



**Impacto de la hipertensión pulmonar secundaria en los desenlaces de los pacientes  
sometidos a trasplante pulmonar a gran altitud**

Autor

**Pedro Felipe Burgos Quevedo**

Directores

**Fabio Andrés Varón Vega**

**Danna Lesley Cruz Reyes**

**Trabajo presentado como requisito para optar por el título de Especialista en Medicina  
Interna**

**Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud**

**Medicina Interna**

**Universidad del Rosario**

**Bogotá - Colombia**

**2024**

## CONTENIDO

1	<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	1
2	<b>MÉTODOS</b> .....	3
2.1	Selección de los pacientes.....	3
2.2	Variables y recolección de datos.....	3
2.3	Consideraciones éticas .....	4
2.4	Análisis estadístico.....	4
3	<b>RESULTADOS</b> .....	6
3.1	Análisis socio demográfico.....	6
3.2	Características del trasplante y complicaciones.....	7
3.3	Pruebas de Función pulmonar, C6M y calidad de vida .....	8
3.4	Análisis de sobrevida .....	9
4	<b>DISCUSIÓN</b> .....	11
4.1	Función pulmonar .....	11
4.2	Calidad de vida .....	12
4.3	Sobrevida .....	13
5	<b>LIMITACIONES</b> .....	14
6	<b>CONCLUSIONES</b> .....	14
7	<b>REFERENCIAS</b> .....	15

“A mi mamá, Irma, cuyo amor y apoyo incondicional me han guiado en cada paso de este camino. A Sofía, mi gran amor, por su paciencia, comprensión y creer en mí incluso cuando yo dudaba. A Paula, mi hermana, por su constante ánimo. A todos quienes en el futuro se puedan beneficiar de este trabajo”

**Título:** Impacto de la hipertensión pulmonar secundaria en los desenlaces de los pacientes sometidos a trasplante pulmonar a gran altitud.

## **RESUMEN**

**Introducción:** La presencia de hipertensión pulmonar secundaria afecta la sobrevida de los pacientes sometidos a trasplante pulmonar, sin embargo, hay pocos estudios que se refieran a población con fibrosis pulmonar en una altitud mayor a 1500 mts sobre el nivel del mar.

**Objetivo:** Describir el impacto en la mortalidad, en la calidad de vida y las pruebas de función pulmonar de los pacientes con fibrosis pulmonar con hipertensión pulmonar secundaria sometidos a trasplante pulmonar entre los años 2014 y 2023 en la Fundación Cardioinfantil.

**Métodos y materiales:** Realizamos un estudio retrospectivo analítico entre 2014 y 2023. La supervivencia se calculó utilizando el método de Kaplan-Meier al primer y sexto, al primer y quinto año de seguimiento posterior al trasplante.

**Resultados:** Analizamos los datos de 39 pacientes, de los cuales el 82% (32/39) presentaba hipertensión pulmonar (HP), con una mediana de edad de 55 años (RIC: 48-60), en el grupo con HP, el porcentaje de hombres fue del 50% (16/32). La sobrevida en pacientes con HP al año fue del 81,3% y en pacientes sin HP fue del 100%. La sobrevida en pacientes con HP a los 5 años fue de 59,4% y en pacientes sin HP fue del 71,4%. En el grupo con HP se observó un aumento progresivo de las mediciones de la CVF antes del trasplante 2,09 litros (RIC: 1,5-2,7), al egreso hospitalario 2,18 litros (RIC: 1,9-2,8), a los 3 meses 2,7 litros (RIC: 2,1-3,3), a los 6 meses 2,98 litros (RIC: 2,5-3,5) y a los 12 meses 2,92 litros (RIC: 2,3-3,4). En la calidad de vida, se muestra una disminución progresiva del SGQR antes del TP (58,06 puntos; RIC: 44,5-68,5), al egreso hospitalario (26,11 puntos; RIC: 11,6-34,3), a los 3 meses (19,66 puntos; RIC: 8,1-33,5), a los 6 meses (14,06 puntos; RIC: 5,5-25,5) y a los 12 meses (16,48 puntos; RIC: 6,5-31,6).

**Conclusión:** Los pacientes con HP mostraron una mayor edad junto con una menor tendencia a la mejoría de las variables clínicas funcionales en comparación con los pacientes sin HP. Las tasas de supervivencia a uno y cinco años no mostraron diferencias entre los grupos estudiados. Los resultados indican mejoras significativas en la función pulmonar y la calidad de vida tras el TP, sin una influencia significativa de la HP en la sobrevida postrasplante.

**Palabras clave:** Trasplante Pulmonar, Hipertensión pulmonar, Fibrosis Pulmonar.

## 1 INTRODUCCIÓN

El trasplante pulmonar (TP) representa una intervención esencial y definitiva para tratar patologías pulmonares graves en fase terminal (1). El proceso de evaluación y selección de pacientes para el trasplante es complejo y debe llevarse a cabo de manera oportuna para minimizar los riesgos perioperatorios (2). El hito histórico del primer trasplante pulmonar, realizado por Hardy y Webb, marcó el inicio de una evolución significativa en este campo. Desde entonces, la supervivencia postrasplante ha experimentado mejoras sustanciales, equiparándose a la observada en otros trasplantes de órganos sólidos (3). Este avance se atribuye principalmente a los avances en inmunosupresión, refinamientos en las técnicas quirúrgicas, el uso de la circulación extracorpórea y la gestión efectiva de las comorbilidades, incluida la hipertensión pulmonar (HP) secundaria (4,5). A pesar de los avances en el tratamiento de la HP, aún persisten complicaciones en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos, lo que resalta la importancia de describir el impacto específico de la HP secundaria en la supervivencia de aquellos que se someten a TP (6).

La HP se presenta como una entidad compleja y heterogénea, definida por una presión arterial media de la arteria pulmonar superior a 20 mmHg en reposo registrado por cateterismo derecho (7). Gadre y colaboradores (8), describieron que los pacientes con HP tienen resultados comparables a corto plazo y a 2 años después de un TP o trasplante de corazón-pulmón. El sexo femenino y la insuficiencia tricuspídea menos grave se asociaron de forma independiente con una mejor supervivencia a largo plazo. El aumento de la presión en la arteria pulmonar se ha asociado con una menor supervivencia después del trasplante (9-11). Las repercusiones hemodinámicas de la hipertensión pulmonar, junto con la hipertrofia ventricular derecha y el llenado insuficiente relativo del ventrículo izquierdo, inducen cambios significativos en el período postoperatorio temprano (7,9). Esta adaptación hemodinámica incrementa considerablemente el riesgo de edema pulmonar y disfunción primaria del injerto (9,10).

Se han realizado diversos estudios acerca de la tolerancia a grandes altitudes en pacientes trasplantado (12,13). Gieszer y colaboradores (14), llevaron a cabo evaluaciones periódicas durante una caminata en alta altitud, describiendo un estado general y cardiopulmonar de pacientes con TP comparables o incluso superiores a los de un individuo sano promedio. Sin embargo, existe una escasez de evidencia que aborde la supervivencia y los desenlaces clínicos

del trasplante en pacientes con HP secundaria en altitudes superiores a 1.500 metros sobre el nivel del mar (15-17). Por consiguiente, nuestro estudio tiene como objetivo describir la calidad de vida, las pruebas de función pulmonar y la supervivencia en pacientes con HP secundaria sometidos a TP en áreas de gran altitud.

## **2 MÉTODOS**

Se llevó a cabo un estudio de cohorte retrospectivo que incluyó a pacientes sometidos a TP con diagnóstico previo de HP, durante el período comprendido entre 2014 y 2023, en la Fundación Cardioinfantil - Fundación Neumológica Colombiana, ubicada en Bogotá, Colombia. El objetivo principal de la investigación fue evaluar la supervivencia a uno y cinco años después del procedimiento. Asimismo, se analizó el impacto de la HP tanto antes como después del trasplante en los resultados clínicos.

### **2.1 Selección de los pacientes**

Fueron incluidos en este estudio pacientes mayores de 18 años, receptores de TP que tuvieran fibrosis pulmonar (FP) como causa del trasplante. Dentro de los criterios de exclusión se tuvo en cuenta aquellos pacientes con diagnósticos no concluyentes o diferentes a FP, pacientes sin hallazgos ecocardiográficos conclusivos de hipertensión pulmonar y pacientes en quienes se descartó FP en el explante.

### **2.2 Variables y recolección de datos**

Las variables consideradas en el estudio abarcaron la edad, el sexo, el índice de masa corporal (IMC) y las características clínicas de los pacientes, incluida la presencia de hipertensión pulmonar, definida como una presión arterial pulmonar media (mPAP) > 20 mmHg, medida mediante cateterismo derecho antes del procedimiento (7). Se recolectaron varias variables relacionadas con el trasplante pulmonar, incluyendo el tipo de trasplante (unipulmonar o bipulmonar), el tiempo de isquemia de los pulmones trasplantados, la duración de la cirugía, el uso de soporte extracorpóreo, la administración de hemoderivados, el empleo de inotrópicos, la duración de la ventilación mecánica y la estancia en la unidad de cuidados intensivos, así como las complicaciones intraoperatorias, inmediatas y tardías. En cuanto a las pruebas funcionales, se recopilaron datos de la capacidad vital forzada (FVC), el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1), la relación entre ambos (FEV1/FVC) y la distancia recorrida en la caminata de 6 minutos (6MWD). Para evaluar la calidad de vida, se utilizó el Cuestionario Respiratorio de San George (SGRQ).

Los datos fueron transcritos al software Research Electronic Data Capture (REDCap) (18). Para reducir el sesgo de escritura, al menos dos miembros del equipo revisaron la información,

y en caso de inconsistencia, un tercer miembro del equipo revisó la información y tomó la decisión final. Los sujetos fueron seleccionados mediante muestreo a conveniencia de la lista de pacientes vistos durante el período de estudio. Se realizó un análisis de imputación de datos faltantes para variables con una pérdida de menos del 10%, aplicando imputación de media ponderada para variables cuantitativas y regresión logística para variables cualitativas, y se realizó una comparación entre los resultados no imputados e imputados, confirmando que no hubo diferencias que modificaran significativamente los datos originales (19). Las variables con una pérdida de datos superior al 10% fueron excluidas del análisis (19).

### **2.3 Consideraciones éticas**

El estudio se realizó dentro de los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos según la Declaración de Helsinki - 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008. Se tuvo en cuenta las regulaciones locales del Ministerio de Salud de Colombia Resolución 8430 de 1993 en lo concerniente al Capítulo I “De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos”. Esta investigación se clasifica en la categoría de bajo riesgo.

Se limitó el acceso de los instrumentos de investigación únicamente a los investigadores según Artículo 8 de la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud. Será responsabilidad de los investigadores el guardar con absoluta reserva la información contenida en las historias clínicas y a cumplir con la normatividad vigente en cuanto al manejo de esta reglamentados en los siguientes: Ley 100 de 1993, Ley 23 de 1981, Decreto 3380 de 1981, Resolución 008430 de 1993 y Decreto 1995 de 1999.

Todos los integrantes del grupo de investigación están prestos a dar información sobre el estudio a entes organizados, aprobados e interesados en conocerlo siempre y cuando sean de índole académica y científica, preservando la exactitud de los resultados y haciendo referencia a datos globales y no a pacientes o instituciones en particular. Se mantuvo absoluta confidencialidad, preservando el buen nombre institucional profesional. El estudio se realizó con un manejo estadístico imparcial y responsable. No existe ningún conflicto de interés por parte de los autores del estudio que deba declararse.

### **2.4 Análisis estadístico**

Las variables cuantitativas fueron resumidas mediante medidas de tendencia central y dispersión, utilizando medias y desviaciones estándar (DE) para distribuciones normales,

medias y rangos intercuartílicos para distribuciones no normales. Se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk para evaluar la normalidad, considerando un valor de  $p < 0.05$  como significativo. Se llevó a cabo un análisis de los desenlaces clínicos (VEF1, CVF, VEF1/CVF, 6MWD y SGRQ) antes del trasplante, al momento del egreso hospitalario, y a los 3, 6 y 12 meses de seguimiento posterior al trasplante, utilizando ANOVA o prueba de Friedman para muestras repetidas. Posteriormente, se realizó un análisis post hoc mediante prueba de Wilcoxon o prueba de Nemenyi (19). Además, se realizó un análisis bivariado para evaluar la asociación entre la presencia o ausencia de hipertensión pulmonar (HP) y las variables clínicas VEF1, CVF, VEF1/CVF, 6MWD y SGRQ. Este análisis se llevó a cabo mediante pruebas de t de Student o U de Mann-Whitney, según la distribución de los datos (19). La supervivencia a 1 año y 5 años se evaluó con el método de Kaplan-Meier, usando la prueba de Log-Rank para evaluar las diferencias estadísticas en las curvas de supervivencia, según las variables independientes (19).

### 3 RESULTADOS

#### 3.1 Análisis socio demográfico

El estudio incluyó a 39 pacientes sometidos a trasplante pulmonar con diagnóstico de FP. De estos, el 82% (32/39) presentaba hipertensión pulmonar (HP), con una mediana de edad de 55 años (RIC: 48-60), en comparación con el 17% (7/39) con mPAP < 20 mmHg, cuya mediana de edad fue de 51 años (RIC: 43-57). En el grupo con HP, el porcentaje de hombres fue del 50% (16/32), mientras que en el grupo control fue del 57,1% (4/7). La FP tipo NINE fue el diagnóstico más frecuente en el grupo de pacientes con HP, representando el 34,4% (11/32), en contraste con el 42,8% (3/7) en el grupo sin HP. Las características de la población se describen en la **tabla 1**.

**Tabla 1.** características generales de la población.

	HP n=32	No HP n= 7
Edad, m(RIC)	55 (48-60)	51 (43-57)
Hombres, n(%)	16 (50)	4 (57)
IMC, m(RIC)	25,5 (23-29,2)	24 (23-27,6)
mPAP, m(RIC)	29,5 (25,5-36)	18 (16-18)
Diagnóstico de fibrosis pulmonar, n(%)		
Alveolitis alérgica	2 (6)	0 (0)
síndrome de Sjögren	0 (0)	2 (29)
Pulmón reumatoideo	2 (6)	0 (0)
Sarcoidosis	1 (3)	0 (0)
Neumonitis por hipersensibilidad	4 (12)	0 (0)
FP NINE	11 (34)	1 (14)
FP NIU	7 (22)	3 (43)
FP SDRA	0 (0)	1 (14)
Linfangiomiomatosis	5 (16)	0 (0)

### 3.2 Características del trasplante y complicaciones

El 84% (32/39) se sometió a trasplante bipulmonar en pacientes con HP frente al 100 % (7/7) del grupo control **Tabla 2**. El tiempo quirúrgico fue 340 (RIC: 305-385) minutos en el grupo con HP frente a 354 minutos en el grupo control (RIC: 330-420). El 100% (7/7) de los pacientes sin HP no tuvieron complicaciones intraquirúrgicas frente al 67% (21/39) del grupo con HP. El 86% (6/7) de los pacientes sin HP no tuvieron complicaciones inmediatas frente al 67% (21/39) del grupo con HP. En las complicaciones tardes, la infección más frecuente en el grupo con HP fue la aspergilosis en el 15% (5/32).

**Tabla 2.** Características de los Trasplantes

	HP n=32	No HP n= 7
Trasplante, n(%)		
Unipulmonar	5 (16)	0 (0)
Bipulmonar	27 (84)	7 (100)
Isquemia PI minutos, m(RIC)	278,5 (240-300)	306 (250-405)
Isquemia PD minutos, m(RIC)	360 (300-393)	390 (360-470)
Tiempo quirúrgico minutos, m(RIC)	340 (305-385)	354 (330-420)
CEC, n(%)	3 (9)	0 (0)
ECMO, n(%)	8 (25)	1 (14)
Complicaciones intraquirúrgicas, n(%)		
Ninguna	21 (67)	7 (100)
mPAP > 20 mmHg	4 (12)	0 (0)
Sangrado	3 (9)	0 (0)
Arritmias	2 (6)	0 (0)
Desgarro o pérdida anastomosis	1 (3)	0 (0)
Disfunción ventrículo derecho	1 (3)	0 (0)
Hemoderivados, n(%)	21 (66)	5 (71)
Inotrópicos, n(%)	32 (100)	7 (100)
Días VMI, m(RIC)	4 (3-8)	6 (4-7)
Días estancia UCI, m(RIC)	12 (7,5-18)	11 (9-30)
Complicaciones inmediatas, n(%)		
Ninguna	21 (67)	6 (86)

Disfunción primaria del injerto	3 (9)	0 (0)
mPAP >20 mmHg	2 (6)	1 (14)
Sangrado	2 (6)	0 (0)
Disfunción ventrículo derecho	1 (3)	0 (0)
Pancreatitis	1 (3)	0 (0)
Infección aortica	1 (3)	0 (0)
Hemotórax	1 (3)	0 (0)
<hr/>		
Complicaciones tardías, n(%)		
Ninguna	16 (50)	2 (29)
Aspergilosis	5 (15)	0 (0)
Tuberculosis	4 (13)	0 (0)
Estenosis bronquial	1 (3)	0 (0)
Pseudomonas aeruginosa	0 (0)	2 (29)
NAC	2 (6)	2 (29)
Rechazo crónico	4 (13)	1 (13)

### 3.3 Pruebas de Función pulmonar, C6M y calidad de vida

En el grupo con HP se observó un aumento progresivo de las mediciones de la CVF antes del TP (2,09 litros; RIC: 1,5-2,7), al egreso hospitalario (2,18 litros; RIC: 1,9-2,8), a los 3 meses (2,7 litros; RIC: 2,1-3,3), a los 6 meses (2,98 litros; RIC: 2,5-3,5) y a los 12 meses (2,92 litros; RIC: 2,3-3,4) **Tabla 3**. En la calidad de vida, se muestra una disminución progresiva del SGQR antes del TP (58,06 puntos; RIC: 44,5-68,5), al egreso hospitalario (26,11 puntos; RIC: 11,6-34,3), a los 3 meses (19,66 puntos; RIC: 8,1-33,5), a los 6 meses (14,06 puntos; RIC: 5,5-25,5) y a los 12 meses (16,48 puntos; RIC: 6,5-31,6). El análisis post hoc de las variables funcionales y la calidad de vida se presenta en el **archivo suplementario 1**.

**Tabla 3. Pruebas de función pulmonar, C6M y Calidad de vida.**

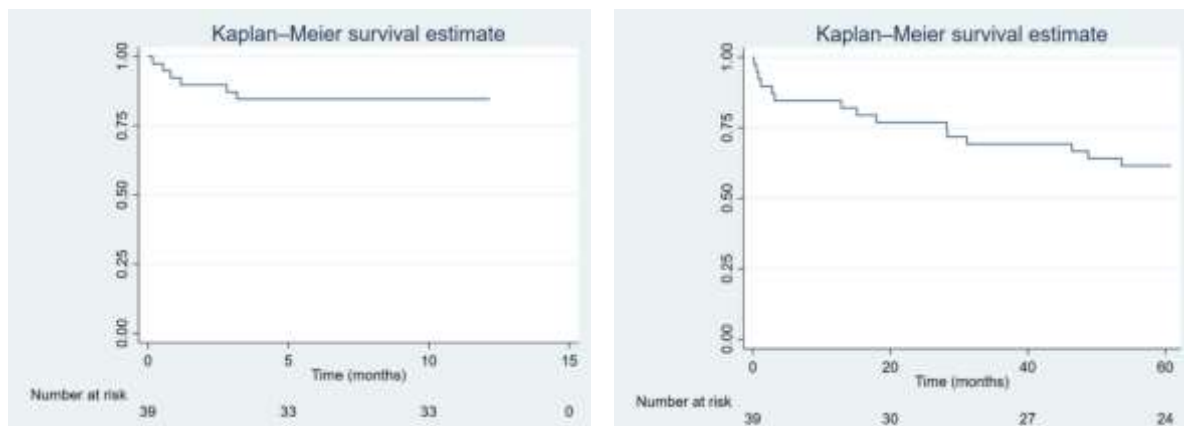
Variables funcionales		Pre- cirugía	Egreso Hospital	3 meses	6 meses	12 meses	Valor p
HP	CVF	2.09 (1.5-2.7)	2.18 (1.9-2.8)	2.7 (2.1-3.3)	2.98 (2.5-3.5)	2.92 (2.3-3.4)	<0.001
No HP		1.92 (1.4-2.8)	1.77 (1.6-2.6)	2.27 (2-2.7)	2.7 (2.5-3.2)	2.88 (2.5-3.7)	0.001
HP	VEF1	1.41 (1.1-2.1)	1.76 (1.4-2.3)	2.37 (1.7-2.8)	2.47 (2.1-3)	2.42 (1.6-2.8)	<0.001
No HP		1.35 (1-1.6)	1.54 (1.3-2.3)	1.87 (1.6-2.5)	2.4 (1.9-2.8)	2.71 (1.9-3.5)	0.005
HP	VEF1/CVF	82.5 (74.5-87.5)	85 (74-90.5)	82.5 (79-93)	84.5 (80-92)	82.5 (76-90)	0.104
No HP		89.1 (56-92)	87 (71-93)	86 (72-92)	83.1 (64-95)	84 (75-97)	0.582
HP	CM6	480 (401-555)	296.5 (195-395)	521.5 (471.5-562.5)	559.5 (505-610)	567.5 (442-611)	<0.001
No HP		535 (420-586)	373 (271-379)	511 (439-587)	584 (424-633)	607 (595-637)	<0.001
HP	SGRQ	58.06 (44.5-68.5)	26.11 (11.6-34.3)	19.66 (8.1-33.5)	14.06 (5.5-25.5)	16.48 (6.5-31.6)	<0.001
No HP		53.18 (48.1-68)	43.65 (25-57.4)	15.06 (10.8-28.3)	8.5 (4.9-15.4)	4.24 (2.5-12.6)	0.001

**Notas:** CVF: capacidad vital forzada, VEF1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo, VEF1/CVF: relación entre la capacidad vital forzada y el volumen espiratorio forzado en el primer segundo, DME6: distancia recorrida en seis minutos, SGRQ: Cuestionario Respiratorio St George's.

### 3.4 Análisis de sobrevida

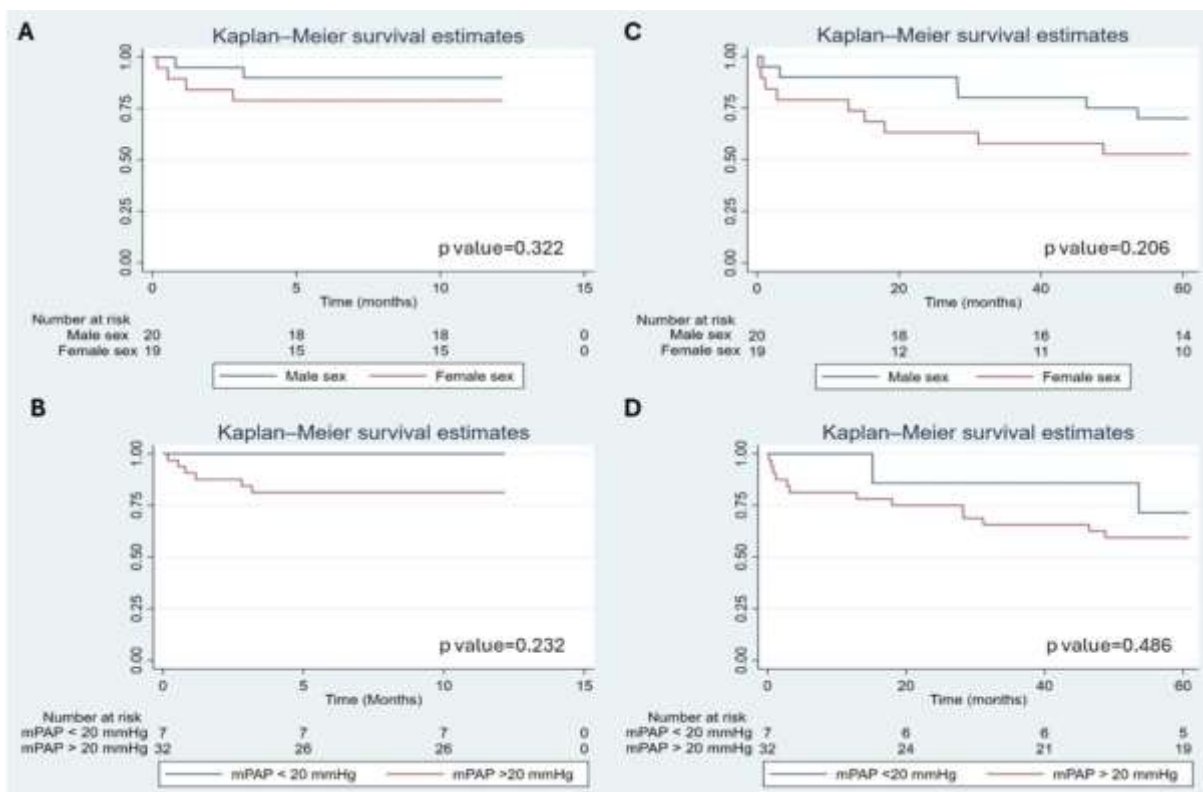
La sobrevida general al año de seguimiento fue del 84,6% con un promedio de 10,51 meses (IC95%: 9,29 – 11,73) **Figura 1**. La sobrevida general a los 5 años de seguimiento fue del 61,5% con un promedio de 44,89 meses (IC95%: 37,62 – 52,16) **Figura 1**.

**Figura 1.** sobrevida general en el primer y quinto año.



La sobrevida en hombres al año de seguimiento fue del 90% con un promedio de 11,1148 meses (IC95%: 9,79 – 12,497) **Figura 3-A**. La sobrevida en mujeres al año de seguimiento fue del 78,9% con un promedio de 9,85 meses (IC95%: 7,824 – 11,878) **Figura 3-A**. La sobrevida en pacientes con HP al año de seguimiento fue del 81,3% con un promedio de 10,15 meses (IC95%: 8,694 – 11,616) **Figura 3-B**. La sobrevida en pacientes sin HP al año de seguimiento fue del 100% con un promedio de 12 meses **Figura 2-B**. La sobrevida en hombres a los 5 años de seguimiento fue del 70% con un promedio de 50,6 meses (IC95%: 4,2 – 42,276) **Figura 2-C**. La sobrevida en mujeres a los 5 años de seguimiento fue del 52,6% con un promedio de 38,888 meses (IC95%: 5,849 – 27,424) **Figura 2-C**. La sobrevida en pacientes con HP al año de seguimiento fue del 59,4% con un promedio de 43,065 meses (IC95%: 34,718 – 51,411) **Figura 2-D**. La sobrevida en pacientes sin HP al año de seguimiento fue del 71,4% con un promedio de 53,271 meses (IC95%: 41,590 – 64,953) **Figura 2-D**.

**Figura 2:** sobrevida por sexo e hipertensión pulmonar en el primer y quinto año de seguimiento



## 4 DISCUSIÓN

Este estudio describe el impacto de las variables clínicas funcionales de pacientes con fibrosis pulmonar con cateterismo cardiaca en cifras de HP. Este estudio describe una mejoría progresiva en el seguimiento en las diferentes mediciones realizadas de la CVF, VEF1, C6M Y SGQR antes y después del TP. No se mostraron diferencias en la supervivencia al estratificarse por HP y sexo. Nuestro estudio permite una descripción general del impacto de la HP en pacientes sometidos a TP.

### 4.1 Función pulmonar

En nuestra investigación, encontramos que, en el grupo con HP, se observó un aumento progresivo de las mediciones de la CVF, VEF1 y la 6MWD, desde antes del TP hasta el egreso hospitalario, y posteriormente a los 3, 6 y 12 meses postrasplante. Estos resultados indican una mejora continua en la función pulmonar tras el procedimiento quirúrgico. La relación VEF1/CVF se mantiene estable debido a que la CVF y VEF1 ascienden proporcionalmente.

Contrastando nuestros hallazgos con los publicados previamente, podemos citar a Hayes Jr y colaboradores, quienes mencionan una correlación negativa entre la CVF y la severidad de la HP. Adicionalmente, observaron que una CVF reducida fue un predictor de peor supervivencia postoperatoria. De manera similar, la reducción en el VEF1 también se correlacionó con mayores niveles de mPAP, aunque en su estudio no se realizó seguimiento postoperatorio (20). Rubin, A.S y colaboradores mostraron que en pacientes sometidos a trasplante unipulmonar hubo un incremento significativo en las pruebas de función pulmonar dentro del primer año (21). Shilong Wu y colaboradores. Analizaron, encontraron en pacientes sometidos a trasplante pulmonar debido a enfermedades terminales (incluida la FP) con HP, que los pacientes trasplantados mostraron una mejora significativa en CVF y VEF1 en comparación con los valores preoperatorios. Estos resultados se mantuvieron en la mayoría de los pacientes al año y a los 3 años postrasplante, siendo mejores los resultados para trasplante bipulmonar (22). También se registró, que en los primeros 3 meses posteriores a la cirugía, la CVF puede ser mayor de 80% en trasplantes bipulmonares y alcanzar hasta el 100% en los siguientes 6 a 12 meses postrasplante (23). Barthels y colaboradores observaron que en pacientes postrasplante hay un incremento del 71% en CVF y 147% en VEF1 postrasplante en promedio a 30 meses (24).

En la 6MWD, Andersen y colaboradores demostraron que, en pacientes con FP no trasplantados, aquellos con HP realizan recorridos más cortos (en promedio de 442 mts vs 311 mts, respectivamente). (25) Armstrong H y colaboradores, analizaron cómo la HP afecta el rendimiento en el ejercicio de pacientes con FP en estudio pretrasplante, mostrando que los pacientes con HP presentan una disminución significativa en la distancia recorrida en la prueba de caminata de 6 minutos, reflejando una capacidad funcional reducida (26).

La tendencia de los datos encontrados es acorde con los encontrados hasta ahora en la literatura, resaltando el beneficio del trasplante. Sin embargo, pero no hay otros estudios que hayan realizado seguimiento postoperatorio en pacientes con FP y lo relacionen con HP, subraya la importancia de nuestra investigación para comprender mejor las implicaciones a largo plazo del TP en estos pacientes.

## **4.2 Calidad de vida**

En términos de calidad de vida, nuestros resultados muestran una disminución progresiva en los puntajes del SGRQ desde antes del TP hasta el primer año postrasplante, pasando de 58,06 puntos a 16,48 puntos. Al contrastar nuestros resultados con la literatura podemos evidenciar similitudes con los estudios previamente publicados. Singer y colaboradores, reportaron un cambio promedio significativo de 47 puntos en pacientes receptores de TP durante el primer año postrasplante (27). Stavem y colaboradores encontraron, al comparar entre candidatos a trasplante y pacientes trasplantados después de un año, una diferencia significativa al realizar el SGRQ (promedio de 32 y 66 puntos respectivamente) (28). Furukawa y colaboradores encontraron que en pacientes con FP que no han sido trasplantados, un puntaje del SGRQ mayor de 30 fue un factor pronóstico independiente asociado a tasas mayores de mortalidad (29). Takayashi y colaboradores evaluaron un grupo de pacientes trasplantados y encontraron una relación entre menores puntajes del SGRQ y mayor VEF1 y la 6MWD (30).

Es de destacar que, si bien se pueden encontrar pacientes con FP, no hay análisis específicos de su asociación con HP. Sin embargo, esta mejora notable en la calidad de vida destaca el impacto positivo del trasplante en el bienestar general de los pacientes. Este es el primer trabajo que específicamente relaciona el seguimiento de la calidad de vida en este grupo y resalta la relevancia de nuestra investigación.

### 4.3 Sobrevida

En nuestro estudio, se evidenció que la mortalidad fue mayor en el grupo de pacientes con mPAP > 20 mmHg, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Esto concuerda con los trabajos de Hayes Jr y colaboradores, evaluando un registro de 2542 pacientes, no encontraron diferencias significativas en la mortalidad entre pacientes con mPAP > 25 mmHg y < 25 mmHg durante un seguimiento de 84 meses (20). De manera similar, Briceño y colaboradores, al comparar la sobrevida a 90 días 12 meses postrasplante, no observaron diferencias significativas entre pacientes con HP y sin HP (31). Las poblaciones de estos estudios son similares a la nuestra. Además, el grupo de Shilong Wu y colaboradores analizó la supervivencia en pacientes sometidos a trasplante pulmonar debido a enfermedades pulmonares terminales con HP, encontrando una sobrevida a 1 año del 80%, 3 años fue del 65%, a 5 años fue del 50%. La hipertensión pulmonar severa no fue un factor determinante para peores resultados de supervivencia en comparación con otros pacientes con TP (22).

Por otra parte, Whelan y colaboradores encontraron en un registro de 830 pacientes que aquellos con mPAP > 20 mmHg mostraron una menor supervivencia a 90 días (32). Andersen y colaboradores identificaron la presencia de HP pretrasplante como un factor de riesgo significativo para la mortalidad a 90 días postrasplante, pero a largo plazo, la sobrevida no mostró variación entre los grupos (33). Chi Young Kim y colaboradores analizaron la influencia de la HP pretrasplante en la supervivencia de los receptores de TP (incluyendo FP) en una institución de Corea, encontrando que la sobrevida a 1 año en pacientes con mPAP  $\geq$  25 mmHg fue menor (58.8%) que en pacientes con mPAP < 25 mmHg (87.5%), y se asoció con un incremento en las complicaciones postoperatorias (34). Adam Fang y colaboradores demostraron que la presencia de mPAP elevada se asoció con la presencia de disfunción primaria del injerto (35).

Nuestros datos concuerdan con la evidencia mostrada por trabajos aplicados a una población similar, lo que les da mayor validez. Aunque se puede observar que la mortalidad en los primeros 3 meses es mayor, no es estadísticamente significativa para afirmar que la HP afecta la sobrevida de estos pacientes. Los trabajos donde se reporta una asociación entre mPAP elevada y mayor mortalidad generalmente incluyen pacientes con diagnósticos diferentes a fibrosis pulmonar y además provienen de un solo centro, lo que puede alterar la confiabilidad.

En general nuestros hallazgos indican que la HP no parece ser un factor determinante de peor supervivencia postrasplante en pacientes con FP.

## **5 LIMITACIONES**

Entre las limitaciones del estudio, se destaca la inclusión exclusiva de pacientes de un único hospital, lo que limita la generalización de los resultados a otras poblaciones. Además, de un tamaño de la muestra pequeño. No obstante, este estudio aporta valiosa información sobre los beneficios del trasplante pulmonar en pacientes que viven a una altitud mayor a 1500 metros sobre el nivel del mar. A pesar de ser un estudio retrospectivo basado en historias clínicas, se implementaron medidas para minimizar el sesgo de información; como el entrenamiento del personal encargado de la recolección de datos médicos. Estos hallazgos resaltan la importancia de estudios futuros para evaluar el impacto del control de la HP en pacientes llevados a TP.

## **6 CONCLUSIONES**

Los pacientes con HP mostraron una mayor edad junto con una menor tendencia a la mejoría de las variables clínicas funcionales en comparación con los pacientes sin HP. Las tasas de supervivencia a uno y cinco años no mostraron diferencias entre los grupos estudiados. Los resultados indican mejoras significativas en la función pulmonar y la calidad de vida tras el TP, sin una influencia significativa de la HP en la supervivencia postrasplante. Estos hallazgos son relevantes para la evaluación de éxito del TP y la planificación de cuidados postoperatorios en esta población específica.

## 7 REFERENCIAS

1. Hwalek A, Rosenheck JP, Whitson BA. Lung transplantation for pulmonary hypertension. *J Thorac Dis.* 2021 ;13(11):6708-6716. doi: 10.21037/jtd-2021-20.
2. Leard LE, Holm AM, Valapour M, Glanville AR, Attawar S, Aversa M, Campos SV, Christon LM, Cypel M, Dellgren G, Hartwig MG, Kapnadak SG, Kolaitis NA, Kotloff RM, Patterson CM, Shlobin OA, Smith PJ, Solé A, Solomon M, Weill D, Wijisenbeek MS, Willemse BWM, Arcasoy SM, Ramos KJ. Consensus document for the selection of lung transplant candidates: An update from the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2021 ;40(11):1349-1379. doi: 10.1016/j.healun.2021.07.005.
3. Varón FA. Hipertensión pulmonar y trasplante. *Rev Col Car* 2017 ;24 (1) :80–3. doi: 10.1016/j.rccar.2017.07.004
4. Otto M, McGiffin D, Whitford H, Kure C, Snell G, Diehl A, Orosz J, Burrell AJC. Survival and left ventricular dysfunction post lung transplantation for pulmonary arterial hypertension. *J Crit Care.* 2022 Dec;72:154120. doi: 10.1016/j.jcrc.2022.154120
5. Venuta F, Van Raemdonck D. History of lung transplantation. *J Thorac Dis.* 2017 Dec;9(12):5458-5471. doi: 10.21037/jtd.2017.11.84.
6. Mocumbi A, Humbert M, Saxena A, Jing ZC, Sliwa K, Thienemann F, Archer SL, Stewart S. Pulmonary hypertension. *Nat Rev Dis Primers.* 2024 Jan 4;10(1):1. doi: 10.1038/s41572-023-00486-7.
7. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, Carlsen J, Coats AJS, Escribano-Subias P, Ferrari P, Ferreira DS, Ghofrani HA, Giannakoulas G, Kiely DG, Mayer E, Meszaros G, Nagavci B, Olsson KM, Pepke-Zaba J, Quint JK, Rådegran G, Simonneau G, Sitbon O, Tonia T, Toshner M, Vachiery JL, Vonk Noordegraaf A, Delcroix M, Rosenkranz S; ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2023 ;61(1):2200879. doi: 10.1183/13993003.00879-2022.
8. Gadre SK, Minai OA, Wang XF, Zhang Q, Budev M, Tonelli AR. Lung or Heart-Lung Transplant in Pulmonary Arterial Hypertension: What Is the Impact of Systemic Sclerosis? *Exp Clin Transplant.* 2017 ;15(6):676-684. doi: 10.6002/ect.2016.0209.
9. O'Keefe KL, Kilic A, Pope-Harman A, Hayes D Jr, Kirkby S, Higgins RS, Whitson BA. Changes in pulmonary artery pressure affect survival differently in lung transplant

- recipients who have pulmonary hypertension or chronic obstructive pulmonary disease. *Exp Clin Transplant*. 2014 Aug;12(4):283-9.
10. Ohtsuka T, Flaherty KR, Lin J, Lama VN, Reddy RM, Orringer MB, Chan KM, Chang AC. Preoperative pulmonary artery pressure and mortality after lung transplantation. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2013 Jun;21(3):326-30. doi: 10.1177/0218492312459972.
  11. Singh VK, Patricia George M, Gries CJ. Pulmonary hypertension is associated with increased post-lung transplant mortality risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Heart Lung Transplant*. 2015 Mar;34(3):424-9. doi: 10.1016/j.healun.2015.01.002.
  12. van Adrichem EJ, Siebelink MJ, Rottier BL, Dilling JM, Kuiken G, van der Schans CP, Verschuuren EA. Tolerance of Organ Transplant Recipients to Physical Activity during a High-Altitude Expedition: Climbing Mount Kilimanjaro. *PLoS One*. 2015 Nov 25;10(11):e0142641. doi: 10.1371/journal.pone.0142641.
  13. Weber U, Schiefer J, Mühlbacher J, Bernardi MH, Ortner CM, Jaksch P. High altitude trekking after lung transplantation: a prospective study using lung ultrasound to detect comets tails for interstitial pulmonary edema in lung transplant recipients and healthy volunteers. *Transpl Int*. 2018 Nov;31(11):1245-1253. doi: 10.1111/tri.13307.
  14. Gieszer B, Radeckzy P, Farkas A, Csende K, Mészáros L, Török K, Fazekas L, Bogyó L, Agócs L, Kocsis Á, Varga J, Bartók T, Dancs T, Kormosoi Tóth K, Schönauer N, Madurka I, Elek J, Döme B, Rényi-Vámos F, Lang G, Jaksch P, Ghimessy ÁK. Lung Transplant Patients on Kilimanjaro. *Transplant Proc*. 2019 May;51(4):1258-1262. doi: 10.1016/j.transproceed.2019.04.004.
  15. Bartolome SD, Torres F. Severe pulmonary arterial hypertension: stratification of medical therapies, mechanical support, and lung transplantation. *Heart Fail Rev*. 2016 May;21(3):347-56. doi: 10.1007/s10741-016-9562-7.
  16. Hoepfer MM, Benza RL, Corris P, de Perrot M, Fadel E, Keogh AM, Kühn C, Savale L, Klepetko W. Intensive care, right ventricular support and lung transplantation in patients with pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019 Jan 24;53(1):1801906. doi: 10.1183/13993003.01906-2018.
  17. Fenton D, Diaz A, Nordgren R, Lysandrou M, Dolan D, Jablonski R, Tsui K, Song T, Madariaga MLL. Factors Associated with Health-Related Quality of Life in Lung Transplant Candidates and Recipients. *Exp Clin Transplant*. 2023 Jul;21(7):592-598. doi: 10.6002/ect.2023.0089.

18. Harris PA, Taylor R, Minor BL, Elliott V, Fernandez M, O'Neal L, et al. The REDCap consortium: Building an international community of software platform partners. *J Biomed Inform.* 2019;95:103208.
19. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression*. 2nd ed. New York, New York: John Wiley & Sons, Inc; 2000 p.162.
20. Hayes, D., Higgins, R. S., Black, S. M., Wehr, A. M., Lehman, A. M., Kirkby, S., & Whitson, B. A. (2015). Effect of pulmonary hypertension on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis after lung transplantation: An analysis of the United Network of Organ Sharing registry. *Journal of Heart and Lung Transplantation*, 34(3), 430–437. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2014.09.004>
21. Rubin, A. S., Nascimento, D. Z., Sanchez, L., Watte, G., Holand, A. R. R., Fassbind, D. A., & Camargo, J. J. (2015). Functional improvement in patients with idiopathic pulmonary fibrosis undergoing single lung transplantation. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 41(4), 299–304. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132015000000057>
22. Wu, S., Peng, G., Xu, C., Li, X., Jiang, W., Ai, Q., Yang, C., Xiao, D., Wei, B., Huang, W., Xu, X., & He, J. (2022). The outcome of lung transplantation for end-stage pulmonary diseases with pulmonary hypertension: a single-center experience. *Journal of Thoracic Disease*, 14(4), 1020–1030. <https://doi.org/10.21037/jtd-21-1738>
23. Laporta Hernandez, R., Aguilar Perez, M., Lázaro Carrasco, M. T., & Ussetti Gil, P. (2018). Lung Transplantation in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. In *Medical sciences (Basel, Switzerland)* (Vol. 6, Issue 3). NLM (Medline). <https://doi.org/10.3390/medsci6030068>
24. Bartels, M. N., Armstrong, H. F., Gerardo, R. E., Layton, A. M., Emmert-Aronson, B. O., Sonett, J. R., & Arcasoy, S. M. (2011). Evaluation of pulmonary function and exercise performance by cardiopulmonary exercise testing before and after lung transplantation. *Chest*, 140(6), 1604–1611. <https://doi.org/10.1378/chest.10-2721>
25. Andersen, C. U., Mellekjær, S., Hilberg, O., Nielsen-Kudsk, J. E., Simonsen, U., & Bendstrup, E. (2012). Pulmonary hypertension in interstitial lung disease: Prevalence, prognosis and 6 min walk test. *Respiratory Medicine*, 106(6), 875–882. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2012.02.015>
26. Armstrong, H. F., Schulze, P. C., Bacchetta, M., Thirapatarapong, W., & Bartels, M. N. (2014). Impact of pulmonary hypertension on exercise performance in patients with interstitial lung disease undergoing evaluation for lung transplantation. In *Respirology*

- (Vol. 19, Issue 5, pp. 675–682). Blackwell Publishing.  
<https://doi.org/10.1111/resp.12306>
27. Singer, L. G., Chowdhury, N. A., Faughnan, M. E., Granton, J., Keshavjee, S., Marras, T. K., Tullis, D. E., Waddell, T. K., & Tomlinson, G. (2015). Effects of recipient age and diagnosis on health-related quality-of-life benefit of lung transplantation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 192(8), 965–973.  
<https://doi.org/10.1164/rccm.201501-0126OC>
28. Stavem, K., Bjørtuft, Ø., Lund, M. B., Kongshaug, K., Geiran, O., Boe, J., & Stavem, K. (2000). Clinical Investigations Health-Related Quality of Life in Lung Transplant Candidates and Recipients. In *Respiration* (Vol. 67).
29. Furukawa, T., Taniguchi, H., Ando, M., Kondoh, Y., Kataoka, K., Nishiyama, O., Johkoh, T., Fukuoka, J., Sakamoto, K., & Hasegawa, Y. (2017). The St. George's Respiratory Questionnaire as a prognostic factor in IPF. *Respiratory Research*, 18(1).  
<https://doi.org/10.1186/s12931-017-0503-3>
30. Takahashi, R., Takahashi, T., Okada, Y., Kohzuki, M., & Ebihara, S. (2023). Factors associated with quality of life in patients receiving lung transplantation: a cross-sectional study. *BMC Pulmonary Medicine*, 23(1). <https://doi.org/10.1186/s12890-023-02526-0>
31. Briceño, C., Sepúlveda, C., Melo, J., Linacre, V., & Dreyse, J. (2016). *Hipertensión pulmonar en pacientes con fibrosis pulmonar y sobrevida post-trasplante pulmonar*.  
<https://dx.doi.org/10.4067/S0717-73482016000100003>
32. Whelan, T. P. M., Dunitz, J. M., Kelly, R. F., Edwards, L. B., Herrington, C. S., Hertz, M. I., & Dahlberg, P. S. (2005). Effect of preoperative pulmonary artery pressure on early survival after lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. *Journal of Heart and Lung Transplantation*, 24(9), 1269–1274.  
<https://doi.org/10.1016/j.healun.2004.10.014>
33. Andersen, K. H., Schultz, H. H. L., Nyholm, B., Iversen, M. P., Gustafsson, F., & Carlsen, J. (2016). Pulmonary hypertension as a risk factor of mortality after lung transplantation. *Clinical Transplantation*, 30(4), 357–364.  
<https://doi.org/10.1111/ctr.12692>
34. Kim, C. Y., Park, J. E., Leem, A. Y., Song, J. H., Kim, S. Y., Chung, K. S., Kim, E. Y., Jung, J. Y., Kang, Y. A., Kim, Y. S., Chang, J., Lee, J. G., Paik, H. C., & Park, M. S. (2018). Prognostic value of pre-transplant mean pulmonary arterial pressure in lung

transplant recipients: A single-institution experience. *Journal of Thoracic Disease*, *10*(3), 1578–1587. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.03.46>

35. Fang, A., Studer, S., Kawut, S. M., Ahya, V. N., Lee, J., Wille, K., Lama, V., Ware, L., Orens, J., Weinacker, A., Palmer, S. M., Crespo, M., Lederer, D. J., Deutschman, C. S., Kohl, B. A., Bellamy, S., Demissie, E., & Christie, J. D. (2011). Elevated pulmonary artery pressure is a risk factor for primary graft dysfunction following lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*, *139*(4), 782–787. <https://doi.org/10.1378/chest.09-2806>

Archivo suplementario 1. Análisis post hoc de las pruebas de función pulmonar, C6M y Calidad de vida.

	CVF		VEF1		VEF1/CVF		C6M		SGQR	
	HP	No HP	HP	No HP	No		HP	No HP	HP	No HP
					HP	HP				
Pre-cirugía / Egreso Hospital	0.065	0.866	0.004	0.128	0.158	0.999	<0.001	0.018	<0.001	0.091
Pre-cirugía / 3 meses	0.004	0.176	<0.001	0.236	0.062	0.866	0.572	0.735	<0.001	0.018
Pre-cirugía / 6 meses	<0.001	0.028	<0.001	0.091	0.008	0.866	0.009	0.028	<0.001	0.018
Pre-cirugía / 12 meses	0.002	0.018	<0.001	0.043	0.182	0.735	0.144	0.018	<0.001	0.018
Egreso Hospital / 3 meses	0.003	0.499	0.003	0.398	0.415	0.733	<0.001	0.028	0.032	0.063
Egreso Hospital / 6 meses	0.001	0.043	0.002	0.176	0.637	0.735	<0.001	0.018	0.014	0.043
Egreso Hospital / 12 meses	0.013	0.018	0.031	0.091	0.277	0.799	<0.001	0.018	0.17	0.028
3 meses / 6 meses	0.115	0.018	0.043	0.018	0.503	0.235	0.001	0.075	0.469	0.128
3 meses / 12 meses	0.328	0.018	0.485	0.018	0.253	0.075	0.057	0.018	0.809	0.018
6 meses / 12 meses	0.925	0.063	0.741	0.091	0.074	0.866	0.904	0.063	0.469	0.735