos del árbol de clasificadores inteligentes (C4.5 y Random Forest), el número de frecuencias y estadísticas para Naïve Bayes y el tamaño de los vectores de soporte, coeficientes duales e intersección para SVM.

Método	CCR (%)		MS (%)		AUC		Tamaño	
	Me- dia	SD	Me- dia	SD	Media	SD	Media	SD
LR	74.69	7.37	35.73	17.04	0.6708	0.1319	36.0	0.00
MLP	74.71	6.77	30.27	21.36	0.6703	0.1284	1276.50	1021.53
KNN	70.75	4.42	15.27	9.27	0.5469	0.1152	12853.80	24.54
C4.5	63.98	6.29	39.18	14.57	0.5631	0.0731	128.80	5.62
Naïve Bayes	36.49	11.24	18.01	14.16	0.5810	0.0906	148.00	0.00
SVM	73.09	4.73	12.27	15.08	0.6392	0.1219	7434.30	403.10
Random Forest	73.09	2.58	11.27	9.23	0.7215	0.1408	809.40	317.18
EPUNN	72.81	2.61	7.55	9.66	0.7256	0.0667	16.10	6.21
LRPU	73.07	2.33	7.55	9.66	0.7038	0.0736	15.10	5.15
LRIPU	78.05	6.63	40.45	16.59	0.7025	0.1369	53.40	8.28

*CCR, tasa correctamente clasificada; CCRG, Tasa correctamente clasificada en el conjunto de generalización; #con., número de conexiones de los modelos; SD, desviación estándar.

Tabla 10. Resultados estadísticos de métricas y número de conexiones utilizando una validación cruzada de 10 opciones.

Como se puede comprobar, los modelos LR lineales estándar proporcionan muy buenos resultados en términos de γ y β , pero los resultados deno son muy competitivos (con valores en torno a 0,67). Sin embargo, los diferentes modelos de redes neuronales propuestos (EPUNN, LRPV y LRIPU) son necesarios para obtener resultados competitivos en términos de AUC. EPUNN y LRPV conduce a muy buenos resultados en AUC, a costa de una notable disminución en γ y β con respecto a LR. De esta forma, el modelo híbrido que combina covariables iniciales y unidades de producto lidera el mejor equilibrio entre las tres métricas, con muy buenos resultados de AUC (mucho mejores que los de LR), y los más altos rendimientos para CCR y MS. Los modelos LRIPU obtenidos en las 10 opciones tienen un número de conexiones superior a LR, EPUNN y LRPV, pero aún están limitados a un rango razonable en comparación con el resto de métodos. De los diferentes métodos de última generación, Random Forest es la única alternativa que ofrece resultados similares a LRIPU, pero con una disminución considerable del rendimiento en MS. De esta forma, la comparación con la situación actual muestra que el método LRIPU obtiene un muy buen desempeño global, junto con un nivel de clasificación adecuado para ambas clases y, al mismo tiempo, mantiene el número de coeficientes en un rango razonablemente acotado, que puede permitir una interpretación del modelo.

Para analizar y comparar mejor el desempeño de los métodos LR, EPUNN, LRPV y LRIPU, incluimos la suma de las 10 matrices de confusión de prueba en la Tabla 11, junto con CCR globales y las sensibilidades obtenidas para cada clase. La Tabla 11, muestra cómo el modelo LRIPU lidera la mejor clasificación, obteniendo el mínimo de falsos positivos.

LR				EPUNN			
			Respuesta predicha				Respuesta predicha
Respuesta obtenida	Y=0	Y=1	S (%)	Respuesta obtenida	Y=0	Y=1	S (%)
Y=0	250	29	89.6	Y=0	273	6	97.8
Y=1	69	38	35.5	Y=1	99	8	7.5
CCR (%)			74.6	CCR (%)			72.8

Resultados

LRPU				LRIPU			
			Respuesta predicha				Respuesta predicha
Respuesta obtenida	Y=0	Y=1	S (%)	Respuesta obtenida	Y=0	Y=1	S (%)
Y=0	274	5	98.2	Y=0	258	21	92.5
Y=1	99	8	7.5	Y=1	64	43	40.2
CCR (%)			73.1	CCR (%)			78.0

Tabla 11. Suma de las 10 matrices de confusión obtenidas por los modelos LR, EPUNN, LRPu y LRIPU (Y=0, muerte del injerto e Y=1, supervivencia del injerto).

Este trabajo permitió obtener el modelo LRIPU óptimo, como se muestra en la Tabla 12.

Metodo	#param.	Mejor Modelo
LRIPU	48	$\ln(p/(1-p)) = 2.50 - 4.83((x_1)^{1.46}(x_9)^{2.27}(x_{11})^{-1.76}(x_{14})^{3.67}(x_{15})^{0.37}(x_{23})^{6.03}(x_{24})^{3.15}(x_{26})^{0.06}(x_{29})^{3.96}(x_{33})^{1.45})$ $+ 0.30(x_1) - 2.16(x_2) + 0.16(x_3) - 0.44(x_4) + 0.64(x_5) + 0.25(x_6) - 0.17(x_7) + 0.55(x_8)$ $- 0.70(x_9) - 0.31(x_{10}) - 0.32(x_{11}) - 1.55(x_{12}) - 0.07(x_{13}) - 0.46(x_{14}) + 0.22(x_{15})$ $+ 0.18(x_{16}) + 0.63(x_{17}) + 1.25(x_{18}) - 2.27(x_{19}) - 0.05(x_{20}) + 0.06(x_{21}) + 0.03(x_{22})$ $+ 0.63(x_{23}) - 2.21(x_{24}) + 0.14(x_{25}) + 0.73(x_{26}) - 0.81(x_{27}) + 1.01(x_{28}) - 0.83(x_{29})$ $- 1.34(x_{30}) + 0.60(x_{31}) + 3.12(x_{32}) + 23.50(x_{33}) + 3.03(x_{34}) - 23.51(x_{35}) - 0.50(x_{36})$

* LRIPU, Regresión logística usando de inicio covariables y Productos de Unidad; #param., numero de parámetros del modelo; p: probabilidad de supervivencia después de 6 meses; variables escaladas en el rango [1,2].

Tabla 12. Expresión de ecuación de probabilidades asociada al modelo LRIPU

El modelo presenta 48 parámetros y una estructura híbrida: la parte no lineal incluye una función base unidad de producto con 11 coeficientes (obtenido por el método EPUNN), mientras que el lineal se basó en 37 coeficientes asociados con las 36 variables de entrada características del empaquetamiento donante-receptor (Tabla 13) más el término de sesgo.

Variable	Descripción
x_1 (sex_rec) {1,0}	Género del receptor: masculino (1), femenino (0)
x_2 (age_rec)	Años de receptor en el momento del trasplante
x_3 (desease2= EPOC)	Etiología de enfermedad de receptores: EPOC, FQ, FP, bronquiectasia u otros
x_4 (desease2= FP)	
x_5 (desease2= bronquiectasia)	
x_6 (desease2= FQ)	
x_7 (desease2= others)	
x_8 (pre_tx= ambulatoria)	Situación del receptor pre-trasplante (ambulatoria, hospitalizada o ingreso ICU)
x_9 (pre_tx= hospitalizada)	
x_{10} (pre_tx= ICU)	
x_{11} (sex_donor) {1,0}	Género del donante: masculino (1), femenino (0)
x_{12} (age_donor)	Años del donante en el momento del trasplante
x_{13} (exitus_d=HS)	Causa de fallecimiento: hemorragia cerebral (HS), traumatismo craneal (TBI), anoxia cerebral, infarto cerebral (IS) y otros.
x_{14} (exitus_d=TBI)	
x_{15} (exitus_d=otros)	
x_{16} (exitus_d=ANOXIA)	
x_{17} (exitus_d=IS)	
x_{18} (ti_in_)	Tiempo en lista de espera (meses)
x_{19} (io2_donor)	Índice de oxigenación ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)
x_{20} (tipo_tx=unipulmonar izqdo)	Tipo de trasplante: unipulmonar izquierdo o derecho, bipulmonar, injerto bilobular, bipulmonar + injerto
x_{21} (tipo_tx=unipulmonar derecho)	
x_{22} (tipo_tx=bipulmonar)	
x_{23} (tipo_tx=injertos bilobular)	
x_{24} (tipo_tx=bipulmonar+injerto)	

Resultados

x_{25} (tiempo isquemia fría = largo)	Tiempo de isquemia fría: corto (entre 0 y 2 horas), medio (entre 2 y 4 horas), largo (entre 4 y 6 horas) y muy largo (> 6 horas)
x_{26} (tiempo isquemia fría = medio)	
x_{27} (tiempo isquemia fría = muy largo)	
x_{28} (tiempo isquemia fría = corto)	
x_{29} (bypass) {1, 0}	Necesidad de bypass cardiopulmonary : 1 (SI), 0 (NO)
x_{30} (Tailor) {1, 0}	Aplicada técnica de Tailor: 1 (SI), 0 (NO)
x_{31} (po2_pre)	Presión de oxígeno arterial (PO_2) pretrasplante
x_{32} (pco2_pre)	Presión de dióxido de carbono (PCO_2) pretrasplante
x_{33} (fvc_pre)	Capacidad funcional vital (FVC) pretrasplante
x_{34} (fvc_prp)	Capacidad espiratoria funcional vital (FVC) post-trasplante
x_{35} (fev1_pre)	Volumen forzado en el primer segundo (FEV1) pre-trasplante
x_{36} (fev1_prp)	Volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) post-trasplante
y (Supervivencia) {1, 0}	Supervivencia del injerto a los 6 meses: 1 (Sí), 0 (No)

Tabla 13. Lista de variables de entrada usadas en el estudio.

El tamaño razonable del modelo LRIPU permite estudiar los coeficientes del modelo, lo que sería imposible para otros métodos no lineales de próxima generación. La variable dependiente fue la supervivencia del injerto, al considerar el punto final a los seis meses.

Para analizar la importancia relativa de cada covariable sobre la variable objetivo, nos centramos en las probabilidades asociadas con la covariable cuando el resto es igual a cero. De esta forma, cualquier variable con valores positivos elevados tendrá una probabilidad inferior a 1, aumentando así la probabilidad de supervivencia a los seis meses cuando aumenta el valor de dicha variable.

Este fue el caso de las variables $x_1, x_3, x_5, x_6, x_8, x_{15}, x_{16}, x_{17}, x_{18}, x_{21}, x_{22}, x_{23}, x_{25}, x_{26}, x_{28}, x_{31}, x_{32}, x_{33}$ y x_{34} . Analizamos el impacto de estas variables:

- Con x_{33} (fvc_pre) mostrando la influencia más fuerte y prediciendo el coeficiente más alto (23,50). Así queda demostrado que el porcentaje de VFC pretrasplante en pacientes con di-

versas enfermedades respiratorias remitidos para evaluación de trasplante de pulmón fue un predictor independiente de mortalidad al año o de la necesidad de trasplante^[229].

- La variable x34 (fvc_prep, 3.03) también pone de manifiesto como la FVC post-trasplante se relacionó con la supervivencia del trasplante, con una disminución de la supervivencia después de la cirugía en el 42 % de los pacientes, que no normalizan estos parámetros después del trasplante^[230].
- La variable x32 (pco2_pre, 3.12) describe cómo las variaciones de CO₂, incluso en pacientes que ya habían recibido un trasplante de pulmón, modifican sutilmente el control de la respiración, de modo que en pacientes con EPOC con niveles elevados de CO₂, estos niveles no se normalizan hasta la tercera semana después de la cirugía^[231]. Ya se sabía que la hospitalización por hipercapnia superior a 50 mm Hg es un criterio de mal pronóstico en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, lo que da lugar a una disminución de las tasas de supervivencia^[232].
- La x18 (ti_in_do) tuvo una influencia menor, pero significativa. Así se observa cómo el aumento de los tiempos de ventilación mecánica en los donantes favorece la aparición de disfunción primaria del injerto pulmonar y, por tanto, reducirá la supervivencia de estos trasplantes pulmonares^[233].
- La variable x28 (tiempo de isquemia fría = corto) aporta al trabajo que el tiempo de isquemia tuvo una serie de efectos nocivos, especialmente para larga duración^[234]. La mayoría de los centros de trasplante tratan de limitar los tiempos de isquemia fría a menos de 8 horas para mejorar la supervivencia^[233]. Sin embargo, actualmente se están haciendo intentos para minimizar los efectos deletéreos de la isquemia fría aplicando técnicas pulmonares de “perfusión pulmonar ex vivo”, que han mejorado significativamente en los últimos años. Estos dispositivos de perfusión ex vivo reducen la lesión isquémica mejorando la oxigenación, proporcionando apoyo metabólico al órgano, manteniendo la integridad alveolar-capilar, y minimizando el efecto del edema. Las ventajas de estos dispositivos incluyen el mantenimiento y mejora de la calidad de los órganos de trasplante que tienen tiempos de isquemia prolongados. A medida que aumenta la tasa de pulmones trasplantados de donantes con criterios ampliados, como puede ser el caso de donantes en asistolia no controlada, se alivia la necesidad de trasplantes de órganos y quedan demostrados resultados como la minimización de la incidencia de disfunción precoz del injerto trasplantado^[235].

Las variables que aparecen con coeficientes negativos influyeron negativamente en la probabilidad de supervivencia del injerto tras el trasplante; de tal forma que, a mayor valor absoluto del coeficiente, menor probabilidad de supervivencia. Estas variables fueron x2, x4, x7, x9, x10, x11, x12, x13, x14, x19, x20, x24, x27, x29, x30, x35 y x36.

Resultados

- Destaca la variable x35 (fev1_pre) produciendo la mayor influencia negativa (con un valor absoluto de 23,51). La influencia de este factor se ha observado principalmente en la disfunción del injerto pulmonar, donde una disminución del valor del FEV1 con respecto a los valores basales está relacionada con la disfunción y el rechazo primario del injerto ^[230].
- En menor grado, varios estudios también han relacionado x19 (io2_donor, 2,27) con una menor probabilidad de supervivencia del injerto. Por lo tanto, en algunos estudios aislados, un índice de oxigenación del donante (OI_2/FiO_2) menor de 300 se ha podido relacionar con el fracaso del injerto ^[80, 82, 236, 237], aunque la mayoría de los estudios no informan un aumento del riesgo para el receptor ^[80, 82].
- En nuestro trabajo, el pronóstico de supervivencia fue peor para los receptores y los donantes de mayor edad, como muestra la variable x2 (age_rec, 2,16). Así, la edad del receptor mayor de 65 años se consideró una contraindicación relativa para el trasplante de pulmón ^[238], aunque este límite de edad sigue siendo muy controvertido ^[31-32]. Los receptores de mayor edad, en general, tuvieron tiempos de supervivencia más cortos que los receptores más jóvenes, aunque en algunos estudios estas diferencias no existieron ^[127, 239].
- De forma similar, el aumento de la edad del donante (x12, age_donor, 1,55) empeoró el pronóstico; por lo que el riesgo de un trasplante de pulmón de un donante extremadamente anciano es incierto y puede conducir a un aumento del riesgo ^[233]. Como en nuestro estudio, la edad del donante mayor de 55 años y los tiempos isquémicos prolongados también se han asociado con peores resultados de supervivencia ^[240]. La edad del donante mayor de 50 años se ha asociado de forma independiente con una disminución de la supervivencia ^[241].
- En casos de diferencias en el tamaño del pulmón del donante y del receptor y, sobre todo, cuando en ocasiones fue necesaria la cirugía de reducción de Taylor, x30 (medida de Taylor, 1,34), al igual que concluyen otros estudios, esta discrepancia de tamaño aumentó la mortalidad en los casos de trasplante de pulmón de tamaño insuficiente ^[72]. Hay que destacar que la información demográfica, como talla y peso estimado, solo debe ser utilizada como guía orientativa debido a la débil correlación con el tamaño real del pulmón. Siempre, para mayor exactitud, se deben de comparar radiografías simples de tórax de donante y de receptor para valorar su compatibilidad ^[242].

La interacción entre las variables x1, x9, x11, x14, x15, x23, x24, x26, x29 y x33 se correlacionó positivamente con la probabilidad de no supervivencia. Así, las variables de exponente positivo incrementaron los valores unitarios del producto y, consecuentemente, la probabilidad de no supervivencia.

- Con la variable x23 (tipo_tx = cadáver bilobulillar) se mostró el mayor exponente positivo, de 6,03. La influencia del tipo de trasplante en la supervivencia del receptor de pulmón es un tema muy controvertido, que ha sido ampliamente estudiado. Por ejemplo, un trasplante de

un solo pulmón se asocia con un mayor riesgo de disfunción primaria del injerto y una mayor mortalidad ^[234]. Sin embargo, otros estudios no han confirmado esta asociación ^[243].

- La probabilidad de no supervivencia también aumenta cuando se ha realizado entrada en bypass cardiopulmonar, x29 (bypass), con un exponente de 3,96, aunque se ha considerado un factor independiente de disfunción primaria del injerto y, por tanto, aumenta la probabilidad de muerte ^[233, 234, 243]. En este punto es interesante indicar que durante el desarrollo de este trabajo se introdujo en nuestro centro la nueva técnica con el dispositivo de apoyo con oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) en el campo del trasplante de pulmón. Esta técnica, si bien se empleó en algunos hospitales de manera experimental hace unos 30 años, se ha expandido rápidamente en los últimos años, dados sus resultados. Se ha convertido en una herramienta práctica en un número creciente de centros especializados, como puente al trasplante y en el ámbito intraoperatorio y/o post-operatorio. Este hecho ha evitado la entrada en by-pass intraoperatorio, si bien durante nuestro trabajo, el bypass cardiopulmonar fue la única opción de apoyo. La ECMO es un dispositivo extremadamente versátil en el ámbito del trasplante de pulmón, ya que se puede utilizar y adaptar en diferentes configuraciones, con varios lugares para canular potencialmente, según la necesidad individual de cada receptor. Tal es el caso, por ejemplo, de un enfermo que presenta insuficiencia respiratoria hipercápnica, el cual puede beneficiarse preferiblemente de ECMO veno-venosa (VV), o de existir inestabilidad hemodinámica, podemos recurrir a ECMO veno-arterial periférica (VA). Existiendo la posibilidad, en un entorno intraoperatorio, VV ECMO se puede mantener o cambiar a VA ECMO. El uso rutinario de la ECMO intraoperatoria y su eventual prolongación en el postoperatorio ha sido ampliamente investigado en los últimos años por varios importantes centros de trasplante de pulmón con el fin de evaluar la función del injerto y su potencial papel protector en la disfunción primaria del injerto y en la isquemia-lesión por reperfusión ^[244].
- La causa de muerte encefálica, especialmente cuando es causada por traumatismo craneoencefálico (x14, muerte_d = TCE) con un exponente de 3,67, también influyó en el pronóstico del trasplante. La asociación entre la lesión cerebral aguda y la disfunción pulmonar subsiguiente está bien reconocida clínicamente. Los pacientes que sufren una lesión cerebral masiva irreversible, que resulta en un diagnóstico de muerte del tronco encefálico, también tienen una alta incidencia de disfunción pulmonar asociada ^[245]. Sin embargo, en el análisis más amplio de donantes con TCE y el impacto en la supervivencia del trasplante de pulmón hasta la fecha, no se han encontrado diferencias durante un período de 5 años en los receptores de trasplante de pulmón de donantes con TCE, frente a donantes sin TCE ^[246].
- En menor grado, el estado clínico del receptor antes del trasplante x9 (pre_tx = hospitalizado, 2,27) también influyó en el resultado de supervivencia. De acuerdo con este resultado, los pacientes hospitalizados e inestables que requerían ventilación mecánica antes del trasplante tenían tasas de supervivencia significativamente peores ^[247].

Resultados

- En este estudio, las mujeres receptoras también tuvieron una menor probabilidad de supervivencia, x1 (sex_rec, 1,46). Otros estudios han informado de una asociación similar entre el sexo femenino de la receptora y tasas más altas de disfunción primaria del injerto y aumento de la mortalidad, aunque con heterogeneidad significativa en diferentes poblaciones de pacientes [243]. Sin embargo, otros estudios no han logrado identificar esta diferencia del mismo sexo del receptor como factores de riesgo independientes de disfunción primaria del injerto o aumento de la mortalidad [234].
- En el caso de la FVC, x33 (fvc_pre, 1,45) fue uno de los factores que influyó en la supervivencia, tanto antes como después del trasplante de pulmón [230].
- El sexo del donante, x11 (sex_donor) tuvo un exponente de $-1,76$, que se relacionó negativamente con el valor unitario del producto, de modo que los donantes masculinos tenían una mayor probabilidad de supervivencia. Es destacable que el valor absoluto fue bastante bajo, por lo que esta influencia puede verse ensombrecida por interacciones con el resto de variables. El impacto del sexo del donante presentó resultados contradictorios en diferentes publicaciones [248]. Destaca algún estudio multicéntrico, en el que el sexo no se identificó como un factor de riesgo independiente para un aumento de la disfunción pulmonar primaria o un aumento de la mortalidad [234]. El mayor riesgo atribuido al sexo del donante probablemente se relacionó con que el tamaño del órgano del donante era menor que el tamaño promedio para el sexo del receptor [233]. Los pulmones masculinos son, en general, aproximadamente un 20 % más grandes que los pulmones femeninos [163], lo que puede explicar las diferencias de probabilidad que encontramos en este trabajo.

7 / Discusión

Una de las labores más complejas del proceso de donación y trasplantes es la gestión de su lista de espera y la asignación de órganos a los receptores que esperan su trasplante pulmonar. Son numerosas las variables que influyen en este proceso; así, están implicados datos del donante, receptor, perioperatorios, etc. Todos ellos con diferente peso, medida, e influencia en el resultado final del trasplante. Además, habrá que tener en cuenta que la decisión del emparejamiento donante–receptor debe ser tomada por el equipo de trasplantes según su conocimiento actualizado de los receptores en lista de espera, tiempo del paciente en lista de espera, enfermedad que presenta y mortalidad/beneficio esperado con el trasplante y experiencia de nuestro equipo de trasplante. Todo este complejo procesamiento hay que tomarlo en un tiempo inferior a los 60 minutos que se mantendrá la oferta pulmonar, antes de que se ofrezca a otros equipos. En esta resolución del conflicto, no debemos despreciar la discrepancia al respecto entre diferentes equipos de trasplantes, e incluso internamente, a nivel individual, por cada uno de los miembros de los equipos de trasplantes.

Debido a las múltiples lagunas en el conocimiento y experiencia, existente aún en el campo del trasplante pulmonar, nos resulta imposible el equilibrio entre la relación riesgo–beneficio del trasplante de nuestros receptores en lista de espera, dotando al acto de asignación de órganos de cierto componente de subjetividad en función de los profesionales que toman la decisión en un momento determinado.

El número de variables que se incluyen en esta fórmula cada vez es más mayor, aumentando el número de donantes riesgo no estándar de diferentes características, como donantes en asistolia, pulmones procedentes de dispositivos ex vivo, etc. Todo esto hace más complejo el problema, de manera que se dificulta para la mente humana la búsqueda de la solución.

Pese al aumento de donantes multiorgánicos, los pulmones válidos para el trasplante no siguen este paralelismo de crecimiento. Si a esto sumamos periodos de disminución del número de donaciones, como ocurre en la actual pandemia COVID-19, y que cada vez hay más indicaciones de trasplante pulmonar, este desequilibrio resaltarán la gran escasez de pulmones para el trasplante (como se puede ver en Ilustración 24).

Discusión

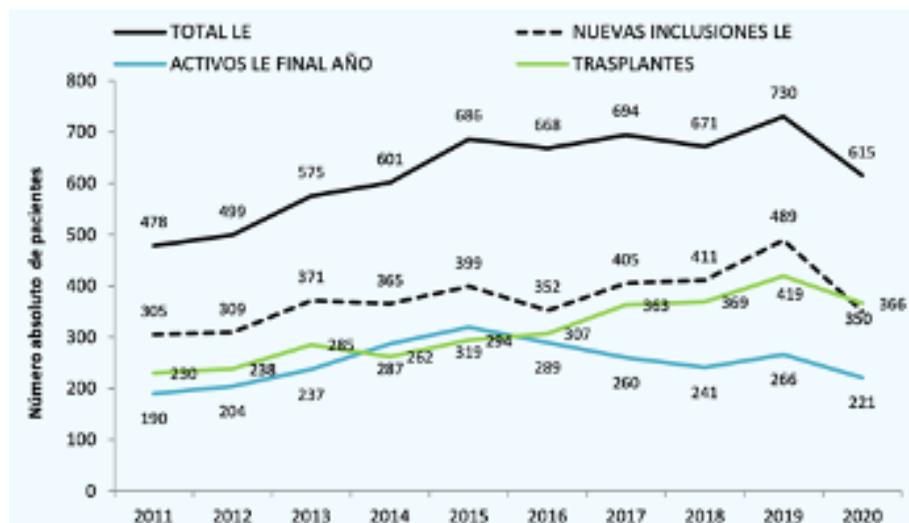


Ilustración 24. Evolución de trasplantes y lista de espera pulmonar en España, 2011–2020.

Otros de los factores que hacen más decisivo un buen emparejamiento donante–receptor pulmonar es la nada despreciable mortalidad en lista de espera de los receptores pulmonares, sobre todo aquellos enfermos que sufren cierta patología respiratoria, que tienen un mal resultado a pesar del trasplante.

Tradicionalmente se ha producido un cambio en los modelos de asignación donante–receptor pulmonar; así:

1. En un inicio, el tiempo en lista de espera era lo que se valoraba, de manera que el primero que estaba, era el primero en trasplantarse ^[249].
2. Seguidamente pasamos a una época de “prioritarismo” o de intentar favorecer a los más graves y vulnerables. De esta manera se daba prioridad a los receptores según presentaran gravedad extrema ^[250].
3. En un tercer y actual periodo, se prima el “utilitarismo o maximizar los beneficios totales”. En esta fase se busca la supervivencia del trasplantado, balanceando riesgo/beneficio de permanecer en lista de espera/trasplantarse ^[251].

Las premisas actuales de escasez de donación pulmonar, existencia de mortalidad de receptores pulmonares en lista de espera, ausencia de un sistema actual exacto y universal de asignación donante/receptor pulmonar hacen que la búsqueda de un nuevo modelo de asignación ideal sea algo vital en este proceso.

Dos condiciones dificultarán esta búsqueda: la inexistencia de evidencia científica que apoye esta

toma de decisiones y, por otro lado, la ausencia de criterios, según la experiencia acumulada, de valoración suficientemente fiable.

En este trabajo recogemos la necesidad de crear y desarrollar un modelo de asignación mejorado y, sobre todo, optimizado con la inclusión de tres premisas imprescindible en esta herramienta, como son:

- Justicia y equidad: dar a todos los receptores que están en lista de espera, oportunidades de trasplante similares, según sus características de enfermedad respiratoria que condiciona el trasplante.
- Utilidad y rentabilidad: para conseguir los mejores resultados en términos de supervivencia de los receptores en lista de espera y trasplantados en su conjunto.
- Objetividad: evitará toda subjetividad y sesgos inherentes a la toma de decisiones por la mente humana.

Sería ideal para este modelo de asignación pulmonar que se tratase de una herramienta capaz de facilitar a los equipos de trasplantes la gestión de sus pacientes en lista de espera pulmonar, de manera exacta, rápida y de fácil manejo.

Nuestro grupo de investigación ha trabajado en la elaboración de un modelo de asignación donante-receptor pulmonar de base en redes neuronales, que permitiría la creación de varios modelos únicos e individualizados.

Uno de los problemas insalvables está en que la mayoría de los modelos que se aplican con este fin se basan en cálculos de estadística simple. De esta manera analizará el efecto de ciertas variables individualizadas, contextualizándose dentro de un modelo de regresión múltiple. La mayoría de ellos son análisis de regresión logística, que son pruebas estadísticas consistentes en análisis multivariantes, que constituyen relación matemática entre distintas variables de estudio y una variable dependiente, que en nuestro caso se trata de una variable dicotómica: supervivencia del injerto a los 6 meses Sí/No.

Es un error la tendencia a pensar que las variables dependientes y las de estudio siguen un patrón lineal. En nuestro caso, factores del donante, receptor y peritrasplantes no tienen por qué mantener esta relación lineal; de hecho, la mayoría de fenómenos en biomedicina, como es la cuestión planteada, siguen un patrón no lineal. Debido a esto último, estos patrones de análisis estadísticos matemáticos se quedarían escasos para dar solución a nuestra relación; por lo que sería una resolución básica y artificial.

La aplicación en nuestro estudio de redes neuronales nos permite el planteamiento de modelos matemáticos de mayor complejidad, realiza predicciones a través de amplios conjuntos de datos, abandonando la relación lineal de los anteriores análisis. Las redes neuronales presentan la capacidad

Discusión

de detectar una relación compleja entre las variables dependientes e independientes, ponderando mediante el proceso de entrenamiento el peso específico de cada conexión con su estructura y, por supuesto, siempre manteniendo esta no linealidad ^[252].

Es cierto que la regresión logística es de especial utilidad a la hora de valorar la relación causal entre las variables dependientes e independientes, así como del impacto de la variable predictora en el resultado.

Las redes neuronales otorgan la capacidad de valorar relaciones complejas entre variables, consiguiendo descifrar la interacción entre éstas y escapando del simplista modelo matemático lineal.

Mediante el modelo híbrido calculado y desarrollado en nuestro trabajo conseguiríamos la fusión de lo mejor de estas técnicas, alcanzando su modelo predictivo mayor profundidad en el entendimiento de las relaciones existentes ^[253].

Especial interés de la aplicación de nuestro modelo de asignación sería en el emparejamiento entre el pool de donantes “límite”, conocidos como donantes de riesgo no estándar, y el grupo de receptores pulmonares también “límite”: aquellos que por sus características no presentan contraindicación absoluta, como pueden ser pacientes de elevada edad cronológica, enfermedad muy evolucionada con necesidad de ingreso hospitalario y medidas de soporte respiratorio, etc. Dada la fragilidad de estos receptores, sería interesante un emparejamiento donante–receptor óptimo que nos asegurase los mejores resultados posibles.

Los modelos que existen actualmente dotan al proceso de asignación de cierto componente de subjetividad, como es el modelo americano LAS. Se trata de modelos lineales continuos, rígidos, que ponderan las variables según unos juicios de valor establecidos en este sistema y que suponen cierta opacidad al sistema ^[254]. Además, estos modelos dan demasiado peso a variables que clasifican directamente la asignación, como son proximidad del donante al hospital, grupo sanguíneo (isogrupo), edad del receptor adulto/infantil, gravedad.

Nuestro modelo tendría en cuenta diferentes variables con una ponderación dinámica según características de nuestro donante y lista de receptores, así como su interrelación con cuantificación de variables perioperatorias esperadas. Este nuevo marco de asignación propuesta tendrá, entre otras, la ventaja de una mayor transparencia que sistemas como el LAS, basado en reglas. Principalmente este ejercicio de transparencia se debe a que nuestro trabajo cuantifica la importancia de cada variable que interviene en el proceso. Otra ventaja de nuestro trabajo será que este marco de asignación más dinámico permitirá analizar los efectos combinados de múltiples variables de nuestros candidatos, en lugar de permitir que el efecto de una sola variable con peso (ejemplo, tipo sanguíneo idéntico) reemplace a todas las combinaciones posibles de las otras variables.

En un futuro próximo, sería interesante la validación externa de nuestro modelo para saber si este modelo híbrido aplicado tiene también validez en el resto de centros hospitalarios de la geografía

española, donde se realiza el trasplante pulmonar. Habría que ir modificando el sistema conforme a la introducción de datos con prevalencia y características distintas. Así, por ejemplo, en otras zonas de España hay otras prevalencias diferentes en las etiologías de los receptores como silicosis, enfermedades autoinmunes, hay otra incidencia en el tipo de trasplantes realizados, etc.

La utilización de métodos exactos de emparejamiento, además de aumentar la supervivencia, disminuiría el número de complicaciones al existir una compatibilidad máxima. Esto minimizaría la morbilidad y estancia hospitalaria, así como, específicamente, el número de reintervenciones por complicaciones, que en trasplante de pulmón son frecuentes y que, como sabemos, es uno de los condicionantes del pronóstico, sobre todo en centros de menor volumen de trasplante, donde las tasas de cirugía de rescate (resolución de complicaciones) tienen mayor fracaso. En centros de referencia en trasplante de pulmón, la tasa de mortalidad tras al menos una complicación está en torno al 20,7 % ^[255].

Sería igualmente interesante la incorporación y estudio de nuevas variables en el sistema, que han aparecido tras el inicio de nuestro trabajo y que están en desarrollo. Tal es el caso de la donación pulmonar en asistolia, cuyo número de casos va en ascenso. Se deberían de valorar los efectos de aplicación de técnicas de perfusión regional normotérmica en los donantes pulmonares ^[256].

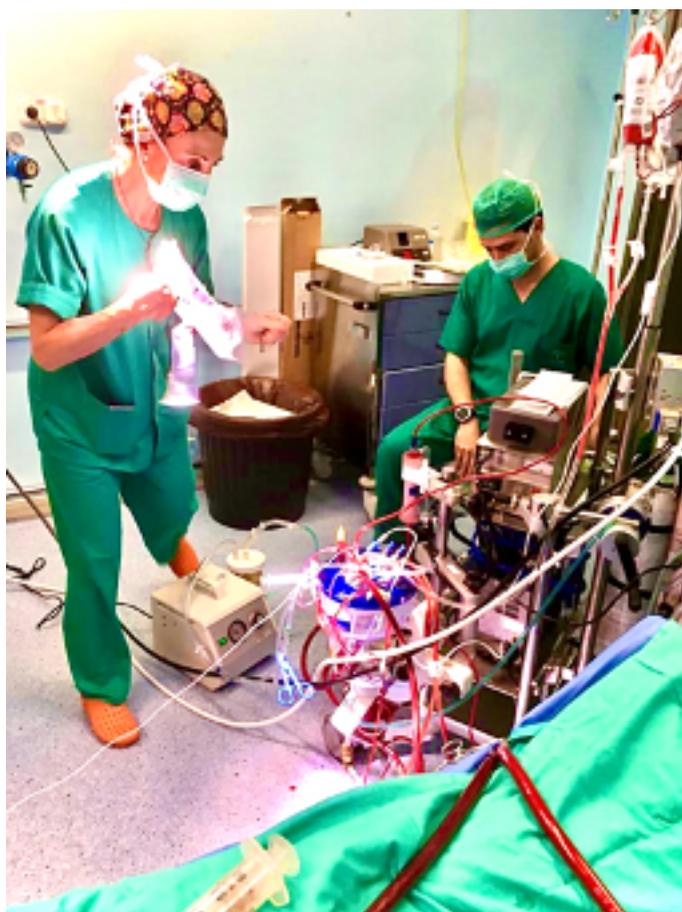


Ilustración 25. Equipo de perfusionistas manejando un dispositivo ECMO en perfusión regional normotérmica de donante multiorgánico en asistolia.

Discusión

Igualmente, destacable es el caso de los pulmones a los que se les aplica el dispositivo ex vivo, cuyo manejo ha dejado de ser algo experimental, aumentando el número de casos que se derivan de su uso, e igualmente incrementándose el número de centros que utilizan este dispositivo. Actualmente es una técnica limitada a centros hospitalarios de Madrid, Barcelona, Santander y Córdoba. Este dispositivo entraría en interacción con otras variables como tiempo de isquemia fría, donde claramente se reduciría tras su aplicación y, por consiguiente, minimizaría las complicaciones que se derivan de ella.

En algunos centros con utilización del sistema de perfusión pulmonar ex vivo se está trabajando en crear un modelo para validar pulmones a trasplantar tras colocarlo en el dispositivo. En la actualidad se trabaja solamente con datos del donante y características del pulmón una vez aplicada la técnica, así como con modelos matemáticos lineales que, aun así, parecen mejorar los resultados del trasplante ^[257].

Para dotar de mayor ventaja y utilidad a la aplicación de nuestra herramienta y, sobretodo, para alcanzar mayor capacidad de respuesta, sería idóneo la construcción de un programa informático en el cual se pudieran introducir las variables conocidas de nuestros receptores, datos al instante de nuestros donantes, y datos perioperatorios esperados del trasplante. De esta manera, una vez introducidos y con la aplicación del modelo, podemos obtener el receptor “ideal” para ese donante.

Creemos oportuno, dada la complejidad que existe en torno al trasplante pulmonar, destacar la falta de modelo de asignación nacional objetivo y, dadas las características de logística del territorio español, dar a conocer nuestro sistema de asignación de órganos a nivel nacional por medio de la Coordinación Autonómica de Trasplantes de Andalucía (CATA) y la ONT. Esto contribuiría al desarrollo, ampliación y validez externa del sistema, así como a la aplicación de esta asignación a nivel central entre todos los donantes y receptores españoles.

Los datos de los receptores se rellenarían a través de una aplicación conectada en la web de la ONT; los datos del donante se incluirían en el momento de la oferta e, igualmente, se podrían incluir los datos propios del proceso perioperatorio. Con todo esto considerado a nivel central, se seleccionaría el mejor receptor para cada donante, y esta selección sería más objetiva que la de los miembros de guardia de un equipo de trasplante pulmonar en un momento dado.

La comunidad médica, y más concretamente los profesionales ligados al proceso de donación y trasplante, deben de evolucionar, innovar y crecer en mentalidad científica, para la inclusión de estos softwares en la práctica médica diaria. La aparición de cada vez más variables a sopesar en el proceso, mayor complejidad del proceso pre- y post-operatorio del trasplante pulmonar, nos debe hacer entender que en lo que antes, dada la categoría más simplificada del proceso, se podían tomar decisiones acertadas con la mente, hoy en día debe ser sustituido y ayudado por herramientas que alcancen mayor objetividad, equidad y mejores resultados.

8 / Conclusiones

La inclusión de métodos con redes neuronales en el trabajo diario de la medicina, y concretamente en la parcela de los trasplantes pulmonares, ha pasado de ser un futuro prometedor a una realidad práctica, como queda demostrado en nuestro trabajo. No podemos aspirar a la optimización de resultados en el complejo trasplante pulmonar, sino es teniendo en cuenta métodos más objetivos, exactos y transparentes, como podrían derivarse de la aplicación de estas técnicas. Con mucha probabilidad, el pensamiento humano carezca de total precisión para ordenar tantas interacciones.

El emparejamiento donante–receptor debiera dejar de ser un concepto puramente teórico, basado en la ponderación individual de ciertas variables, según unos juicios de valor establecidos por los profesionales de guardia del equipo de trasplante o, a lo sumo, en algunos centros por la aplicación de métodos estadísticos lineales que se enfocan a variables de donantes y receptores aisladas o combinadas y que, desgraciadamente hasta el día de hoy, estos modelos no presentan robustez estadística. Para el emparejamiento de D-R es fundamental la incorporación de nuevos métodos, contruidos por más de una lista de variables, y que consideren, además, la probabilidad de mortalidad en lista de espera, la supervivencia post-trasplante, la rentabilidad y el beneficio de supervivencia global. Solo consiguiendo la fusión equilibrada de todos estos factores en un solo método, se puede lograr la transparencia, la justicia, la utilidad y la equidad.

La construcción de técnicas híbridas entre modelos de regresión logística y redes neuronales puede ayudarnos a dilucidar el peso de las variables de un proceso complejo como es el trasplante de pulmón, la relación existente entre las diferentes variables no lineales como esta cuestión biomédica. Estas técnicas nos pondrían en el camino del conocimiento y nos acercarían a la ansiada evidencia científica.

Los resultados obtenidos indican la alta complejidad del problema tratado en el estudio. El hecho de que otras características, que no han sido incluidas en el conjunto de datos, puedan ser de importancia para la caracterización de la variable dependiente, nos invita a la aplicación de técnicas híbridas entre modelos de regresión logística y redes neurales, que tengan en cuenta la relación no lineal de las diferentes variables. La precisión encontrada es prometedora, con lo cual el sistema desarrollado podrá optimizar los principios de justicia, eficiencia y equidad.

Probablemente, el perfeccionamiento y la obtención de un sistema de compatibilidad de D-R “ideal” pueda satisfacer el beneficio global de optimizar los beneficios individuales, incluidas las tasas de supervivencia a corto y largo plazo de los trasplantes pulmonares. Por todo ello debería de trabajarse en esta línea dando a conocer a organismos centrales como la CATA y la ONT para la mejora, desarrollo y puesta en marcha de modelos similares, con posible aplicación en todo el territorio nacional, para la mejora de los resultados.

El sistema propuesto, si bien habría que dotarlo de validez interna y externa, estará regido por un modelo matemático que, al igual que se resuelven problemas complejos de la vida diaria, este modelo automatizaría la resolución de problemas, lo que nos permitiría concretar, refinar y perfeccionar la toma de decisiones superando el conocimiento humano.

9 / Bibliografía

1. Felip Masó. 1. Felip Masó Ferrer Mesopotamia: el nacimiento de la medicina, N. G. History n° 89. Jan, 26, 2015.
2. University of Calgary Faculty of Medicine (1981). History of medicine days. Ed. Faculty of Medicine.
3. Agrawala, Prithvi Kumar (1978). Goddess Vināyaki: The Female Gaṇeśa. Indian Civilization Series. Varanasi: Prithivi Prakashan.
4. Sarah B. Pomeroy, Families in Classical and Hellenistic Greece. Representations and Realities, Oxford, 1997. ISBN 0-19-815260-4, pp. 143-147.
5. Debru, Armelle. Galen on Pharmacology: Philosophy, History, and Medicine : Proceedings of the Vth International Galen Colloquium, Lille, 16-18 March 1995. Leiden New York.1997.
6. Rinaldi E. The first homoplastic limb transplant according to the legend of Saint Cosmas and Saint Damian. Ital J Orthop Traumatol 1987; 13: 394-406.
7. Heller, M.; Edelstein, P.; Mayer, M. (2001). Traditional medicine in Asia . World Health Organization. p. 31. ISBN 9789290222248. Retrieved 24 April 2020.
8. Romano, Eileen (dir.). «Leonardo», Los grandes genios del arte, n.º 17, Unidad Editorial, S.A., 2005, ISBN 84-89780-69-2.
9. Debus, A. G. (1993). 9 Paracelsus, Five Hundred Years. Paracelsus and the medical revolution of the Renaissance). Bethesda, Maryland: Hahnemann University Library, National Library of Medicine y la Escuela de Medicina de la Universidad de Washington. p. 4.
10. René Taton, La ciencia moderna, Barcelona, Destino, 1972, p. 162.
11. Keil G. Zur Geschichte der plastischen Chirurgie [The history of plastic surgery (author's transl)]. Laryngol Rhinol Otol (Stuttg). 1978 Jul;57(7):581-91. German. PMID: 355747.
12. Marotte H. L'exposition de l'Homme à l'altitude en aéronautique: de Paul Bert à nos jours [The exposure of man to altitude when flying: from Paul Bert to today]. J Soc Biol. 2006;200(3):251-5. French. doi: 10.1051/jbio:2006029. PMID: 17417140.
13. Sade RM. Transplantation at 100 years: Alexis Carrel, pioneer surgeon. Ann Thorac Surg. 2005 Dec;80(6):2415-8. doi: 10.1016/j.athoracsur.2005.08.074. PMID: 16305931.
14. Matevossian E, Kern H, Hüser N, Doll D, Snopok Y, Nährig J, Altomonte J, Sinicina I,

Bibliografia

- Friess H, Thorban S. Surgeon Yurii Voronoy (1895-1961) - a pioneer in the history of clinical transplantation: in memoriam at the 75th anniversary of the first human kidney transplantation. *Transpl Int*. 2009 Dec;22(12):1132-9. doi: 10.1111/j.1432-2277.2009.00986.x. PMID: 19874569.
15. Cooper DK. The forgotten French: The «heroic» era of kidney transplantation. *J Med Biogr*. 2017 Nov;25(4):234-239. doi: 10.1177/0967772015608056. Epub 2015 Oct 28. PMID: 26512065.
 16. Schultheiss D, Jardin A. René Küss (1913-2006)-a transplant pioneer in Paris. *Transplant Proc*. 2013 Apr;45(3):1220-3. doi: 10.1016/j.transproceed.2013.02.029. PMID: 23622664.
 17. Murray JE. The first successful organ transplants in man. *J Am Coll Surg*. 2005 Jan;200(1):5-9. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2004.09.033. PMID: 15631913.
 18. Carosella ED. From MAC to HLA: Professor Jean Dausset, the pioneer. *Hum Immunol*. 2009 Sep;70(9):661-2. doi: 10.1016/j.humimm.2009.07.010. PMID: 19705528.
 19. CALNE RY. The rejection of renal homografts. Inhibition in dogs by 6-mercaptopurine. *Lancet*. 1960 Feb 20;1(7121):417-8. doi: 10.1016/s0140-6736(60)90343-3. PMID: 13807024.
 20. Starzl TE, Klintmalm GB, Porter KA, Iwatsuki S, Schröter GP. Liver transplantation with use of cyclosporin a and prednisone. *N Engl J Med*. 1981 Jul 30;305(5):266-9. doi: 10.1056/NEJM198107303050507. PMID: 7017414; PMCID: PMC2772056.
 21. Cronin, Mike (2010-01-29). «Starzl, Tribune-Review reporters claim Carnegie Science Awards». *Pittsburgh Tribune-Review*. Archived from the original on 2010-01-30. Retrieved 2010-01-29.
 22. Gruessner, Rainer W. G.; Sutherland, David E. R. (2004). «4. History of Pancreas Transplantation». *Transplantation of the Pancreas*. Springer. pp. 45-46. ISBN 978-0-387-00589-8.
 23. Barnard CN. The operation. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. *S Afr Med J*. 1967 Dec 30;41(48):1271-4. PMID: 4170370.
 24. Shumacker HB Jr. A surgeon to remember: notes about Vladimir Demikhov. *Ann Thorac Surg*. 1994 Oct;58(4):1196-8. doi: 10.1016/0003-4975(94)90496-0. PMID: 7944786.
 25. HARDY JD, WEBB WR, DALTON ML Jr, WALKER GR Jr. LUNG HOMOTRANSPLANTATION IN MAN. *JAMA*. 1963 Dec 21;186:1065-74. doi: 10.1001/jama.1963.63710120001010. PMID: 14061414.

26. Rundle, Rhonda L. (2 de enero de 2003). «New Blood Procedure Helps Bolster Transplanted Lungs». *The Wall Street Journal*.
27. Dark JH, Patterson GA, Al-Jilaihawi AN, Hsu H, Egan T, Cooper JD. Experimental en bloc double-lung transplantation. *Ann Thorac Surg*. 1986 Oct;42(4):394-8. doi: 10.1016/s0003-4975(10)60544-9. PMID: 3532980.
28. Salvatierra Velázquez A. Trasplante pulmonar en España [Lung transplantation in Spain]. *Arch Bronconeumol*. 2004 Dec;40 Suppl 6:41-8. Spanish. doi: 10.1157/13077912. PMID: 16137466.
29. Estadística Organización Nacional de Trasplantes. Memoria Donación y Trasplantes 1989-2020. www.ont.es.
30. Valapour M, Lehr CJ, Skeans MA, Smith JM, Uccellini K, Lehman R, Robinson A, Israni AK, Snyder JJ, Kasiske BL. OPTN/SRTR 2017 Annual Data Report: Lung. *Am J Transplant*. 2019 Feb;19 Suppl 2:404-484. doi: 10.1111/ajt.15279. PMID: 30811892.
31. van der Mark SC, Hoek RAS, Hellemons ME. Developments in lung transplantation over the past decade. *Eur Respir Rev*. 2020 Jul 21;29(157):190132. doi: 10.1183/16000617.0132-2019. PMID: 32699023.
32. Chambers DC, Zuckermann A, Cherikh WS, Harhay MO, Hayes D Jr, Hsich E, Khush KK, Potena L, Sadavarte A, Singh TP, Stehlik J; International Society for Heart and Lung Transplantation. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 37th adult lung transplantation report - 2020; focus on deceased donor characteristics. *J Heart Lung Transplant*. 2020 Oct;39(10):1016-1027. doi: 10.1016/j.healun.2020.07.009. Epub 2020 Jul 30. PMID: 32782073; PMCID: PMC7737221.
33. Chambers DC, Cherikh WS, Harhay MO, Hayes D Jr, Hsich E, Khush KK, Meiser B, Potena L, Rossano JW, Toll AE, Singh TP, Sadavarte A, Zuckermann A, Stehlik J; International Society for Heart and Lung Transplantation. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult lung and heart-lung transplantation Report-2019; Focus theme: Donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant*. 2019 Oct;38(10):1042-1055. doi: 10.1016/j.healun.2019.08.001. Epub 2019 Aug 8. PMID: 31548030; PMCID: PMC6816340.
34. Raskin J, Vanstapel A, Verbeken EK, Beeckmans H, Vanaudenaerde BM, Verleden SE, Neyrinck AP, Ceulemans LJ, Van Raemdonck DE, Verleden GM, Vos R; Leuven Lung Transplant Group. Mortality after lung transplantation: a single-centre cohort analysis. *Transpl Int*. 2020 Feb;33(2):130-141. doi: 10.1111/tri.13540. Epub 2019 Nov 18. PMID: 31612514.

Bibliografía

35. Nuñez JR, Del Rio F. Técnica y logística de extracción de órganos a corazón parado. El Modelo Español de Coordinación y Trasplantes. 2ª ed. Madrid: Aula Medica Ediciones, 2008. p. 135- 147.
36. Documento de consenso de la ONT sobre donación em asistolia. Available at: <http://www.ont.es/infesp/DocumentosDeConsenso/DONACIÓN EN ASISTOLIA EN ESPAÑA. SITUACIÓN ACTUAL Y RECOMENDACIONES>. Pdf. [Accessed: May 10, 2012].
37. Chaib E. Non heart-beating donors in England. Clinics (Sao Paulo). 2008 Feb;63(1):121-34. doi: 10.1590/s1807-59322008000100020. PMID: 18297216; PMCID: PMC2664192.
38. Detry O, Le Dinh H, Noterdaeme T, De Roover A, Honoré P, Squifflet JP, Meurisse M. Categories of donation after cardiocirculatory death. Transplant Proc. 2012 Jun;44(5):1189-95. doi: 10.1016/j.transproceed.2012.05.001. PMID: 22663982.
39. Zaltzman JS. Organ Donation after Cardiocirculatory Death: Allograf Outcomes. A working Document prepared for the forum: Donation after cardiocirculatory determination of death. Canada. 2005. p. 1-20.
40. Real Decreto 1723/2012, de 28 de diciembre.. Boletín Oficial del Estado; N 313, Sec I, 29 de diciembre de 2012. p. 89315-48.
41. D'Alessandro AM, Hoffmann RM, Knechtle SJ, Eckhoff DE, Love RB, Kalayoglu M, Sollinger HW, Belzer FO. Controlled non-heart-beating donors: a potential source of extra-renal organs. Transplant Proc. 1995 Feb;27(1):707-9. PMID: 7879152.
42. Steen S, Sjöberg T, Pierre L, Liao Q, Eriksson L, Algotsson L. Transplantation of lungs from a non-heart-beating donor. Lancet. 2001 Mar 17;357(9259):825-9. doi: 10.1016/S0140-6736(00)04195-7. PMID: 11265950.
43. Cypel M, Levvey B, Van Raemdonck D, Erasmus M, Dark J, Love R, Mason D, Glanville AR, Chambers D, Edwards LB, Stehlik J, Hertz M, Whitson BA, Yusen RD, Puri V, Hopkins P, Snell G, Keshavjee S; International Society for Heart and Lung Transplantation. International Society for Heart and Lung Transplantation Donation After Circulatory Death Registry Report. J Heart Lung Transplant. 2015 Oct;34(10):1278-82. doi: 10.1016/j.healun.2015.08.015. Epub 2015 Sep 3. PMID: 26454741.
44. Orens JB, Bohler A, de Perrot M, Estenne M, Glanville AR, Keshavjee S, Kotloff R, Morton J, Studer SM, Van Raemdonck D, Waddel T, Snell GI; Pulmonary Council, International Society for Heart and Lung Transplantation. A review of lung transplant donor acceptability criteria. J Heart Lung Transplant. 2003 Nov;22(11):1183-200. doi: 10.1016/s1053-2498(03)00096-2. PMID: 14585380.

45. Wang CX, Shuaib A. Involvement of inflammatory cytokines in central nervous system injury. *Prog Neurobiol.* 2002 Jun;67(2):161-72. doi: 10.1016/s0301-0082(02)00010-2. PMID: 12126659.
46. Kostulas N, Pelidou SH, Kivisäkk P, Kostulas V, Link H. Increased IL-1beta, IL-8, and IL-17 mRNA expression in blood mononuclear cells observed in a prospective ischemic stroke study. *Stroke.* 1999 Oct;30(10):2174-9.
47. Krutsinger D, Reed RM, Blevins A, Puri V, De Oliveira NC, Zych B, Bolukbas S, Van Raemdonck D, Snell GI, Eberlein M. Lung transplantation from donation after cardiocirculatory death: a systematic review and meta-analysis. *J Heart Lung Transplant.* 2015 May;34(5):675-84. doi: 10.1016/j.healun.2014.11.009. Epub 2014 Nov 10. PMID: 25638297.
48. Sommers KE, Griffith BP, Hardesty RL, Keenan RJ. Early lung allograft function in twin recipients from the same donor: risk factor analysis. *Ann Thorac Surg.* 1996 Sep;62(3):784-90. doi: 10.1016/s0003-4975(96)00371-2. PMID: 8784009.
49. Carrel A, Lindbergh CA. THE CULTURE OF WHOLE ORGANS. *Science.* 1935 Jun 21;81(2112):621-3. doi: 10.1126/science.81.2112.621. PMID: 17733174.
50. Cypel M, Yeung JC, Hirayama S, Rubacha M, Fischer S, Anraku M, Sato M, Harwood S, Pierre A, Waddell TK, de Perrot M, Liu M, Keshavjee S. Technique for prolonged normothermic ex vivo lung perfusion. *J Heart Lung Transplant.* 2008 Dec;27(12):1319-25. doi: 10.1016/j.healun.2008.09.003. PMID: 19059112.
51. Steen S, Ingemansson R, Eriksson L, Pierre L, Algotsson L, Wierup P, Liao Q, Eyjolfsson A, Gustafsson R, Sjöberg T. First human transplantation of a nonacceptable donor lung after reconditioning ex vivo. *Ann Thorac Surg.* 2007 Jun;83(6):2191-4. doi: 10.1016/j.athoracsur.2007.01.033. PMID: 17532422.
52. Arni S, Maeyashiki T, Opitz I, Inci I. Subnormothermic ex vivo lung perfusion attenuates ischemia reperfusion injury from donation after circulatory death donors. *PLoS One.* 2021 Aug 2;16(8):e0255155. doi: 10.1371/journal.pone.0255155. PMID: 34339443; PMCID: PMC8328332.
53. Matesanz R, Domínguez-Gil B, Coll E, Mahillo B, Marazuela R. How Spain Reached 40 Deceased Organ Donors per Million Population. *Am J Transplant.* 2017 Jun;17(6):1447-1454. doi: 10.1111/ajt.14104. Epub 2017 Jan 9. PMID: 28066980.
54. Goldberg DS, Abt PL, Blumberg EA, Van Deerlin VM, Levine M, Reddy KR, Bloom RD, Nazarian SM, Sawinski D, Porrett P, Naji A, Hasz R, Suplee L, Trofe-Clark J, Sicilia A, McCauley M, Farooqi M, Gentile C, Smith J, Reese PP. Trial of Transplantation of HCV-In-

Bibliografía

- ected Kidneys into Uninfected Recipients. *N Engl J Med*. 2017 Jun 15;376(24):2394-2395. doi: 10.1056/NEJMc1705221. Epub 2017 Apr 30. PMID: 28459186.
55. Levitsky J, Formica RN, Bloom RD, Charlton M, Curry M, Friedewald J, Friedman J, Goldberg D, Hall S, Ison M, Kaiser T, Klassen D, Klintmalm G, Kobashigawa J, Liapakis A, O'Conner K, Reese P, Stewart D, Terrault N, Theodoropoulos N, Trotter J, Verna E, Volk M. The American Society of Transplantation Consensus Conference on the Use of Hepatitis C Viremic Donors in Solid Organ Transplantation. *Am J Transplant*. 2017 Nov;17(11):2790-2802. doi: 10.1111/ajt.14381. Epub 2017 Jul 1. PMID: 28556422.
 56. D'Ambrosio R, Aghemo A, Rossetti V, Carrinola R, Colombo M. Sofosbuvir-based regimens for the treatment of hepatitis C virus in patients who underwent lung transplant: case series and review of the literature. *Liver Int*. 2016 Nov;36(11):1585-1589. doi: 10.1111/liv.13203. Epub 2016 Aug 21. PMID: 27429162.
 57. Bergamasco MD, Barroso Barbosa M, de Oliveira Garcia D, Cipullo R, Moreira JC, Baia C, Barbosa V, Abboud CS. Infection with *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KP-C)-producing *K. pneumoniae* in solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2012 Apr;14(2):198-205. doi: 10.1111/j.1399-3062.2011.00688.x. Epub 2011 Oct 28. PMID: 22093103.
 58. Wu TJ, Lee CF, Chou HS, Yu MC, Lee WC. Suspect the donor with potential infection in the adult deceased donor liver transplantation. *Transplant Proc*. 2008 Oct;40(8):2486-8. doi: 10.1016/j.transproceed.2008.07.039. PMID: 18929774.
 59. Recomendaciones GESITRA-IC-SEIMC-REIPI para el manejo clínico de receptores de trasplante de órgano sólido con COVID-19. Disponible en: https://seimc.org/documentoscientificos/recomendaciones/seimc-rc2020-Recomendaciones_GESITRA-ICyREIPI_Tratamiento_trasplante_COVID19.pdf. Acceso: Marzo 2021.
 60. Desai R, Collett D, Watson CJ, Johnson P, Evans T, Neuberger J. Cancer transmission from organ donors-unavoidable but low risk. *Transplantation*. 2012 Dec 27;94(12):1200-7. doi: 10.1097/TP.0b013e318272df41. PMID: 23269448.
 61. European Parliament and the Council of the European Union. Directive 2010/53/EU on standards of quality and safety of human organs intended for transplantation, 7 July 2010 [available at <http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX-:32010L0053:EN:NOT>, accessed 25 February 2018].
 62. de Perrot M, Bonser RS, Dark J, Kelly RF, McGiffin D, Menza R, Pajaro O, Schueler S, Verleden GM; ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction part III: donor-related

- risk factors and markers. *J Heart Lung Transplant*. 2005 Oct;24(10):1460-7. doi: 10.1016/j.healun.2005.02.017. Epub 2005 Aug 8. PMID: 16210117.
63. Hopkinson DN, Bhabra MS, Hooper TL. Pulmonary graft preservation: a worldwide survey of current clinical practice. *J Heart Lung Transplant*. 1998 May;17(5):525-31. PMID: 9628573.
 64. Keshavjee SH, Yamazaki F, Yokomise H, Cardoso PF, Mullen JB, Slutsky AS, Patterson GA. The role of dextran 40 and potassium in extended hypothermic lung preservation for transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1992 Feb;103(2):314-25. PMID: 1370970.
 65. Novick RJ, Menkis AH, McKenzie FN. New trends in lung preservation: a collective review. *J Heart Lung Transplant*. 1992 Mar-Apr;11(2 Pt 1):377-92. PMID: 1576146.
 66. Wang LS, Yoshikawa K, Miyoshi S, Nakamoto K, Hsieh CM, Yamazaki F, Guerreiro Cardoso PF, Schaeffers HJ, Brito J, Keshavjee SH, et al. The effect of ischemic time and temperature on lung preservation in a simple ex vivo rabbit model used for functional assessment. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1989 Sep;98(3):333-42. PMID: 2770316.
 67. Fischer S, Matte-Martyn A, De Perrot M, Waddell TK, Sekine Y, Hutcheon M, Keshavjee S. Low-potassium dextran preservation solution improves lung function after human lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001 Mar;121(3):594-6. doi: 10.1067/mtc.2001.109703. PMID: 11241101.
 68. Sasaki M, Muraoka R, Chiba Y, Hiramatu Y. Influence of pulmonary arterial pressure during flushing on lung preservation. *Transplantation*. 1996 Jan 15;61(1):22-7. doi: 10.1097/00007890-199601150-00006. PMID: 8560567.
 69. Kayano K, Toda K, Naka Y, Pinsky DJ. Identification of optimal conditions for lung graft storage with Euro-Collins solution by use of a rat orthotopic lung transplant model. *Circulation*. 1999 Nov 9;100(19 Suppl):II257-61. doi: 10.1161/01.cir.100.suppl_2.ii-257. PMID: 10567313.
 70. Nęcki M, Antończyk R, Pandel A, Gawęda M, Latos M, Urlik M, Stącel T, Wajda-Pokrontka M, Zawadzki F, Przybyłowski P, Zembala M, Ochman M. Impact of Cold Ischemia Time on Frequency of Airway Complications Among Lung Transplant Recipients. *Transplant Proc*. 2020 Sep;52(7):2160-2164. doi: 10.1016/j.transproceed.2020.03.047. Epub 2020 May 16. PMID: 32430145.
 71. Thabut G, Mal H, Cerrina J, Darteville P, Dromer C, Velly JF, Stern M, Loirat P, Lesèche G, Bertocchi M, Mornex JF, Haloun A, Despins P, Pison C, Blin D, Reynaud-Gaubert M. Graft ischemic time and outcome of lung transplantation: a multicenter analysis. *Am J Re-*

Bibliografia

- spir Crit Care Med. 2005 Apr 1;171(7):786-91. doi: 10.1164/rccm.200409-1248OC. Epub 2005 Jan 21. PMID: 15665320.
72. Ganapathi AM, Mulvihill MS, Englum BR, Speicher PJ, Gulack BC, Osho AA, Yerokun BA, Snyder LR, Davis D, Hartwig MG. Transplant size mismatch in restrictive lung disease. *Transpl Int*. 2017 Apr;30(4):378-387. doi: 10.1111/tri.12913. PMID: 28058795; PMCID: PMC5352501.
73. Tague LK, Bedair B, Witt C, Byers DE, Vazquez-Guillamet R, Kulkarni H, Alexander-Brett J, Nava R, Puri V, Kreisel D, Trulock EP, Gelman A, Hachem RR. Lung protective ventilation based on donor size is associated with a lower risk of severe primary graft dysfunction after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2021 Jul 10;S1053-2498(21)02392-5. doi: 10.1016/j.healun.2021.06.016. Epub ahead of print. PMID: 34353713.
74. Olsen JE, Auråen H, Durheim MT, Fiane AE, Holm AM. Predictors of long intensive care need after lung transplantation. *Clin Transplant*. 2021 Jan;35(1):e14152. doi: 10.1111/ctr.14152. Epub 2020 Nov 23. PMID: 33185913.
75. Whited WM, Henley P, Schumer EM, Trivedi JR, van Berkel VH, Fox MP. Does Donor Age and Double Versus Single Lung Transplant Affect Survival of Young Recipients? *Ann Thorac Surg*. 2018 Jan;105(1):235-241. doi: 10.1016/j.athoracsur.2017.07.030. Epub 2017 Nov 9. PMID: 29129267.
76. Bittle GJ, Sanchez PG, Kon ZN, Claire Watkins A, Rajagopal K, Pierson RN 3rd, Gammie JS, Griffith BP. The use of lung donors older than 55 years: a review of the United Network of Organ Sharing database. *J Heart Lung Transplant*. 2013 Aug;32(8):760-8. doi: 10.1016/j.healun.2013.04.012. Epub 2013 May 9. PMID: 23664760.
77. Sommer W, Ius F, Salman J, Avsar M, Tudorache I, Kühn C, Wiegmann B, Marsch G, Kaufeld T, Zinne N, Fuehner T, Greer M, Gottlieb J, Boethig D, Haverich A, Welte T, Warnecke G. Survival and spirometry outcomes after lung transplantation from donors aged 70 years and older. *J Heart Lung Transplant*. 2015 Oct;34(10):1325-33. doi: 10.1016/j.healun.2015.06.002. Epub 2015 Jun 10. PMID: 26186805.
78. Hayes D Jr, Black SM, Tobias JD, Higgins RS, Whitson BA. Influence of donor and recipient age in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2015 Jan;34(1):43-49. doi: 10.1016/j.healun.2014.08.017. Epub 2014 Sep 1. PMID: 25301358.
79. Ehksam JP, Held U, Opitz I, Inci I. A new lung donor score to predict short and long-term survival in lung transplantation. *J Thorac Dis*. 2020 Oct;12(10):5485-5494. doi: 10.21037/jtd-20-2043. PMID: 33209382; PMCID: PMC7656336.

80. Lardinois D, Banysch M, Korom S, Hillinger S, Rousson V, Boehler A, Speich R, Weder W. Extended donor lungs: eleven years experience in a consecutive series. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005 May;27(5):762-7. doi: 10.1016/j.ejcts.2005.01.019. PMID: 15848311.
81. Reyes KG, Mason DP, Thuita L, Nowicki ER, Murthy SC, Pettersson GB, Blackstone EH. Guidelines for donor lung selection: time for revision? *Ann Thorac Surg*. 2010 Jun;89(6):1756-64; discussion 1764-5. doi: 10.1016/j.athoracsur.2010.02.056. PMID: 20494023.
82. Angel LF, Levine DJ, Restrepo MI, Johnson S, Sako E, Carpenter A, Calhoun J, Cornell JE, Adams SG, Chisholm GB, Nespral J, Roberson A, Levine SM. Impact of a lung transplantation donor-management protocol on lung donation and recipient outcomes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Sep 15;174(6):710-6. doi: 10.1164/rccm.200603-432OC. Epub 2006 Jun 23. PMID: 16799075.
83. Urlik M, Staćel T, Latos M, Antończyk R, Ferens M, Zawadzki F, Król B, Pasek P, Przybyłowski P, Zembala M, Nęcki M, Ochman M. Donor-related Risk Factors Associated With Increased Mortality After Lung Transplant. *Transplant Proc*. 2020 Sep;52(7):2133-2137. doi: 10.1016/j.transproceed.2020.03.044. Epub 2020 Jun 9. PMID: 32532556.
84. Li D, Weinkauff J, Hirji A, Nagendran J, Kapasi A, Lien D, Halloran K. Chest X-ray Sizing for Lung Transplants Reflects Pulmonary Diagnosis and Body Composition and Is Associated With Primary Graft Dysfunction Risk. *Transplantation*. 2021 Feb 1;105(2):382-389. doi: 10.1097/TP.0000000000003238. PMID: 32229774.
85. Anis KH, Weinrauch LA, D'Elia JA. Effects of Smoking on Solid Organ Transplantation Outcomes. *Am J Med*. 2019 Apr;132(4):413-419. doi: 10.1016/j.amjmed.2018.11.005. Epub 2018 Nov 17. PMID: 30452885.
86. Berman M, Goldsmith K, Jenkins D, Sudarshan C, Catarino P, Sukumaran N, Dunning J, Sharples LD, Tsui S, Parmar J. Comparison of outcomes from smoking and nonsmoking donors: thirteen-year experience. *Ann Thorac Surg*. 2010 Dec;90(6):1786-92. doi: 10.1016/j.athoracsur.2010.07.073. PMID: 21095311.
87. Schiavon M, Lloret Madrid A, Lunardi F, Faccioli E, Lorenzoni G, Comacchio GM, Rebusso A, Dell'Amore A, Mammana M, Nicotra S, Braccioni F, Gregori D, Cozzi E, Calabrese F, Rea F. Short- and Long-Term Impact of Smoking Donors in Lung Transplantation: Clinical and Pathological Analysis. *J Clin Med*. 2021 May 28;10(11):2400. doi: 10.3390/jcm10112400. PMID: 34071675; PMCID: PMC8199202.
88. Sollinger H, D Alessandro A, Deierhoi M, Kirk A, Knechtle S, Odorico Reitz B. Introducción Trasplante en Schwartz Principios de Cirugía 7ª Ed. Mc Graw Gill. 2002 Cap10; 397-9.

Bibliografia

89. Chambers DC, Cherikh WS, Goldfarb SB, Hayes D Jr, Kucheryavaya AY, Toll AE, Khush KK, Levvey BJ, Meiser B, Rossano JW, Stehlik J; International Society for Heart and Lung Transplantation. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fifth adult lung and heart-lung transplant report-2018; Focus theme: Multiorgan Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2018 Oct;37(10):1169-1183. doi: 10.1016/j.healun.2018.07.020. Epub 2018 Aug 11. PMID: 30293613.
90. Antończyk R, Stącel T, Urlik M, Latos M, Kręt M, Borowik D, Wajda-Pokrontka M, Zawadzki F, Tatoj Z, Przybyłowski P, Zembala M, Ochman M, Nęcki M. Single Lung Transplant vs Double Lung Transplant: A Single-Center Experience With Particular Consideration for Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *Transplant Proc*. 2020 Sep;52(7):2138-2142. doi: 10.1016/j.transproceed.2020.03.046. Epub 2020 May 28. PMID: 32474000.
91. Crawford TC, Lui C, Magruder JT, Ha JS, Higgins RS, Merlo CA, Kim BS, Bush EL. Five-Year Mortality Hazard Is Reduced In Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients Receiving Double- versus Single-Lung Transplants. *J Surg Res*. 2019 May;237:118-125. doi: 10.1016/j.jss.2018.04.048. Epub 2018 Jun 2. PMID: 29871764.
92. Tully A, Nagalli S. Heart-Lung Transplantation. 2021 Jul 25. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 32644611.
93. Date H, Aoe M, Sano Y, Nagahiro I, Miyaji K, Goto K, Kawada M, Sano S, Shimizu N. Improved survival after living-donor lobar lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004 Dec;128(6):933-40. doi: 10.1016/j.jtcvs.2004.07.032. PMID: 15573079.
94. Lang G, Klepetko W. Commentary: Lobar lung transplantation: Trick or treat-(ment). *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2021 May;161(5):1687-1688. doi: 10.1016/j.jtcvs.2020.04.084. Epub 2020 May 1. PMID: 32532506.
95. Mitchell AB, Glanville AR. Lung transplantation: a review of the optimal strategies for referral and patient selection. *Ther Adv Respir Dis*. 2019 Jan-Dec;13:1753466619880078. doi: 10.1177/1753466619880078. PMID: 31588850; PMCID: PMC6783657.
96. Nathan SD. Lung transplantation: disease-specific considerations for referral. *Chest*. 2005 Mar;127(3):1006-16. doi: 10.1378/chest.127.3.1006. PMID: 15764787.
97. Yusen RD, Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Dobbels F, Kirk R, Lund LH, Rahmel AO, Stehlik J; International Society for Heart and Lung Transplantation. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirtieth Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report--2013; focus theme: age. *J Heart Lung Transplant*. 2013 Oct;32(10):965-78. doi: 10.1016/j.healun.2013.08.007. PMID: 24054805.

98. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995 Nov;152(5 Pt 2):S77-121. PMID: 7582322.
99. Ruvuna L, Sood A. Epidemiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clin Chest Med*. 2020 Sep;41(3):315-327. doi: 10.1016/j.ccm.2020.05.002. PMID: 32800187.
100. Weill D. Lung transplantation: indications and contraindications. *J Thorac Dis*. 2018 Jul;10(7):4574-4587. doi: 10.21037/jtd.2018.06.141. PMID: 30174910; PMCID: PMC6105990.
101. Reed RM, Cabral HJ, Dransfield MT, Eberlein M, Merlo CA, Mulligan MJ, Netzer G, Sanchez PG, Scharf SM, Sin DD, Celli BR. Survival of Lung Transplant Candidates With COPD: BODE Score Reconsidered. *Chest*. 2018 Mar;153(3):697-701. doi: 10.1016/j.chest.2017.10.008. Epub 2017 Oct 17. PMID: 29054348; PMCID: PMC5989634.
102. Mapel DW, Roberts MH, Sama S, Bobbili PJ, Cheng WY, Duh MS, Nguyen C, Thompson-Leduc P, Van Dyke MK, Rothnie KJ, Sundaresan D, Certa JM, Whiting TS, Brown JL, Roblin DW. Development and Validation of a Healthcare Utilization-Based Algorithm to Identify Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021 Jun 9;16:1687-1698. doi: 10.2147/COPD.S302241. PMID: 34135580; PMCID: PMC8200149.
103. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Sánchez LS, Tordera MP, Sánchez PR. Severe exacerbations and BODE index: two independent risk factors for death in male COPD patients. *Respir Med*. 2009 May;103(5):692-9. doi: 10.1016/j.rmed.2008.12.005. Epub 2009 Jan 7. PMID: 19131231.
104. Connors AF Jr, Dawson NV, Thomas C, Harrell FE Jr, Desbiens N, Fulkerson WJ, Kussin P, Bellamy P, Goldman L, Knaus WA. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *Am J Respir Crit Care Med*. 1996 Oct;154(4 Pt 1):959-67. doi: 10.1164/ajrccm.154.4.8887592. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med* 1997 Jan;155(1):386. PMID: 8887592.
105. Kumar A, Anjum F. Lung Transplantation. 2021 Jun 4. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 33351408.
106. Skolnik K, Ryerson CJ. Unclassifiable interstitial lung disease: A review. *Respirology*. 2016 Jan;21(1):51-6. doi: 10.1111/resp.12568. Epub 2015 Jun 9. PMID: 26059704.
107. Krauss E, El-Guelai M, Pons-Kuehnemann J, Dartsch RC, Tello S, Korfei M, Mahava-

Bibliografia

- di P, Breithecker A, Fink L, Stoehr M, Majeed RW, Seeger W, Crestani B, Guenther A. Clinical and Functional Characteristics of Patients with Unclassifiable Interstitial Lung Disease (uILD): Long-Term Follow-Up Data from European IPF Registry (eurIPFreg). *J Clin Med*. 2020 Aug 3;9(8):2499. doi: 10.3390/jcm9082499. PMID: 32756496; PMCID: PMC7464480.
108. Jakubczyc A, Neurohr C. Diagnostik und Therapie bei interstitiellen Lungenerkrankungen [Diagnosis and Treatment of Interstitial Lung Diseases]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2018 Dec;143(24):1774-1777. German. doi: 10.1055/a-0622-9299. Epub 2018 Dec 3. PMID: 30508858.
109. Richeldi L, Collard HR, Jones MG. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet*. 2017 May 13;389(10082):1941-1952. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30866-8. Epub 2017 Mar 30. PMID: 28365056.
110. Stącel T, Nęcki M, Antończyk R, Latos M, Urlik M, Kościółek J, Kordylewska-Kubus A, Litewka J, Przybyłowski P, Zawadzki F, Wajda-Pokrontka M, Pyrc K, Zembala M, Ochman M. Effectiveness of Lung Transplantation in Patients With Interstitial Lung Diseases. *Transplant Proc*. 2020 Sep;52(7):2143-2148. doi: 10.1016/j.transproceed.2020.03.050. Epub 2020 Jun 20. PMID: 32571712.
111. Sgalla G, Iovene B, Calvello M, Ori M, Varone F, Richeldi L. Idiopathic pulmonary fibrosis: pathogenesis and management. *Respir Res*. 2018 Feb 22;19(1):32. doi: 10.1186/s12931-018-0730-2. PMID: 29471816; PMCID: PMC5824456.
112. Timmer SJ, Karamzadeh AM, Yung GL, Kriett J, Jamieson SW, Smith CM. Predicting survival of lung transplantation candidates with idiopathic interstitial pneumonia: does PaO₂ predict survival? *Chest*. 2002 Sep;122(3):779-84. doi: 10.1378/chest.122.3.779. PMID: 12226013.
113. International guidelines for the selection of lung transplant candidates. The American Society for Transplant Physicians (ASTP)/American Thoracic Society(ATS)/European Respiratory Society(ERS)/International Society for Heart and Lung Transplantation(ISHLT). *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 Jul;158(1):335-9. doi: 10.1164/ajrccm.158.1.15812. PMID: 9655748.
114. Bharat A, Querrey M, Markov NS, Kim S, Kurihara C, Garza-Castillon R, Manerikar A, Shilatifard A, Tomic R, Politanska Y, Abdala-Valencia H, Yeldandi AV, Lomasney JW, Misharin AV, Budinger GRS. Lung transplantation for pulmonary fibrosis secondary to severe COVID-19. medRxiv [Preprint]. 2020 Oct 27:2020.10.26.20218636. doi: 10.1101/2020.10.26.20218636. Update in: *Sci Transl Med*. 2020 Dec 16;12(574): PMID: 33140069; PMCID: PMC7605582.

115. Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2016 Nov 19;388(10059):2519-2531. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00576-6. Epub 2016 Apr 29. PMID: 27140670.
116. Sethi J, Bugajski A, Patel KN, Davis NM, Wille KM, Qureshi MR, Banday MM, Lin M, Emani V, Weill D, Tumin D, Hayes D, Jr, Sharma NS. Recipient Age Impacts Long-Term Survival in Adult Subjects with Cystic Fibrosis after Lung Transplantation. *Ann Am Thorac Soc*. 2021 Jan;18(1):44-50. doi: 10.1513/AnnalsATS.201908-637OC. PMID: 32795188.
117. Flume PA, Chalmers JD, Olivier KN. Advances in bronchiectasis: endotyping, genetics, microbiome, and disease heterogeneity. *Lancet*. 2018 Sep 8;392(10150):880-890. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31767-7. PMID: 30215383; PMCID: PMC6173801.
118. Chalmers JD, Aliberti S, Filonenko A, Shteinberg M, Goeminne PC, Hill AT, Fardon TC, Obradovic D, Gerlinger C, Sotgiu G, Operschall E, Rutherford RM, Dimakou K, Polverino E, De Soyza A, McDonnell MJ. Characterization of the «Frequent Exacerbator Phenotype» in Bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Jun 1;197(11):1410-1420. doi: 10.1164/rccm.201711-2202OC. PMID: 29357265.
119. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J*. 2015 Oct;46(4):903-75. doi: 10.1183/13993003.01032-2015. Epub 2015 Aug 29. Erratum in: *Eur Respir J*. 2015 Dec;46(6):1855-6. PMID: 26318161.
120. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, Williams PG, Souza R. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019 Jan 24;53(1):1801913. doi: 10.1183/13993003.01913-2018. PMID: 30545968; PMCID: PMC6351336.
121. Barberà JA, Román A, Gómez-Sánchez MÁ, Blanco I, Otero R, López-Reyes R, Otero I, Pérez-Peñate G, Sala E, Escribano P. Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension: Summary of Recommendations. *Arch Bronconeumol*. 2018 Apr;54(4):205-215. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arbres.2017.11.014. Epub 2018 Feb 19. PMID: 29472044.
122. Galiè N, Barberà JA, Frost AE, Ghofrani HA, Hoeper MM, McLaughlin VV, Peacock AJ, Simonneau G, Vachiery JL, Grünig E, Oudiz RJ, Vonk-Noordegraaf A, White RJ, Blair C,

Bibliografia

- Gillies H, Miller KL, Harris JH, Langley J, Rubin LJ; AMBITION Investigators. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2015 Aug 27;373(9):834-44. doi: 10.1056/NEJMoa1413687. PMID: 26308684.
123. Saeed MM, Woo MS, MacLaughlin EF, Margetis MF, Keens TG. Prognosis in pediatric idiopathic pulmonary hemosiderosis. *Chest*. 1999 Sep;116(3):721-5. doi: 10.1378/chest.116.3.721. PMID: 10492278.
124. Ross B, Halloran K, Adam B, Laing B, Hirji A. Disease recurrence after lung transplantation for idiopathic pulmonary hemosiderosis. *Respir Med Case Rep*. 2020 Jun 10;30:101128. doi: 10.1016/j.rmcr.2020.101128. PMID: 32577369; PMCID: PMC7305376.
125. Koprivanac M, Budev MM, Yun JJ, Kelava M, Pettersson GB, McCurry KR, Johnston DR, Mangi AA, Houghtaling PL, Blackstone EH, Murthy SC. How important is coronary artery disease when considering lung transplant candidates? *J Heart Lung Transplant*. 2016 Dec;35(12):1453-1461. doi: 10.1016/j.healun.2016.03.011. Epub 2016 Mar 30. PMID: 27266805.
126. Singer JP, Peterson ER, Snyder ME, Katz PP, Golden JA, D'Ovidio F, Bacchetta M, Sonett JR, Kukreja J, Shah L, Robbins H, Van Horn K, Shah RJ, Diamond JM, Wickersham N, Sun L, Hays S, Arcasoy SM, Palmer SM, Ware LB, Christie JD, Lederer DJ. Body composition and mortality after adult lung transplantation in the United States. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Nov 1;190(9):1012-21. doi: 10.1164/rccm.201405-0973OC. PMID: 25233138; PMCID: PMC4299586.
127. Kilic A, Merlo CA, Conte JV, Shah AS. Lung transplantation in patients 70 years old or older: have outcomes changed after implementation of the lung allocation score? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012 Nov;144(5):1133-8. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.07.080. Epub 2012 Aug 31. PMID: 22944081.
128. Hayanga AJ, Aboagye JK, Hayanga HE, Morrell M, Huffman L, Shigemura N, Bhama JK, D'Cunha J, Bermudez CA. Contemporary analysis of early outcomes after lung transplantation in the elderly using a national registry. *J Heart Lung Transplant*. 2015 Feb;34(2):182-8. doi: 10.1016/j.healun.2014.09.028. Epub 2014 Nov 6. PMID: 25447584.
129. Organ acquisition and transplantation network. <https://potn.transplant.hrsa.gov/data/view-data-reports-national-data/#>.
130. Lederer DJ, Kawut SM, Wickersham N, Winterbottom C, Bhorade S, Palmer SM, Lee J, Diamond JM, Wille KM, Weinacker A, Lama VN, Crespo M, Orens JB, Sonett JR, Arcasoy SM, Ware LB, Christie JD; Lung Transplant Outcomes Group. Obesity and primary graft dysfunction after lung transplantation: the Lung Transplant Outcomes Group

- Obesity Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Nov 1;184(9):1055-61. doi: 10.1164/rccm.201104-0728OC. PMID: 21799077; PMCID: PMC3208644.
131. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Dobbels F, Kirk R, Rahmel AO, Stehlik J, Hertz MI; International Society of Heart and Lung Transplantation. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th adult lung and heart-lung transplant report-2012. *J Heart Lung Transplant*. 2012 Oct;31(10):1073-86. doi: 10.1016/j.healun.2012.08.004. PMID: 22975097.
 132. Benden C, Ridout DA, Edwards LB y col. Body mass index and its effect on the outcome in children after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2013; 32:196.
 133. Kotloff RM, Zuckerman JB. Lung transplantation for cystic fibrosis: special considerations. *Chest*. 1996 Mar;109(3):787-98. doi: 10.1378/chest.109.3.787. PMID: 8617092.
 134. Husain S, Sole A, Alexander BD, Aslam S, Avery R, Benden C, Billaud EM, Chambers D, Danziger-Isakov L, Fedson S, Gould K, Gregson A, Grossi P, Hadjiliadis D, Hopkins P, Luong ML, Marriott DJE, Monforte V, Muñoz P, Pasqualotto AC, Roman A, Silveira FP, Teuteberg J, Weigt S, Zaas AK, Zuckerman A, Morrissey O. The 2015 International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the management of fungal infections in mechanical circulatory support and cardiothoracic organ transplant recipients: Executive summary. *J Heart Lung Transplant*. 2016 Mar;35(3):261-282. doi: 10.1016/j.healun.2016.01.007. Epub 2016 Jan 19. PMID: 26970469.
 135. Chalermkulrat W, Sood N, Neuringer IP, Hecker TM, Chang L, Rivera MP, Paradowski LJ, Aris RM. Non-tuberculous mycobacteria in end stage cystic fibrosis: implications for lung transplantation. *Thorax*. 2006 Jun;61(6):507-13. doi: 10.1136/thx.2005.049247. Epub 2006 Apr 6. PMID: 16601086; PMCID: PMC2111233.
 136. Dobbin C, Maley M, Harkness J, Benn R, Malouf M, Glanville A, Bye P. The impact of pan-resistant bacterial pathogens on survival after lung transplantation in cystic fibrosis: results from a single large referral centre. *J Hosp Infect*. 2004 Apr;56(4):277-82. doi: 10.1016/j.jhin.2004.01.003. PMID: 15066737.
 137. Lechtzin N, John M, Irizarry R, Merlo C, Diette GB, Boyle MP. Outcomes of adults with cystic fibrosis infected with antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Respiration*. 2006;73(1):27-33. doi: 10.1159/000087686. Epub 2005 Aug 17. PMID: 16113513.
 138. Chaparro C, Maurer J, Gutierrez C, Krajden M, Chan C, Winton T, Keshavjee S, Scavuzzo M, Tullis E, Hutcheon M, Kesten S. Infection with *Burkholderia cepacia* in cystic fibrosis: outcome following lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Jan;163(1):43-8. doi: 10.1164/ajrccm.163.1.9811076. PMID: 11208624.

Bibliografía

139. Protocolo de manejo del Donante Torácico: Estrategias para mejorar el aprovechamiento de Órganos. Organización Nacional de Trasplante (ONT). <http://www.ont.es/infesp/DocumentosDeConsenso/donantetoracico.pdf>.
140. Del Río F, Escudero D, De La Calle B, Vidal FG, Paredes MV, Núñez JR. Evaluación y mantenimiento del donante pulmonar [Evaluation and maintenance of the lung donor]. *Med Intensiva*. 2009 Jan-Feb;33(1):40-9. Spanish. doi: 10.1016/s0210-5691(09)70304-3. PMID: 19232208.
141. Kotloff RM, Blosser S, Fulda GJ, Malinoski D, Ahya VN, Angel L, Byrnes MC, DeVita MA, Grissom TE, Halpern SD, Nakagawa TA, Stock PG, Sudan DL, Wood KE, Anillo SJ, Bleck TP, Eidbo EE, Fowler RA, Glazier AK, Gries C, Hasz R, Herr D, Khan A, Landsberg D, Lebovitz DJ, Levine DJ, Mathur M, Naik P, Niemann CU, Nunley DR, O'Connor KJ, Pelletier SJ, Rahman O, Ranjan D, Salim A, Sawyer RG, Shafer T, Sonneti D, Spiro P, Valapour M, Vikraman-Sushama D, Whelan TP; Society of Critical Care Medicine/American College of Chest Physicians/Association of Organ Procurement Organizations Donor Management Task Force. Management of the Potential Organ Donor in the ICU: Society of Critical Care Medicine/American College of Chest Physicians/Association of Organ Procurement Organizations Consensus Statement. *Crit Care Med*. 2015 Jun;43(6):1291-325. doi: 10.1097/CCM.0000000000000958. PMID: 25978154.
142. Miñambres E, Rodrigo E, Ballesteros MA, Llorca J, Ruiz JC, Fernandez-Fresnedo G, Vallejo A, González-Cotorruelo J, Arias M. Impact of restrictive fluid balance focused to increase lung procurement on renal function after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Jul;25(7):2352-6. doi: 10.1093/ndt/gfq054. Epub 2010 Feb 14. PMID: 20154365.
143. Miñambres E, Pérez-Villares JM, Chico-Fernández M, Zabalegui A, Dueñas-Jurado JM, Misis M, Mosteiro F, Rodríguez-Caravaca G, Coll E. Lung donor treatment protocol in brain dead-donors: A multicenter study. *J Heart Lung Transplant*. 2015 Jun;34(6):773-80. doi: 10.1016/j.healun.2014.09.024. Epub 2014 Sep 28. PMID: 25447580.
144. Protocolo de manejo del Donante Torácico: Estrategias para mejorar el aprovechamiento de Órganos. Organización Nacional de Trasplante (ONT). <http://www.ont.es/infesp/DocumentosDeConsenso/donantetoracico.pdf>.
145. Lichtenstein DA. Lung ultrasound in the critically ill. *Ann Intensive Care*. 2014 Jan 9;4(1):1. doi: 10.1186/2110-5820-4-1. PMID: 24401163; PMCID: PMC3895677.
146. Lichtenstein DA. BLUE-protocol and FALLS-protocol: two applications of lung ultrasound in the critically ill. *Chest*. 2015 Jun;147(6):1659-1670. doi: 10.1378/chest.14-1313. PMID: 26033127.

147. Mascia L, Pasero D, Slutsky AS, Arguis MJ, Berardino M, Grasso S, Munari M, Boifava S, Cornara G, Della Corte F, Vivaldi N, Malacarne P, Del Gaudio P, Livigni S, Zavala E, Filippini C, Martin EL, Donadio PP, Mastromauro I, Ranieri VM. Effect of a lung protective strategy for organ donors on eligibility and availability of lungs for transplantation: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010 Dec 15;304(23):2620-7. doi: 10.1001/jama.2010.1796. PMID: 21156950.
148. Gattinoni L, Tonetti T, Cressoni M, Cadringer P, Herrmann P, Moerer O, Protti A, Gotti M, Chiurazzi C, Carlesso E, Chiumello D, Quintel M. Ventilator-related causes of lung injury: the mechanical power. *Intensive Care Med*. 2016 Oct;42(10):1567-1575. doi: 10.1007/s00134-016-4505-2. Epub 2016 Sep 12. PMID: 27620287.
149. Busl KM, Lewis A, Varelas PN. Apnea Testing for the Determination of Brain Death: A Systematic Scoping Review. *Neurocrit Care*. 2021 Apr;34(2):608-620. doi: 10.1007/s12028-020-01015-0. PMID: 32524528; PMCID: PMC7286635.
150. Scott JB, Gentile MA, Bennett SN, Couture M, MacIntyre NR. Apnea testing during brain death assessment: a review of clinical practice and published literature. *Respir Care*. 2013 Mar;58(3):532-8. doi: 10.4187/respcare.01962. PMID: 22709413.
151. González-Gómez JM, Morales Martínez A, Camacho Alonso JM, Milano Manso G. Test de apnea en muerte encefálica. ¿Es seguro realizarlo con CPAP en respiradores convencionales? [Apnea test in brain death. Is it safe to perform with CPAP using conventional respirators?]. *Med Intensiva*. 2016 Jan-Feb;40(1):60-1. Spanish. doi: 10.1016/j.medin.2015.02.009. Epub 2015 Apr 1. PMID: 25840955.
152. Noiseux N, Nguyen BK, Marsolais P, Dupont J, Simard L, Houde I, Lallier M, Langevin S, Cantin B, Ferraro P. Pulmonary recruitment protocol for organ donors: a new strategy to improve the rate of lung utilization. *Transplant Proc*. 2009 Oct;41(8):3284-9. doi: 10.1016/j.transproceed.2009.08.041. PMID: 19857731.
153. Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa EL, Schoenfeld DA, Stewart TE, Briel M, Talmor D, Mercat A, Richard JC, Carvalho CR, Brower RG. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2015 Feb 19;372(8):747-55. doi: 10.1056/NEJMsa1410639. PMID: 25693014.
154. Paries M, Boccheciampe N, Raux M, Riou B, Langeron O, Nicolas-Robin A. Benefit of a single recruitment maneuver after an apnea test for the diagnosis of brain death. *Crit Care*. 2012 Jul 3;16(4):R116. doi: 10.1186/cc11408. PMID: 22759403; PMCID: PMC3580691.
155. Mendez MA, Fesmire AJ, Johnson SS, Neel DR, Markham LE, Olson JC, Ott M, Sangha H, Vasquez DG, Whitt SP, Wilkins HE 3rd, Moncure M. A 360° Rotational Positioning Pro-

Bibliografia

- tocol of Organ Donors May Increase Lungs Available for Transplantation. *Crit Care Med.* 2019 Aug;47(8):1058-1064. doi: 10.1097/CCM.0000000000003805. PMID: 31135499.
156. Nakajima D, Date H. Ex vivo lung perfusion in lung transplantation. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2021 Apr;69(4):625-630. doi: 10.1007/s11748-021-01609-1. Epub 2021 Mar 8. PMID: 33683575; PMCID: PMC7938286.
157. Cypel M, Yeung JC, Liu M, Anraku M, Chen F, Karolak W, Sato M, Laratta J, Azad S, Madonik M, Chow CW, Chaparro C, Hutcheon M, Singer LG, Slutsky AS, Yasufuku K, de Perrot M, Pierre AF, Waddell TK, Keshavjee S. Normothermic ex vivo lung perfusion in clinical lung transplantation. *N Engl J Med.* 2011 Apr 14;364(15):1431-40. doi: 10.1056/NEJMoa1014597. PMID: 21488765.
158. Nicolas-Robin A, Barouk JD, Amour J, Coriat P, Riou B, Langeron O. Hydrocortisone supplementation enhances hemodynamic stability in brain-dead patients. *Anesthesiology.* 2010 May;112(5):1204-10. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181d4f34d. PMID: 20395825.
159. Pinsard M, Ragot S, Mertes PM, Bleichner JP, Zitouni S, Cook F, Pierrot M, Dube L, Menguy E, Lefèvre LM, Escaravage L, Dequin PF, Vignon P, Pichon N. Interest of low-dose hydrocortisone therapy during brain-dead organ donor resuscitation: the CORTICOME study. *Crit Care.* 2014 Jul 23;18(4):R158. doi: 10.1186/cc13997. PMID: 25056510; PMCID: PMC4220083.
160. Len O, Los-Arcos I, Aguado JM, Blanes M, Bodro M, Carratalà J, Cordero E, Fariñas MC, Fernández-Ruiz M, Fortún J, Gavalda J, López-Medrano F, López-Vélez R, Lumbreras C, Mahillo B, Marcos MÁ, Martín-Dávila P, Montejo JM, Moreno A, Muñoz P, Norman F, Pérez-Sáenz JL, Pumarola T, Sabé N, San-Juan R, Vidal E, Domínguez-Gil B; Transplant Infection Study Group GESITRA of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology SEIMC the National Transplant Organization ONT. Executive summary of the Consensus Statement of the Transplant Infection Study Group (GESITRA) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) and the National Transplant Organization (ONT) on the Selection Criteria of Donors of Solid Organs in relation to Infectious Diseases. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed).* 2020 Oct;38(8):379-389. English, Spanish. doi: 10.1016/j.eimc.2019.10.016. Epub 2019 Dec 24. PMID: 31870646.
161. Pullen LC. Lung Allocation Sequence: The System Evolves. *Am J Transplant.* 2018 May;18(5):1037-1038. doi: 10.1111/ajt.14761. PMID: 29677393.
162. Egan TM, Murray S, Bustami RT, Shearon TH, McCullough KP, Edwards LB, Coke MA, Garrity ER, Sweet SC, Heiney DA, Grover FL. Development of the new lung allocation system in the United States. *Am J Transplant.* 2006;6(5 Pt 2):1212-27. doi: 10.1111/j.1600-6143.2006.01276.x. PMID: 16613597.

163. Eberlein M, Reed RM. Donor to recipient sizing in thoracic organ transplantation. *World J Transplant*. 2016 Mar 24;6(1):155-64. doi: 10.5500/wjt.v6.i1.155. PMID: 27011913; PMCID: PMC4801791.
164. Eberlein M, Garrity ER, Orens JB. Lung allocation in the United States. *Clin Chest Med*. 2011 Jun;32(2):213-22. doi: 10.1016/j.ccm.2011.02.004. PMID: 21511084.
165. Barr ML, Bourge RC, Orens JB, McCurry KR, Ring WS, Hulbert-Shearon TE, Merion RM. Thoracic organ transplantation in the United States, 1994-2003. *Am J Transplant*. 2005 Apr;5(4 Pt 2):934-49. doi: 10.1111/j.1600-6135.2005.00836.x. PMID: 15760419.
166. Kümmel A, Witt C, Schramm R, Wenker M, Buhl R, Gottlieb J. Wartelistenführung und Organvermittlung zur Lungentransplantation 2018 – Aktuelles für den Pneumologen [Waiting List Management and Organ Allocation for Lung Transplantation 2018]. *Pneumologie*. 2019 Jan;73(1):24-33. German. doi: 10.1055/a-0644-1877. Epub 2018 Oct 11. PMID: 30308693.
167. Egan TM, Bennett LE, Garrity ER, Grover FL, Ring WS, Robbins RC, Trulock E, Wood DE. Predictors of death on the UNOS lung transplant waiting list: results of a multivariate analysis. *J Heart Lung Transplant*. 2001 Feb;20(2):242. doi: 10.1016/s1053-2498(00)00547-7. PMID: 11250474.
168. Garrity ER, Moore J, Mulligan MS, Shearon TH, Zucker MJ, Murray S. Heart and lung transplantation in the United States, 1996-2005. *Am J Transplant*. 2007;7(5 Pt 2):1390-403. doi: 10.1111/j.1600-6143.2007.01783.x. PMID: 17428287.
169. Kozower BD, Meyers BF, Smith MA, De Oliveira NC, Cassivi SD, Guthrie TJ, Wang H, Ryan BJ, Shen KR, Daniel TM, Jones DR. The impact of the lung allocation score on short-term transplantation outcomes: a multicenter study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008 Jan;135(1):166-71. doi: 10.1016/j.jtcvs.2007.08.044. Epub 2007 Nov 12. PMID: 18179935.
170. Valapour M, Skeans MA, Smith JM, Edwards LB, Cherikh WS, Callahan ER, Israni AK, Snyder JJ, Kasiske BL. Lung. *Am J Transplant*. 2016 Jan;16 Suppl 2:141-68. doi: 10.1111/ajt.13671. PMID: 26755267.
171. Valapour M, Skeans MA, Smith JM, Edwards LB, Cherikh WS, Uccellini K, Israni AK, Snyder JJ, Kasiske BL. OPTN/SRTR 2015 Annual Data Report: Lung. *Am J Transplant*. 2017 Jan;17 Suppl 1:357-424. doi: 10.1111/ajt.14129. PMID: 28052607.
172. Jawitz OK, Raman V, Becerra D, Klapper J, Hartwig MG. Factors associated with short- versus long-term survival after lung transplant. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2020 Oct 7: S0022-5223(20)32699-4. doi: 10.1016/j.jtcvs.2020.09.097. Epub ahead of print. PMID: 33168166; PMCID: PMC8024421.

Bibliografía

173. Gottlieb J, Greer M, Sommerwerck U, Deuse T, Witt C, Schramm R, Hagl C, Strueber M, Smits JM. Introduction of the lung allocation score in Germany. *Am J Transplant*. 2014 Jun ;14(6):1318-27. doi: 10.1111/ajt.12752. PMID: 24854023.
174. Swisstransplant, Leyes y reglamentos de Berna. 2007. [[consultado el 27 de julio de 2017]]. Disponible en: <http://www.swisstransplant.org>.
175. Dorent R, Lamy FX, Cantrelle C. Le rôle de l'Agence de la biomédecine dans la greffe pulmonaire [The role of the French Agence de la biomédecine in lung transplantation]. *Rev Pneumol Clin*. 2010 Feb;67(1):57-63. French. doi: 10.1016/j.pneumo.2010.12.008. Epub 2011 Feb 1. PMID: 21353973.
176. Rodrigues-Filho EM, Franke CA, Junges JR. Lung transplantation and organ allocation in Brazil: necessity or utility. *Rev Saude Publica*. 2019 Feb 25; 53:23. doi: 10.11606/S1518-8787.2019053000445. PMID: 30810660; PMCID: PMC6390640.
177. Yeo HJ, Kim DH, Kim YS, Jeon D, Cho WH. Performance Changes Following the Revision of Organ Allocation System of Lung Transplant: Analysis of Korean Network for Organ Sharing Data. *J Korean Med Sci*. 2021 Mar 29;36(12): e 79. doi: 10.3346/jkms.2021.36. e 79. PMID: 33783144; PMCID: PMC8007421.
178. «BOE» núm. 266, de 6 de noviembre de 1979, páginas 25742 a 25743 (2 págs.). Referencia BOE-A-1979-26445. <https://www.boe.es/eli/es/l/1979/10/27/30>.
179. Rafael Matesanz. El milagro de los trasplantes. La esfera de los libros SL. ISBN 84-9734-482-0. 2006.
180. ONT. Información especializada. Documentación. Criterios de distribución y circulares. Criterio distribución de pulmón 2021. <http://www.ont.es/infesp/Paginas/CriteriosdeDistribucion.aspx>.
181. Mulgan T. Utilitarismo. Petrópolis: Vozes; 2007. [Google Scholar].
182. Childress JF. The gift of life: ethical issues in organ transplantation. *Bull Am Coll Surg*. 1996 Mar;81(3):8-22. PMID: 10156760.
183. Jonsen AR. Bentham in a box: technology assessment and health care allocation. *Law Med Health Care*. 1986 Sep;14(3-4):172-4. doi: 10.1111/j.1748-720x.1986.tb00974.x. PMID: 3645228.
184. Hadorn DC. Setting health care priorities in Oregon. Cost-effectiveness meets the rule of rescue. *JAMA*. 1991 May 1;265(17):2218-25. PMID: 1901610.

185. McCulloch WS, Pitts W. A logical calculus of the ideas immanent in nervous activity. 1943. *Bull Math Biol.* 1990;52(1-2):99-115; discussion 73-97. PMID: 2185863.
186. Morris RG. D.O. Hebb: The Organization of Behavior, Wiley: New York; 1949. *Brain Res Bull.* 1999 Nov-Dec;50(5-6):437. doi: 10.1016/s0361-9230(99)00182-3. PMID: 10643472.
187. ROSENBLATT F. The perceptron: a probabilistic model for information storage and organization in the brain. *Psychol Rev.* 1958 Nov;65(6):386-408. doi: 10.1037/h0042519. PMID: 13602029.
188. Widrow, B., Hoff, M.E., 1960. Adaptive switching circuits. *Wescon Convention Record, Part IV*, pp. 96–104.
189. Minsky, M., & Papert, S. (1969). *An introduction to computational geometry*. Cambridge tiass., HIT.
190. WERBOS, P.J. 1974. Beyond regresszon: New tool for prediction and analysis in the behavioral sciences. Ph.D. thesis, Harvard Univ.
191. Grossberg S. Decisions, patterns, and oscillations in nonlinear competitive systems with applications to Volterra–Lotka systems. *J Theor Biol.* 1978 Jul 6;73(1):101-30. doi: 10.1016/0022-5193(78)90182-0. PMID: 692143.
192. Hopfield JJ, Tank DW. «Neural» computation of decisions in optimization problems. *Biol Cybern.* 1985;52(3):141-52. doi: 10.1007/BF00339943. PMID: 4027280.
193. Rumelhart, D., Hinton, G. & Williams, R. Learning representations by back-propagating errors. *Nature* 323, 533–536 (1986). <https://doi.org/10.1038/323533a0>.
194. McClelland, J. L., Rumelhart, D. E., & PDP Research Group. (1986). *Parallel distributed processing* (Vol. 2, pp. 20-21). Cambridge, MA: MIT press.
195. Hinton GE, Osindero S, Teh YW. A fast learning algorithm for deep belief nets. *Neural Comput.* 2006 Jul;18(7):1527-54. doi: 10.1162/neco.2006.18.7.1527. PMID: 16764513.
196. LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. *Nature.* 2015 May 28;521(7553):436-44. doi: 10.1038/nature14539. PMID: 26017442.
197. I. Goodfellow, Y. Bengio y A. Courville. “Deep learning”, MIT Press, 2016.
198. Schmidhuber J. Deep learning in neural networks: an overview. *Neural Netw.* 2015 Jan;61:85-117. doi: 10.1016/j.neunet.2014.09.003. Epub 2014 Oct 13. PMID: 25462637.

Bibliografía

199. Shadabi F, Cox RJ, Sharma D, et al. A hybrid decision tree–artificial neural networks ensemble approach for kidney transplantation outcomes prediction. *International Conference on Knowledge-Based and Intelligent Information and Engineering Systems*. 2005, pp.116–122. DOI: 10.1007/11552451_16.
200. Briceño J, Cruz-Ramírez M, Prieto M, Navasa M, Ortiz de Urbina J, Orti R, Gómez-Bravo MÁ, Otero A, Varo E, Tomé S, Clemente G, Bañares R, Bárcena R, Cuervas-Mons V, Solórzano G, Vinaixa C, Rubín A, Colmenero J, Valdivieso A, Ciria R, Hervás-Martínez C, de la Mata M. Use of artificial intelligence as an innovative donor-recipient matching model for liver transplantation: results from a multicenter Spanish study. *J Hepatol*. 2014 Nov;61(5):1020-8. doi: 10.1016/j.jhep.2014.05.039. Epub 2014 Jun 4. PMID: 24905493.
201. Senanayake S, White N, Graves N, Healy H, Baboolal K, Kularatna S. Machine learning in predicting graft failure following kidney transplantation: A systematic review of published predictive models. *Int J Med Inform*. 2019 Oct;130:103957. doi: 10.1016/j.ijmedinf.2019.103957. Epub 2019 Aug 24. PMID: 31472443.
202. Yousef AH. Extracting software static defect models using data mining. *Ain Shams Eng J* 2015; 6:133–144. <https://doi.org/10.1016/j.asej.2014.09.007>.
203. Wadhvani SI, Hsu EK, Shaffer ML, Anand R, Ng VL, Bucuvalas JC. Predicting ideal outcome after pediatric liver transplantation: An exploratory study using machine learning analyses to leverage Studies of Pediatric Liver Transplantation Data. *Pediatr Transplant*. 2019 Nov;23(7):e13554. doi: 10.1111/petr.13554. Epub 2019 Jul 22. PMID: 31328849; PMCID: PMC7980252.
204. Miller R, Tumin D, Cooper J, Hayes D Jr, Tobias JD. Prediction of mortality following pediatric heart transplant using machine learning algorithms. *Pediatr Transplant*. 2019 May;23(3):e13360. doi: 10.1111/petr.13360. Epub 2019 Jan 29. PMID: 30697906.
205. Organ Procurement and Transplantation Network. United Network for Organ Sharing database. 2020. Available at: <https://unos.org>. Accessed 12 February 2020.
206. Shehata M, Shalaby A, Ghazal M, et al. Early Assessment of Renal Transplants Using BOLD-MRI: Promising Results. In 2019 IEEE International Conference on Image Processing (ICIP). 2019. pp. 1395–1399.
207. Oztekin A, Delen D, Kong ZJ. Predicting the graft survival for heart-lung transplantation patients: an integrated data mining methodology. *Int J Med Inform*. 2009 Dec;78(12):e84-96. doi: 10.1016/j.ijmedinf.2009.04.007. Epub 2009 Jun 3. PMID: 19497782.
208. Raji C, Chandra SV. Graft survival prediction in liver transplantation using artificial

- neural network models. *J Comput Sci* 2016; 16:72–78. <http://dx.doi.org/10.1016%2Fj.jocs.2016.05.005>.
209. Topuz K, Zengul FD, Dag A, et al. Predicting graft survival among kidney transplant recipients: a Bayesian decision support model. *Decis Support Syst* 2018; 106:97–109. <http://dx.doi.org/10.1016/j.dss.2017.12.004>.
210. Oztekin A, Al-Ebbini L, Sevkli Z, et al. A decision analytic approach to predicting quality of life for lung transplant recipients: a hybrid genetic algorithms-based methodology. *Eur J Oper Res* 2018; Elsevier, vol. 266(2), 266:639–651. DOI: 10.1016/j.ejor.2017.09.034.
211. Yoo KD, Noh J, Lee H, Kim DK, Lim CS, Kim YH, Lee JP, Kim G, Kim YS. A Machine Learning Approach Using Survival Statistics to Predict Graft Survival in Kidney Transplant Recipients: A Multicenter Cohort Study. *Sci Rep.* 2017 Aug 21;7(1):8904. doi: 10.1038/s41598-017-08008-8. PMID: 28827646; PMCID: PMC5567098.
212. Pérez-Ortiz M, Cruz-Ramírez M, Ayllón-Terán MD, et al. An organ allocation system for liver transplantation based on ordinal regression. *Appl Soft Comput* 2014; 14:88–98. <http://dx.doi.org/10.1016/j.asoc.2013.07.017>.
213. Dorado-Moreno M, Pérez-Ortiz M, Gutiérrez PA, Ciria R, Briceño J, Hervás-Martínez C. Dynamically weighted evolutionary ordinal neural network for solving an imbalanced liver transplantation problem. *Artif Intell Med.* 2017 Mar;77:1-11. doi: 10.1016/j.art-med.2017.02.004. Epub 2017 Feb 20. PMID: 28545607.
214. Delen D, Oztekin A, Kong ZJ. A machine learning-based approach to prognostic analysis of thoracic transplantations. *Artif Intell Med.* 2010 May;49(1):33-42. doi: 10.1016/j.art-med.2010.01.002. Epub 2010 Feb 13. PMID: 20153956.
215. Spann A, Yasodhara A, Kang J, Watt K, Wang B, Goldenberg A, Bhat M. Applying Machine Learning in Liver Disease and Transplantation: A Comprehensive Review. *Hepatology.* 2020 Mar;71(3):1093-1105. doi: 10.1002/hep.31103. Epub 2020 Mar 6. PMID: 31907954.
216. Hosmer DW, Lemeshow S, 1989. *Applied Logistic Regression*. Wiley, New York.
217. Haykin, 1994. *Networks, A comprehensive Foundation*. McMillan.
218. Bishop, M., 1995. *Neural Networks for Pattern Recognition*. Oxford University Press.
219. Durbin R, Rumelhart D, 1989. Products Units: A computationally powerful and biologically plausible extension to backpropagation networks. *Neural Computation*, 1(1), 133-142. doi: 10.1162/neco.1989.1.1.133.

Bibliografía

220. Ismail A, Engelbrecht AP, 2002. Pruning product unit neural networks. Proc. of the International Joint Conference on Neural Networks (IJCNN'2002), Honolulu, USA, pp. 257-262.
221. Angeline PJ, Saunders GM, Pollack JB, 1994. An evolutionary algorithm that constructs recurrent neural networks. IEEE Transaction on Neural Networks, 5(1), 54-65. doi: 10.1109/72.265960.
222. Martínez-Estudillo AC, Martínez-Estudillo FJ, Hervás-Martínez C, García-Pedrajas N, 2006. Evolutionary product unit based neural networks for regression. Neural Networks, 19(4), 477-486. doi: 10.1016/j.neunet.2005.11.001.
223. Joines, J.A., Kay, M.G., King, R.E. and Culbreth, C.T., 2000. A hybrid genetic algorithm for manufacturing cell design. Journal of the Chinese Institute of Industrial Engineers. Volume 17, 2000. Pages 549-564. doi.org/10.1080/10170669.2000.10432875.
224. Michalewicz, Z. and Schoenauer, M., Evolutionary algorithms for constrained parameter optimization problems. 1996, Evolutionary Computation, 4(1): 1-32. <http://dx.doi.org/10.1162/evco.1996.4.1.1>.
225. Martínez-Estudillo FJ, Hervás-Martínez C, Gutiérrez PA, Martínez-Estudillo AC, 2008. Evolutionary product-unit neural networks classifiers. Neurocomputing, 72(1-3), 548-561. doi: 10.1016/j.neucom.2007.11.019.
226. Kirkpatrick S, Gelatt CD Jr, Vecchi MP. Optimization by simulated annealing. Science. 1983 May 13;220(4598):671-80. doi: 10.1126/science.220.4598.671. PMID: 17813860.
227. Gutiérrez PA, Hervás-Martínez C, Martínez-Estudillo FJ, 2010. Logistic regression by means of evolutionary radial basis function neural networks. IEEE Transactions on Neural Networks, 22(2), 246-263. doi: 10.1109/TNN.2010.2093537.
228. Hervás-Martínez C, Martínez-Estudillo FJ, 2007. Logistic regression using covariates obtained by product-unit neural network models. Pattern Recognition, 40(1), 52-64. doi: 10.1016/j.patcog.2006.06.003.
229. Layton AM, Armstrong HF, Kim HP, Meza KS, D'Ovidio F, Arcasoy SM. Cardiopulmonary exercise factors predict survival in patients with advanced interstitial lung disease referred for lung transplantation. Respir Med. 2017;126:59-67. doi: 10.1016/j.rmed.2017.03.022.
230. Liu J, Jackson K, Weinkauff J, et al.. Baseline lung allograft dysfunction is associated with impaired survival after double-lung transplantation. J Heart Lung Transplant. 2018;37(7):895-902. doi: 10.1016/j.healun.2018.02.014.

231. Trachiotis GD, Knight SR, Hann M, et al.. Respiratory responses to CO₂ rebreathing in lung transplant recipients. *Ann Thorac Surg.* 1994;58(6):1709–1717. doi: 10.1016/0003-4975(94)91667-5.
232. Vaquero J.M., Santos F. et al.. BODE Index in patients with lung transplants due to COPD. *Neumosur* 2008; 20 (4): 199–203.
233. Diamond JM, Arcasoy S, Kennedy CC, et al.. Report of the International Society for Heart and Lung Transplantation Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction, part II: Epidemiology, risk factors, and outcomes-A 2016 Consensus Group statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2017;36(10):1104–1113. doi: 10.1016/j.healun.2017.07.020.
234. Diamond JM, Lee JC, Kawut SM, et al.. Clinical risk factors for primary graft dysfunction after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(5):527–534. doi: 10.1164/rccm.201210-1865OC.
235. Gomes de Antonio et al.. Results of clinical lung transplant from uncontrolled non-heart-beating donors. *J Heart Lung Transplant.* 2007. May;26(5):529–34. doi: 10.1016/j.healun.2007.01.028 .
236. Whiting D, Banerji A, Ross D, Levine M, Shpiner R, Lackey S, Ardehali A. Liberalization of donor criteria in lung transplantation. *Am Surg.* 2003 Oct;69(10):909-12. PMID: 14570373.
237. Pierre AF, Sekine Y, Hutcheon MA, Waddell TK, Keshavjee SH. Marginal donor lungs: a re-assessment. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;123(3):421–428. doi: 10.1067/mtc.2002.120345.
238. Weill D, Benden C, Corris PA, et al.. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014—an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2015;34(1):1–15. doi: 10.1016/j.healun.2014.06.014.
239. AworiHayanga JW, Aboagye JK, Shigemura N, et al.. Airway complications after lung transplantation: Contemporary survival and outcomes. *J Heart Lung Transplant.* 2016;35(10):1206–1211. doi: 10.1016/j.healun.2016.04.019.
240. Meyer DM, Bennett LE, Novick RJ, Hosenpud JD. Effect of donor age and ischemic time on intermediate survival and morbidity after lung transplantation. *Chest.* 2000;118(5):1255–1262. doi: 10.1378/chest.118.5.1255.
241. Mulvihill MS, Gulack BC, Ganapathi AM, et al.. The association of donor age and survival

Bibliografia

- is independent of ischemic time following deceased donor lung transplantation. *Clin Transplant*. 2017;31(7):10.1111/ctr.12993. doi: 10.1111/ctr.12993.
242. Suryapalam M, Kashem M, Zhao H, Shigemura N, Toyoda Y, Keshavamurthy S. An Anthropometric Study of Lung Donors. *Prog Transplant*. 2021 Sep;31(3):211-218. doi: 10.1177/15269248211024611. Epub 2021 Jul 22. PMID: 34291685.
243. Liu Y, Liu Y, Su L, Jiang SJ. Recipient-related clinical risk factors for primary graft dysfunction after lung transplantation: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(3):e92773. Published 2014 Mar 21. doi: 10.1371/journal.pone.0092773.
244. Faccioli E, Terzi S, Pangoni A, Lomangino I, Rossi S, Lloret A, Cannone G, Marino C, Catelli C, Dell'Amore A. Extracorporeal membrane oxygenation in lung transplantation: Indications, techniques and results. *World J Transplant*. 2021 Jul 18;11(7):290-302. doi: 10.5500/wjt.v11.i7.290. PMID: 34316453; PMCID: PMC8290996.
245. Fisher AJ, Donnelly SC, Hirani N, et al.. Enhanced pulmonary inflammation in organ donors following fatal non-traumatic brain injury. *Lancet (London, England)*. 1999. Apr;353(9162):1412-1413. doi: 10.1016/S0140-6736(99)00494-8.
246. Crawford TC, Lui C, Magruder JT, et al.. Traumatically Brain-Injured Donors and the Impact on Lung Transplantation Survival. *Ann Thorac Surg*. 2018;106(3):842-847. doi: 10.1016/j.athoracsur.2018.03.075.
247. Lund LH, Khush KK, Cherikh WS, et al.. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fourth Adult Heart Transplantation Report-2017; Focus Theme: Allograft ischemic time. *J Heart Lung Transplant*. 2017;36(10):1037-1046. doi: 10.1016/j.healun.2017.07.019.
248. Alvarez A, Moreno P, Illana J, et al.. Influence of donor-recipient gender mismatch on graft function and survival following lung transplantation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2013;16(4):426-435. doi: 10.1093/icvts/ivs570.
249. Billittier AJ 4th. Who goes first? *J Public Health Manag Pract*. 2005 Jul-Aug;11(4):267-8. doi: 10.1097/00124784-200507000-00001. PMID: 15958922.
250. Parfit D. Equality and Priority. *Ratio An international journal of analytic philosophy*. vol 10, N° 3. Dec. 1997. 202-221. doi.org/10.1111/1467-9329.00041.
251. NIEN-HÊ HSIEH , ALAN STRUDLER , DAVID WASSERMAN. The numbers problem. *Philos Publ Aff*. 2006; 34 : 352-372. doi.org/10.1111/j.1088-4963.2006.00074.x.

252. Hinton GE. How neural networks learn from experience. *Sci Am.* 1992 Sep;267(3):144-51. doi: 10.1038/scientificamerican0992-144. PMID: 1502516.
253. Terrin N, Schmid CH, Griffith JL, D'Agostino RB, Selker HP. External validity of predictive models: a comparison of logistic regression, classification trees, and neural networks. *J Clin Epidemiol.* 2003 Aug;56(8):721-9. doi: 10.1016/s0895-4356(03)00120-3. PMID: 12954463.
254. Stewart DE, Wood DW, Alcorn JB, Lease ED, Hayes M, Hauber B, Goff RE. A revealed preference analysis to develop composite scores approximating lung allocation policy in the U.S. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2021 Jan 6;21(1):8. doi: 10.1186/s12911-020-01377-7. PMID: 33407427; PMCID: PMC7789710.
255. Osho AA, Bishawi MM, Heng EE, Orubu E, Amardey-Wellington A, Villavicencio MA, Funamoto M. Failure to rescue in the era of the lung allocation score: The impact of center volume. *Am J Surg.* 2020 Sep;220(3):793-799. doi: 10.1016/j.amjsurg.2020.01.020. Epub 2020 Jan 18. PMID: 31982094.
256. Tanaka S, Luis Campo-Cañaveral de la Cruz J, Crowley Carrasco S, Romero Román A, Hoyos Mejía L, Manuel NaranjoGómez J, Córdoba Peláez M, Sánchez Calle Á, Gil Barturen M, Pérez Redondo M, García Fadul C, Varela de Ugarte A, Gómez-de-Antonio D. Effect on the donor lungs of using abdominal normothermic regional perfusion in controlled donation after circulatory death. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2020 Nov 23:398. doi: 10.1093/ejcts/ezaa398. Epub ahead of print. PMID: 33225359.
257. Di Nardo M, Del Sorbo L, Sage A, Ma J, Liu M, Yeung JC, Valero J, Ghany R, Cypel M, Keshavjee S. Predicting donor lung acceptance for transplant during ex vivo lung perfusion: The EX vivo lung Perfusion pREdiction (EXPIRE). *Am J Transplant.* 2021 Apr 19. doi: 10.1111/ajt.16616. Epub ahead of print. PMID: 33872459.

Criterios de calidad del trabajo

CERTIFICADO DE COMUNICACIÓN

Por la presente certificamos que:

**Eduardo Miñambres, Jose Miguel Pérez-Villares,
Mercedes Catalán, Arturo Zabalegui, Jose María Dueñas,
Jose Antonio Moreno, Antón Fernández, Elisabeth Coll**

han presentado la Comunicación Oral (O138) titulada:

**"Efecto de un protocolo de tratamiento del donante multiorgánico
en el incremento de la donación pulmonar y en el pronóstico de
los pacientes trasplantados. Estudio Multicentrico Nacional"**

en el **III CONGRESO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE
TRASPLANTE**, celebrado en Valencia del 8 al 10 de Junio de
2014.

Valencia, 10 de Junio de 2014



Dr. Manuel Arias
Presidente de la SET



Dr. José Mir Pallardó
Presidente del Comité Organizador Local



La Junta Directiva y el Comité Científico de la Sociedad Española de Trasplante han decidido otorgar el Premio a la Mejor Comunicación ORAL, presentada en el
III Congreso de la Sociedad Española de Trasplante, al trabajo titulado:

Efecto de un protocolo de tratamiento del donante multiorgánico en el incremento de la donación pulmonar y en el pronóstico de los pacientes trasplantados. Estudio Multicentrico Nacional

Presentado por los autores:

**Eduardo Miñambres¹, Jose Miguel Pérez-Villares², Mercedes Catalán³, Arturo Zabalegui⁴,
Jose María Dueñas⁵, Jose Antonio Moreno⁶, Antón Fernández⁷, Elisabeth Coll⁸**

¹Hospital Universitario Marques de Valdecilla, Santander ²Hospital Virgen de las Nieves, Granada ³Hospital Doce de Octubre, Madrid
⁴Hospital General de Burgos ⁵Hospital Reina Sofía, Córdoba ⁶Hospital Germans Trias i Pujol, Barcelona ⁷Complejo Hospitalario Universitario A Coruña
⁸Organización Nacional de Trasplantes (ONT), Madrid

Dr. Manuel Arias
Presidente de la SET

Valencia, a 10 de Junio de 2014

Dr. José Mir Pallardó
Presidente del Comité Organizador

A Coruña. Palexco 7, 8 y 9 de octubre de 2015
www.reunioncoordinadorestrasplantes.com



XXX REUNIÓN NACIONAL DE COORDINADORES DE TRASPLANTES

La comunicación:

O30_IMPACTO EN LA DONACIÓN TRAS LA APLICACIÓN DE UN PROTOCOLO DE MANEJO DEL POTENCIAL DONANTE PULMONAR

Dueñas-Jurado, J.M. (Hospital Universitario Reina Sofía); Robles-Arista, J.C. (Hospital Universitario Reina Sofía); Casado-Adam, A. (Hospital Universitario Reina Sofía); Ortega-Lopera, B. (Hospital Universitario Reina Sofía); Santos-Luna, F. (Hospital Universitario Reina Sofía); Salvatierra-Velázquez, A. (Hospital Universitario Reina Sofía); Guerrero-Pabon, R. (Hospital Universitario Reina Sofía)

Ha sido presentada durante la
XXX REUNIÓN NACIONAL DE COORDINADORES DE TRASPLANTES
celebrado en A Coruña los días 7,8 y 9 de octubre de 2015

Para que así conste, se expide la presente acreditación en A Coruña, 10 de octubre de 2015.

Jacinto Sánchez Ibáñez
Presidente del Comité Organizador

CERTIFICADO DE COMUNICACIÓN

Por la presente certificamos que:



Eduardo Miñambres García, Jose Miguel Perez-Villares, Mario Chico, Jose Maria Dueñas, Arturo Zabalegui, Maite Misis, Maite Misis, Antón Fernández, Borja Suberviola, Elisabeth Coll,

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE TRASPLANTE

Han presentado la Comunicación Oral titulada:

**UN TRATAMIENTO INTENSIVO FOCALIZADO EN LA DONACION
PULMONAR NO AFECTA AL RESTO DE ORGANOS DONADOS.
ESTUDIO MULTICENTRICO NACIONAL**

en el **IV CONGRESO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE
TRASPLANTE**, celebrado en Santander del 6 al 8 de mayo de
2016.

Santander , 8 de mayo de 2016.



Dr. Valentín Cuervas-Mons

Presidente de la Sociedad Española de Trasplante



Dr. Manuel Arias Rodríguez

Presidente del Comité Organizador Local para la SET 2016



**DUEÑAS-JURADO JM, GUTIÉRREZ-PEÑA PA, SANTOS-LUNA F,
SALVATIERRA-VELÁZQUEZ A, HERVÁS-MARTÍNEZ C, ORTEGA-LOPERA B,
JURADO-MORATA A, ROBLES-ARISTA JC**

Han presentado la Comunicación Oral

**“NUEVOS MODELOS DE ASIGNACIÓN DONANTE-RECEPTOR EN EL
TRASPLANTE PULMONAR”**

XXXI Reunión Nacional de Coordinadores de Trasplantes

Toledo, del 5 al 7 de Octubre de 2016

Para que así conste, se expide el presente Certificado
en Toledo, a 7 de Octubre de 2016

**MARÍA JOSÉ SÁNCHEZ CARRETERO
PRESIDENTA DEL COMITÉ ORGANIZADOR**

This is to certify that
José María Dueñas-Jurado

has attended the

2016 European Organ Donation Congress
Working together for patients

Barcelona, Spain
October 28-29, 2016

And gave the Mini Oral Presentation for the abstract:

**NEW MODELS OF DONOR-RECIPIENT MATCHING IN LUNG
TRANSPLANTATION**

Dr. Julien Charpentier

EDTCO Chair

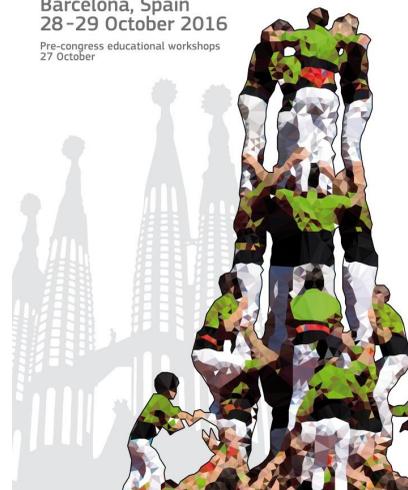



The Meeting was granted 18 European CME credits (ECMEC) by the European Accreditation Council for Continuing Medical Education (EACCME). The EACCME is an institution of the European Union of Medical Specialists (UEMS), www.uems.net. The meeting is designated for a maximum of 17 hours of European external CME credits. Each medical specialist should claim only those hours of credit that he/she actually spent in the educational activity. EACCME credits are recognized by the American Medical Association towards the Physician's Recognition Award (PRA). To convert EACCME credit to AMA PRA category 1 credit, contact the AMA.

**EUROPEAN
ORGAN DONATION
CONGRESS
2016** 26th EDTCO

**Working together
for patients**

Barcelona, Spain
28-29 October 2016
Pre-congress educational workshops
27 October





Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

Otorgan el presente
CERTIFICADO

A: Dr. José María Dueñas Jurado

Como conferencista en el Ier Congreso Dominico-Andaluz de Donación y Trasplante
III Congreso Internacional de la Sociedad de Donación y Trasplante (SODODYT)

"Nuevos horizontes en la donación de órganos; Donación en Asistolia. Donante Vivo y Donantes con
Criterios Expandidos"

Celebrado en el Hotel Sheraton del 16 al 18 de mayo de 2018

Santo Domingo, República Dominicana.

Dr. Fernando Morales Billini
Director del INCORT

Dr. Ignacio Bengoa
Presidente SODODYT

Dr. José Manuel Aranda
Asesor del Servicio Andaluz de Salud

XXXIII Congreso Nacional de Coordinadores de Trasplantes



CERTIFICADO DE ASISTENCIA

D./D^a. José María Dueñas Jurado

Ha participado como **MODERADOR/A**, en el XXXIII CONGRESO NACIONAL DE COORDINADORES DE TRASPLANTES, celebrado en Sevilla los días 14, 15 y 16 de noviembre de 2018, en mesa titulada "**Mesa Redonda: Impacto y evidencia sistemas de preservación EXVIVO**".



Actividad Acreditada con código X180227_00 por la Dirección General de Investigación y Gestión del Conocimiento de la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía con **1,1 créditos**.

(Los créditos de esta actividad formativa no son aplicables a los profesionales que participen en la misma y que estén formándose como especialistas en Ciencias de la Salud)

Y para que conste y surta efecto donde proceda, se expide el presente certificado en Sevilla, a dieciséis de noviembre de dos mil dieciocho.

Juan José Egea Guerrero
Coordinador Autonómico de Trasplantes de Andalucía



Lung donor treatment protocol in brain dead-donors: A multicenter study



Eduardo Miñambres, MD, PhD,^a Jose Miguel Pérez-Villares, MD, PhD,^b Mario Chico-Fernández, MD, PhD,^c Arturo Zabalegui, MD, PhD,^d Jose María Dueñas-Jurado, MD,^e Maite Misis, MD, PhD,^f Fernando Mosteiro, MD,^g Gil Rodriguez-Caravaca, MD, PhD,^h and Elisabeth Coll, MDⁱ

From the ^aService of Intensive Care, University Hospital Marqués de Valdecilla-IDIVAL, Santander; ^bService of Intensive Care, University Hospital Virgen de las Nieves, Granada; ^cService of Intensive Care, University Hospital Doce de Octubre, Madrid; ^dService of Intensive Care, University Hospital de Burgos, Burgos; ^eService of Intensive Care, University Hospital Reina Sofía, Cordoba; ^fService of Intensive Care, University Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona; ^gService of Intensive Care, Complejo Hospitalario Universitario A, Coruña, Coruña; ^hDepartamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad Rey Juan Carlos, Madrid; and the ⁱOrganización Nacional de Trasplantes, Madrid, Spain.

KEYWORDS:

brain-dead donor;
lung donor;
protocol;
multicenter study;
donor treatment;
outcome;
primary graft
dysfunction

BACKGROUND: The shortage of lung donors for transplantation is the main limitation among patients awaiting this type of surgery. We previously demonstrated that an intensive lung donor-treatment protocol succeeded in increasing the lung procurement rate. We aimed to validate our protocol for centers with or without lung transplant programs.

METHODS: A quasi-experimental study was performed to compare lung donor rate before (historical group, 2010 to 2012) and after (prospective group, 2013) the application of a lung management protocol for donors after brain death (DBDs) in six Spanish hospitals. Lung donor selection criteria remained unchanged in both periods. Outcome measures for lung recipients were early survival and primary graft dysfunction (PGD) rates.

RESULTS: A total of 618 DBDs were included: 453 in the control period and 165 in the protocol period. Donor baseline characteristics were similar in both periods. Lung donation rate in the prospective group was 27.3%, more than twice that of the historical group (13%; $p < 0.001$). The number of lungs retrieved, grafts transplanted, and transplants performed more than doubled over the study period. No differences in early recipients' survival between groups were observed (87.6% vs 84.5%; $p = 0.733$) nor in the rate of PGD.

CONCLUSION: Implementing our intensive lung donor-treatment protocol increases lung procurement rates. This allows more lung transplants to be performed without detriment to either early survival or PGD rate.

J Heart Lung Transplant 2015;34:773–780

© 2015 International Society for Heart and Lung Transplantation. All rights reserved.

Reprint requests: Eduardo Miñambres, MD, PhD, Service of Intensive Care Medicine, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Avenida Marqués de Valdecilla s/n, E-39008 Santander, Spain. Telephone: +34-942-203304. Fax: +34-942-203543.

E-mail address: eminambres@yahoo.es

The shortage of grafts is a limitation for transplantation, making care of potential organ donors a critical issue. The lack of organ donors is most serious for patients awaiting lung transplantation, because lungs are harvested from only 10% to 20% of organ donors.^{1,2}

Cite this article as: Miñambres E, Pérez-Villares JM, Terceros-Almanza L, Dueñas-Jurado JM, Zabalegui A, Misis M *et al.* An intensive lung donor treatment protocol does not have negative influence on other grafts: a multicentre study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016; doi:10.1093/ejcts/ezv454.

An intensive lung donor treatment protocol does not have negative influence on other grafts: a multicentre study

Eduardo Miñambres^{a,*}, Jose Miguel Pérez-Villares^b, Luis Terceros-Almanza^c, Jose María Dueñas-Jurado^d, Arturo Zabalegui^e, Maite Misis^f, Maria Teresa Bouza^g, María Angeles Ballesteros^a and Elisabeth Coll^h

^a Service of Intensive Care, University Hospital Marqués de Valdecilla-IDIVAL, Santander, Spain

^b Service of Intensive Care, University Hospital Virgen de las Nieves, Granada, Spain

^c Service of Intensive Care, University Hospital Doce de Octubre, Madrid, Spain

^d Service of Intensive Care, University Hospital Reina Sofía, Cordoba, Spain

^e Service of Intensive Care, University Hospital General de Burgos, Burgos, Spain

^f Service of Intensive Care, University Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain

^g Transplant Coordination Unit, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña, Spain

^h Organización Nacional de Trasplantes (ONT), Madrid, Spain

* Corresponding author. Service of Intensive Care Medicine/Transplant Coordination Unit, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Avenida Marqués de Valdecilla s/n, 39008 Santander, Spain. Tel: +34-942-203304; fax: +34-942-203543; e-mail: eminambres@yahoo.es (E. Miñambres).

Received 27 August 2015; received in revised form 27 October 2015; accepted 25 November 2015

Abstract

OBJECTIVES: Competing requirements for organ perfusion may call for antagonistic strategies such as fluid replacement or high positive end-expiratory pressure. We recently proposed an intensive lung donor treatment protocol that nearly tripled lung procurement rates and validated it in a multicentre study. The next step was to evaluate the impact of our proposal on the other organ grafts recovered from lung donors and on the recipients' outcome after transplantation of those grafts.

METHODS: A quasi-experimental study was conducted in six Spanish hospitals during 2013 (2010–12 was historical control). Organ donor management was led by a trained and experienced intensive care staff.

RESULTS: A total of 618 actual donors after brain death (DBDs) were included, 453 DBDs in the control period (annual average 151) and 165 in the protocol period. No baseline differences were found between the periods. Heart, liver, kidney and pancreas retrieval rates were similar in both periods, and heart, liver, kidney and pancreas recipients' survival at 3 months showed no differences between both periods.

CONCLUSIONS: Our lung donor treatment protocol is safe for other grafts obtained from donors undergoing these procedures with the aim of increasing lungs available for transplantation. It has no negative impact on the recovery rates of other grafts or on early survival of heart, liver, pancreas or kidney recipients.

Keywords: Brain-dead donor • Lung donor • Protocol • Multicentre study

INTRODUCTION

Lung transplantation is often the only available treatment option for patients with end-stage lung disease. However, its viability as a therapeutic option is restricted by the limited supply of suitable lung donors, so the care of potential organ donors is a critical issue. Lungs can be recovered from only 10 to 20% of organ donors, hence the scarcity of available organs most seriously affects patients awaiting lung transplantation [1].

The best approach for increasing the thoracic donor pool is to improve the management of multiorgan donors after brain death (DBD), and these subjects should receive the best overall care with attentive bedside management.

Some principles of donor management are generally applicable, whereas others are targeted to a specific organ. Competing

requirements for organ perfusion may call for antagonistic strategies such as fluid replacement or high positive end-expiratory pressure (PEEP) [2]. A restrictive fluid balance is associated with higher rates of lung procurement, whereas aggressive volume repletion facilitates the maintenance of kidney function. Moreover, consistently high PEEP (>10 cmH₂O) or alveolar recruitment manoeuvres with PEEP over 16–20 cmH₂O may limit the formation of lung oedema and prevent atelectasis, but might produce a haemodynamic instability in unmonitored organ donors [3].

We recently proposed an intensive lung donor treatment protocol based on synergic parameters, such as protective ventilation, ventilator recruitment manoeuvres, high PEEP, fluid restriction (including the use of diuretics) with reduced target extravascular lung water (EVLW) values, the use of invasive cardiac output measurement to guide fluid and catecholamine supplementation and,

RESEARCH ARTICLE

New models for donor-recipient matching in lung transplantations

J. M. Dueñas-Jurado¹✉, P. A. Gutiérrez², A. Casado-Adam^{3*}, F. Santos-Luna⁴✉, A. Salvatierra-Velázquez^{5‡}, S. Cárcel^{1,6‡}, C. J. C. Robles-Arista^{1‡}, C. Hervás-Martínez^{2‡}

1 Intensive Care Unit, Reina Sofia University Hospital, Cordoba, Spain, **2** Department of Computer Science and Numerical Analysis, Universidad de Córdoba, Córdoba, Spain, **3** General and Digestive Surgery Unit, Reina Sofia University Hospital, Cordoba, Spain, **4** Pneumology and Lung Transplant Service, Reina Sofia University Hospital, Cordoba, Spain, **5** Thoracic Surgery and Lung Transplantation Service, Reina Sofia University Hospital, Cordoba, Spain, **6** Maimonides Institute for Research in Biomedicine of Cordoba (IMIBIC), Cordoba, Spain

✉ These authors contributed equally to this work.

✉ Current address: Department of Surgery, Universidad de Córdoba, Córdoba, Spain

‡ SC, CJCRA and CHM also contributed equally to this work.

* angeti@hotmail.com



OPEN ACCESS

Citation: Dueñas-Jurado JM, Gutiérrez PA, Casado-Adam A, Santos-Luna F, Salvatierra-Velázquez A, Cárcel S, et al. (2021) New models for donor-recipient matching in lung transplantations. PLoS ONE 16(6): e0252148. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0252148>

Editor: Robert Jeenchen Chen, Ohio State University Wexner Medical Center Department of Surgery, UNITED STATES

Received: September 18, 2020

Accepted: May 11, 2021

Published: June 4, 2021

Peer Review History: PLOS recognizes the benefits of transparency in the peer review process; therefore, we enable the publication of all of the content of peer review and author responses alongside final, published articles. The editorial history of this article is available here: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0252148>

Copyright: © 2021 Dueñas-Jurado et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the paper and its [Supporting Information](#) files.

Abstract

Objective

One of the main problems of lung transplantation is the shortage of organs as well as reduced survival rates. In the absence of an international standardized model for lung donor-recipient allocation, we set out to develop such a model based on the characteristics of past experiences with lung donors and recipients with the aim of improving the outcomes of the entire transplantation process.

Methods

This was a retrospective analysis of 404 lung transplants carried out at the Reina Sofía University Hospital (Córdoba, Spain) over 23 years. We analyzed various clinical variables obtained via our experience of clinical practice in the donation and transplantation process. These were used to create various classification models, including classical statistical methods and also incorporating newer machine-learning approaches.

Results

The proposed model represents a powerful tool for donor-recipient matching, which in this current work, exceeded the capacity of classical statistical methods. The variables that predicted an increase in the probability of survival were: higher pre-transplant and post-transplant functional vital capacity (FVC), lower pre-transplant carbon dioxide (PCO₂) pressure, lower donor mechanical ventilation, and shorter ischemia time. The variables that negatively influenced transplant survival were low forced expiratory volume in the first second (FEV₁) pre-transplant, lower arterial oxygen pressure (PaO₂)/fraction of inspired oxygen (FiO₂) ratio, bilobar transplant, elderly recipient and donor, donor-recipient graft disproportion requiring a surgical reduction (Tailor), type of combined transplant, need for

Dr. Alberto Sandiumenge Camps, en calidad de investigador principal del proyecto DAC-ME-CITOS.

CERTIFICO:

Que el Dr. José María Dueñas Jurado con DNI 30825733Y, Medico Intensivista en el Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba, es colaborador del siguiente proyecto interno:

Proyecto **MM/XIV/RECERCA/2017/SANDIUMENGE**, financiado por **Fundación Investigación Médica Mutua Madrileña**, con el título **'ESTUDIO MULTICÉNTRICO DE MARCADORES DE INFLAMACIÓN (CITOQUINAS) EN DONACIÓN Y TRASPLANTE PULMONAR. COMPARACION DE DONACION EN ASISTOLIA CONTROLADA (DAC) Y MUERTE ENCEFALICA (ME). ESTUDIO DAC-ME-CITOS'**.

Desde 2017 hasta el 2020. Convocatoria año 2017.

Importe concedido: **50.000,00 euros**.

Y para que conste y tenga los efectos que correspondan, firmo este certificado a petición de quien lo solicita para su carrera profesional

Dr. Alberto Sandiumenge Camps,
Barcelona, 22 de julio de 2020





***DON JOSÉ MIGUEL PÉREZ VILLARES, COORDINADOR AUTONÓMICO
DE TRASPLANTES DE ANDALUCÍA***

CERTIFICA: *Que D. José María Dueñas Jurado, Facultativo Especialista del Área de Medicina Intensiva, con DNI 30825733Y, forma parte de la Comisión de Trasplante Pulmonar de Andalucía, desde el 3 de marzo de 2009 hasta la fecha.*

Código:	6hWMS892PFIRMAHrt0RGRuMo/Jjou	Fecha	01/07/2019
Firmado Por	JOSE MIGUEL PEREZ VILLARES		
Url De Verificación	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	Página	1/1





Junta de Andalucía

Consejería de Salud y Familias

SERVICIO ANDALUZ DE SALUD

**DON JOSÉ MIGUEL PÉREZ VILLARES, COORDINADOR AUTONÓMICO DE TRASPLANTES
EL SEVICIO ANDALUZ DE SALUD**

CERTIFICA:

Que Don José María Dueñas Jurado, con DNI 30825733Y, colabora como Asesor Técnico con la Coordinación Autonómica de Trasplante de Andalucía en el Programa de Trasplante Pulmonar, trabajando actualmente en la línea de asignación donante-receptor pulmonar, así como en el desarrollo de nuevos modelos.

EL COORDINADOR AUTONÓMICO DE TRASPANTES DE ANDALUJÍA

Código:	6hWMS845PFIRMAyHCv0o9pecm1yDc/	Fecha	22/09/2021	
Firmado Por	JOSE MIGUEL PEREZ VILLARES			
Uri De Verificación	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	Página	1/1	

