



REVISIÓN

Papel de los biomarcadores en el diagnóstico diferencial de la insuficiencia respiratoria aguda en el postoperatorio inmediato del trasplante pulmonar

L. Ruano^{a,b,*}, J. Sacanell^{a,c}, A. Roman^{a,b,d} y J. Rello^{a,b,c}

^a Vall d'Hebron Institute of Research, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^b Centro de Investigaciones Biomédicas en Red (CIBERES), Mallorca, España

^c Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^d Servicio de Neumología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

Recibido el 6 de noviembre de 2012; aceptado el 6 de enero de 2013

Disponible en Internet el 22 de febrero de 2013

PALABRAS CLAVE

Biomarcadores;
Trasplante pulmonar;
Insuficiencia
respiratoria aguda

KEYWORDS

Biomarkers;
Lung transplant;
Acute respiratory
failure

Resumen Los receptores de un trasplante pulmonar tienen un alto riesgo de presentar numerosas complicaciones durante el postoperatorio inmediato, como la disfunción primaria del injerto, el rechazo agudo del injerto o las infecciones. El síntoma más común será la presencia de insuficiencia respiratoria aguda, y el uso de biomarcadores podría ser de gran utilidad para establecer un diagnóstico precoz de estas entidades.

Hasta la fecha, se han estudiado diferentes biomarcadores, pero ninguno ha demostrado ser el gold estándar en el diagnóstico diferencial de la insuficiencia respiratoria aguda.

En este artículo se expone una revisión de los diversos biomarcadores que han sido estudiados en este campo.

© 2012 Elsevier España, S.L. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

Role of biomarkers in the differential diagnosis of acute respiratory failure in the immediate postoperative period of lung transplantation

Abstract Lung transplant recipients are at high risk of suffering many complications during the immediate postoperative period, such as primary graft dysfunction, acute graft rejection or infection. The most common symptom is the presence of acute respiratory failure, and the use of biomarkers could be useful for establishing an early diagnosis of these conditions.

Different biomarkers have been studied, but none have proven to be the gold standard in the differential diagnosis of acute respiratory failure.

This paper offers a review of the different biomarkers that have been studied in this field.

© 2012 Elsevier España, S.L. and SEMICYUC. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: laura.ruano@vhir.org (L. Ruano).

Introducción

En los últimos 20 años, el trasplante pulmonar se ha convertido en un procedimiento establecido para alargar la esperanza de vida y mejorar la calidad de vida en pacientes con patología pulmonar avanzada. Según el registro de la *International Society for Heart and Lung Transplantation*¹ en el 2009 se realizaron 3.272 trasplantes, y durante el primer mes la mayor tasa de mortalidad era la causada por disfunción primaria del injerto (DPI), con un 27,1%, seguida por infecciones (20,1%), y casi un 4% presentaron rechazo agudo.

Así pues, los receptores de un trasplante de pulmón tienen un alto riesgo de presentar numerosas complicaciones durante el postoperatorio inmediato como la DPI, el rechazo agudo del injerto o la aparición de infecciones, como ya se ha comentado. El síntoma más frecuente y común en todas estas entidades clínicas es la insuficiencia respiratoria aguda (IRA). Por este motivo, el diagnóstico diferencial entre cada una de estas entidades puede ser enormemente difícil y tener importantes consecuencias ya que su tratamiento es, en algunos aspectos, completamente diferente; así, en presencia de rechazo agudo, será necesario aumentar los niveles de inmunosupresión; en presencia de DPI, disminuirlos; y ante la aparición de infecciones, iniciar tratamiento antibiótico. De hecho, si bien el diagnóstico de DPI es fundamentalmente clínico, la diferenciación entre rechazo e infección requiere a menudo del estudio anatomopatológico de las muestras obtenidas mediante una fibrobroncoscopia con biopsia transbronquial. No obstante, su uso se encuentra limitado ya que se trata de una técnica invasiva con complicaciones potenciales que pueden llegar a ser graves, sobre todo en pacientes con IRA grave.

A pesar de la existencia de medidas preventivas para el desarrollo de DPI², como la optimización de la preservación pulmonar, minimizar el tiempo de isquemia y la evitación del barotrauma durante el mantenimiento del donante pulmonar, una vez la lesión está establecida, su tratamiento será similar al de pacientes con síndrome de distrés respiratorio. No obstante, se considera adecuada una supervivencia del 80% en el primer año postrasplante, y de un 50% a los 5 años de seguimiento.

El hecho de que el pulmón esté en contacto directo con el exterior, entre otros factores, favorece que el trasplantado requiera altos niveles de inmunosupresión, a pesar de lo cual se mantienen tasas elevadas de rechazo agudo³.

Con la intención de mejorar y anticipar el diagnóstico de estas enfermedades se ha investigado la utilidad de diferentes biomarcadores. Definimos «biomarcador» como una característica que puede ser objetivamente medida y evaluada como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patológicos o respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica⁴. Un biomarcador ideal sería aquel que fuera obtenido de manera rápida, de una muestra lo menos invasiva posible y que no precisara una conservación dificultosa y fuera de fácil manipulación. Además, debería ser sensible, reproducible, predictivo y coste-efectivo. La ausencia de marcadores biológicos que puedan predecir la aparición temprana de la enfermedad, la progresión y la gravedad han tenido un impacto negativo en la identificación y desarrollo de tratamientos farmacológicos eficaces dirigidos a la mejora de la morbimortalidad en pacientes críticos.

Se han estudiado numerosos biomarcadores que puedan ser de utilidad para el diagnóstico diferencial de la IRA postrasplante. Sin embargo, su uso en la práctica clínica diaria se encuentra muy limitado, ya que la evidencia disponible es escasa. El presente artículo propone una revisión clínica de la evidencia disponible sobre la utilidad de los diferentes biomarcadores en el diagnóstico diferencial de la IRA en el postoperatorio inmediato del trasplante de pulmón.

Disfunción primaria del injerto

La DPI es un tipo de lesión pulmonar aguda que se produce en el periodo postrasplante inmediato y que ha sido definida, según el Consenso de la *International Society for Heart and Lung Transplantation*, como hipoxemia de aparición en las primeras 72 h tras el trasplante de pulmón e infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax⁵. Presenta una prevalencia muy variable que oscila entre el 10-40%^{6,7} y su aparición tiene importancia pronóstica, asociándose a un aumento de la morbimortalidad intraUCI^{6,8,9}. A nivel clínico, la DPI se ha asociado casi exclusivamente con lesiones isquémicas que se producen durante la conservación y posterior reperfusión del pulmón, aunque factores relacionados con el mantenimiento del donante podrían desempeñar un papel importante¹⁰. En cuanto a su fisiopatología, se caracteriza por un aumento de la concentración de los biomarcadores inflamatorios y de disfunción endotelial y epitelial^{11,12}. Por este motivo, se ha analizado la utilidad de diferentes biomarcadores en el diagnóstico de esta entidad, teniendo en cuenta el grado de DPI (tabla 1).

Citoquinas

Las citoquinas son proteínas de bajo peso molecular que son secretadas por varias células de respuesta inmune. Desempeñan un papel clave en la inflamación y en la regulación de la respuesta inmune. Se han realizado varios estudios para analizar la utilidad de la determinación de citoquinas en el diagnóstico de DPI. En este sentido, se ha demostrado que niveles elevados de interleuquina 8 en el periodo inmediato postrasplante se correlacionan significativamente con el posterior desarrollo de DPI¹³. Por otro lado, se han analizado los cambios en la expresión de varias citoquinas y quimiocinas durante el postrasplante inmediato¹⁴, observándose un aumento en los niveles plasmáticos de *monocyte chemotactic protein-1* (MCP-1) e IP-10, una proteína inducida por interferón gamma (IFN- γ), implicada en reclutamiento de monocitos y linfocitos en aquellos pacientes que desarrollaron DPI. Estos resultados sugieren que la activación inducida por IFN- γ de los macrófagos, y la atracción de los monocitos y las células T efectoras podría tener un papel importante en la patogénesis de la DPI. De hecho, existen datos que demuestran que IP-10 podría ser un factor importante en la lesión del injerto postrasplante cardíaco y renal¹⁵⁻¹⁹. Por otra parte, la concentración de interleuquina 6 (IL-6), tanto en LBA como en plasma, medida tras las primeras horas del trasplante, está directamente relacionada con el desarrollo de DPI²⁰. De igual manera, concentraciones elevadas de interleuquina 8 en LBA del donante favorecen el desarrollo de DPI y condicionan un mayor tiempo de ventilación mecánica en el receptor del trasplante¹³.

Tabla 1 Principales biomarcadores estudiados en el campo de la disfunción primaria del injerto

Referencia	Año	Biomarcador	N	Tipo de muestra	Resultados
Hoffman et al.	2009	Citoquinas	25 (receptores +25 control)	Plasma	En casos de DPI, MCP1 e IP-10 aumentaban
Moreno I et al.	2007		31	Plasma	Aumento de IL-6 en LBA y plasma en DPI
Almenar et al.	2009		20	LBA	IL-8 en LBA donante y correlación con DPI
Christie et al.	2009	RAGE	317 (7 centros)	Plasma	Concentraciones elevadas a las 6 y 24h post trasplante en DPI
Pelaez et al.	2010		59	LBA	Concentraciones aumentadas en donante condiciona desarrollo de DPI en receptor
Calfee et al.	2007		20	Plasma	Factor pronóstico de estancia en UCI y tiempo de ventilación mecánica
Kawut et al.	2009	P-selectina	81	Plasma	Concentraciones elevadas tras 72 h del trasplante en DPI
Diamond et al.	2011	Proteína secretada por célula de Clara	104	Celulas de Clara	Concentraciones elevadas a las 6 h del trasplante en DPI
Christie et al.	2007	Proteína C e inhibidor del activador del plasminógeno	128	Plasma	Concentraciones disminuidas de proteína C y elevadas de PAI-1 tras trasplante en asociación con DPI

DPI: disfunción primaria del injerto; IL-6: interleuquina 6; IL-8: interleuquina 8; IP-10: proteína inducida por interferón; LBA: lavado broncoalveolar; MCP1: *monocyte chemotactic protein-1*; PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno; RAGE: *receptor for advanced glycation end products*; UCI: unidad de cuidados intensivos.

Receptor for advanced glycation end products

También se ha evaluado la utilidad del *receptor for advanced glycation end products* (RAGE) en el diagnóstico de la DPI postrasplante de pulmón. Se trata de un marcador de daño alveolar de células tipo I²¹ y es, a su vez, un receptor de la familia de las inmunoglobulinas²². RAGE está presente en varios tejidos, expresándose en concentraciones bajas en tejidos sanos. Su sobreexpresión se ha asociado con varias patologías, desde aterosclerosis a Alzheimer²³. Si bien la función que ejerce en el pulmón aún no está clara, RAGE se considera un marcador de gravedad de lesión pulmonar aguda²⁴⁻²⁶. En pacientes trasplantados de pulmón, se ha descrito la existencia de una correlación positiva entre los valores de RAGE en el LBA del donante y la posterior aparición de DPI en el receptor²⁷. Del mismo modo, se ha observado una asociación entre concentraciones plasmáticas aumentadas a las 6 y 24 h postrasplante pulmonar y el desarrollo de DPI²⁸. Por otro lado, se ha descrito que la concentración de RAGE a nivel plasmático 4 h posperfusión del injerto podría tener importancia pronóstica asociándose concentraciones elevadas de RAGE en plasma a un incremento de tiempo de ventilación mecánica y estancia en UCI postrasplante²⁹.

P-selectina

Otro de los biomarcadores propuestos para anticipar la DPI ha sido la P-selectina, un marcador de activación

plaquetaria³⁰⁻³³. Estudios previos han demostrado que la adherencia de los neutrófilos al endotelio vascular pulmonar, diapédesis, y la infiltración en la pared del vaso es un punto clave en el desarrollo de la DPI^{34,35}. En este sentido, las plaquetas están involucradas en el secuestro y activación de los neutrófilos y su movilización hacia el espacio intersticial y alveolar. En pacientes trasplantados de pulmón con DPI, los niveles de P-selectina en muestras plasmáticas se han correlacionado con la aparición de DPI grado III⁹.

Proteína secretada por las células de Clara

Otro biomarcador propuesto es la proteína secretada por las células de Clara, cuya función parece ser la de participar en la reparación y protección del epitelio respiratorio, detoxificación de toxinas y producción de surfactante³⁶. Se ha identificado una relación positiva entre valores plasmáticos de una proteína secretada (*Clara cell secretory protein*) de las células de Clara postrasplante inmediato y el desarrollo de DPI³⁷. Estos resultados apoyan la importancia del daño epitelial en la génesis de la DPI.

Proteína C e inhibidor del activador del plasminógeno

Otro de los biomarcadores propuestos son la proteína C y el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1), sobre los cuales se ha realizado un estudio multicéntrico³⁸ en 6 centros, con 128 pacientes, y se demostró que una disminución

Tabla 2 Principales biomarcadores estudiados en el rechazo agudo

Referencia	Año	Biomarcador	N	Tipo de muestra	Resultados
Patel et al.	2008	Tioredoxina	18	Lavado broncoalveolar	Aumenta en presencia de rechazo agudo
Stovold et al.	2007	Pepsina	36	Lavado broncoalveolar	Aumenta en presencia de rechazo agudo e inflamación
Laan et al.	2003	Citoquinas	14	Lavado broncoalveolar	Disminución de IL-16
Hodge et al.	2007		10	Plasma y Lavado broncoalveolar	Disminución de TGF- β Aumento de IFN- γ TNF- α

IFN- γ : interferón gamma; IL-16: interleuquina 16; TGF- β : factor de crecimiento transformante beta; TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa.

de proteína C y un aumento de PAI-1, previo al trasplante, y a las 6, 24, 48 y 72 h tras el trasplante, estaba asociado con el desarrollo de DPI grado III, demostrando así la importancia de los marcadores de coagulación para el desarrollo de DPI.

Rechazo agudo

El rechazo agudo es también una complicación frecuente en el periodo del postoperatorio inmediato del trasplante de pulmón. Se estima que su incidencia es del 36% en el primer año postrasplante y, comparado con otros órganos, el pulmón parece tener más riesgo de rechazo³⁹. Además, la aparición de rechazo agudo puede tener importantes consecuencias en el pronóstico de estos enfermos, ya que el tratamiento de los episodios de rechazo agudo con inmunosupresores aumenta el riesgo de infecciones³⁹. Como se ha apuntado anteriormente, las características clínicas de la enfermedad son muy superponibles a las de otras complicaciones que ocurren durante el mismo periodo y esto dificulta su diagnóstico. Hasta la fecha, su diagnóstico se basa en técnicas de broncoscopia, con biopsia transbronquial. De hecho, son muy pocos los biomarcadores en los que se ha analizado su utilidad en el diagnóstico de esta entidad (tabla 2).

Tioredoxina

Algunos estudios han analizado la utilidad de la tioredoxina, una proteína que regula el metabolismo oxidativo⁴⁰ y que presenta efectos antiinflamatorios en varios tejidos⁴¹. Resultados de estudios iniciales en modelos experimentales mostraron la existencia de una asociación entre la aparición de rechazo agudo del injerto y niveles elevados de esta proteína⁴². Más recientemente se han estudiado los niveles de esta proteína en muestras de LBA y en muestras histológicas, obtenidas por biopsia transbronquial, de pacientes trasplantados⁴³. Los resultados han mostrado un incremento de la concentración de tioredoxina en el LBA de aquellos pacientes que presentaban criterios histológicos de rechazo agudo del injerto.

Pepsina

La pepsina es una enzima que hidroliza las proteínas en el estómago. Así pues, cuando se encuentra en muestras respiratorias es un marcador de aspiración de contenido

gástrico. Se ha analizado la concentración de pepsina en el LBA de pacientes trasplantados de pulmón, observando mayores concentraciones de pepsina en aquellos pacientes que presentaron rechazo agudo⁴⁴. Estos resultados sugirieron que no solo existen causas inmunológicas que condicionan la aparición de rechazo agudo, sino que también la existencia de agresiones directas sobre el órgano trasplantado, como las microaspiraciones de contenido gástrico, podrían favorecer su posterior aparición.

Citoquinas

La interleuquina 16 es un ligando del receptor CD4, que participa en la presentación de antígeno. Se sabe que los linfocitos T CD4+ están implicados en el desarrollo de rechazo agudo, y que la interleuquina 16 puede inhibir la actividad de este complejo⁴⁵. Se ha observado que su concentración disminuye en los episodios de rechazo agudo⁴⁵, al igual que los niveles de TGF- β en células sanguíneas CD4 y CD8 positivas. Por el contrario, los niveles de interferón- γ el factor de necrosis tumoral (TNF)- α aumentaban en este mismo tipo de células en el LBA⁴⁶, lo que sugiere una acción sinérgica de ambas moléculas, activando así el desarrollo de rechazo agudo mediante la activación de células epiteliales y demostrando que los episodios de rechazo agudo están asociados a la disminución de niveles de citoquinas de tipo Th3 (TGF- β) y a un aumento de citoquinas proinflamatorias de tipo Th1, (IFN- γ y TNF- α).

Infección

A pesar de la experiencia en el campo del trasplante pulmonar, marcada por los avances en nuevas técnicas quirúrgicas y la aparición de nuevos fármacos inmunosupresores, las posibles infecciones que el receptor pueda desarrollar en el postoperatorio son una causa importante de morbimortalidad. Este problema es especialmente importante en el postoperatorio inmediato, ya que es cuando el riesgo de rechazo agudo es mayor y, por lo tanto, se precisarían niveles mayores de inmunosupresión⁴⁷. Además, el paciente se encuentra dentro del ámbito hospitalario con un mayor riesgo de aparición de infecciones nosocomiales. En la tabla 3 se muestran los principales biomarcadores que se relacionan con la aparición de los diferentes procesos infecciosos.

Tabla 3 Principales biomarcadores estudiados en presencia de Infección

Referencia	Año	Biomarcador	N	Tipo de muestra	Resultados
Zedtwitz-Liebenstein et al.	2009	IL-6	111	Plasma	IL-6 aumenta en presencia de CMV
Pasqualotto et al.	2010	Antígeno galactomano	60	Lavado broncoalveolar	Establecimiento de punto de corte en 1,5 para discriminación entre presencia de AI
Zeglen et al.	2009	Procalcitonina	15	Plasma	Correlación con presencia de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> y <i>Pneumocystis jirovecii</i>
Suberviola et al.	2012	Procalcitonina	25	Plasma	Utilidad de procalcitonina como marcador diagnóstico en presencia de infecciones

AI: aspergilosis invasiva; CMV: citomegalovirus; IL-6: interleuquina 6.

Citoquinas

Se ha analizado la utilidad de la determinación de la concentración de IL-6 e interleuquina 10 en el diagnóstico de la infección por Citomegalovirus (CMV)⁴⁸. Los resultados mostraron un aumento en la concentración de IL-6 en plasma y en LBA en pacientes colonizados por CMV. Sin embargo, la enorme variabilidad observada en la concentración de IL-6 entre los distintos pacientes hacía difícil determinar su utilidad como marcador para predecir la aparición de infección por CMV. De manera opuesta, no se observó ninguna correlación con los niveles de Interleuquina 10.

Antígeno galactomano

Otro de los patógenos que pueden colonizar el injerto en este mismo periodo es *Aspergillus* spp. Aproximadamente entre el 6-16% de pacientes podrían estar colonizados por *Aspergillus* y algunos estudios muestran que un 9% de las muertes postrasplante es debida a Aspergilosis invasiva⁴⁹. En los últimos años, la detección del antígeno galactomano en pacientes hematológicos ha demostrado ser una técnica fiable para establecer un diagnóstico precoz de la infección por *Aspergillus*⁵⁰. Dicha detección puede realizarse tanto en muestras de LBA como en suero, pero la determinación en este último genera más falsos positivos⁵⁰. En un estudio con 60 muestras de LBA postrasplante, 8 de las cuales se diagnosticaron de Aspergilosis invasiva, según los criterios del *European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycoases Study Group* para el diagnóstico de enfermedades fúngicas invasivas y criterios radiológicos, se estableció un valor de 1,5 de densidad óptica en los resultados como el mejor punto de corte para el diagnóstico de esta entidad, con un 100% de sensibilidad y un 90% de especificidad⁵⁰. Sin embargo, los autores señalan que la falta de un estándar para la técnica broncoscópica es una limitación importante que debe ser tenida en cuenta a la hora de interpretar estos resultados.

Procalcitonina

La procalcitonina (PCT) es un péptido de 116 aminoácidos que, en circunstancias normales, se produce y secreta en el tiroides como precursor de la calcitonina. El inductor básico de la PCT es el liposacárido de la pared bacteriana.

Por el contrario, la secreción de PCT no se estimula o lo es a niveles muy bajos por infecciones víricas y procesos autoinmunes. Además, las concentraciones de PCT parecen tener una estrecha relación con la gravedad de la infección respiratoria de origen bacteriano⁵¹.

En pacientes trasplantados de pulmón, se ha analizado la concentración plasmática de PCT en el contexto de las infecciones causadas por *Pseudomonas aeruginosa* y *Pneumocystis jirovecii*. Se ha demostrado que la concentración de PCT aumentaba con la presencia de ambas infecciones⁵² sugiriendo que la determinación de su concentración podría ser de utilidad a la hora de diferenciar entre rechazo agudo o infección⁵³.

Además, recientemente, se ha demostrado⁵⁴ que niveles seriados de PCT se correlacionan con la presencia de complicaciones infecciosas.

Limitaciones de los estudios realizados

Existen diferentes limitaciones en los estudios realizados que dificultan la interpretación de los resultados obtenidos. En primer lugar, el bajo número de pacientes incluidos en los diferentes estudios publicados. En segundo lugar, los pacientes incluidos en los diferentes estudios son muy heterogéneos, hecho que también dificulta la extrapolación de los resultados obtenidos. Finalmente, también, existen diferencias en la recogida y el procesado de las muestras, lo que pone de manifiesto la necesidad de estandarización de dichos procesos. Por todo ello, es importante remarcar que, hasta la fecha, no se ha descrito un biomarcador ideal que sea de ayuda en el diagnóstico diferencial de la IRA postrasplante.

Futuras líneas de investigación

Las nuevas técnicas de diagnóstico más sensibles y rápidas podrían permitir tener un diagnóstico efectivo y una cuantificación precisa de la concentración de un determinado biomarcador. En este sentido, la metabolómica permite la valoración total de metabolitos en un organismo y representa una valoración global del estado bioquímico y fisiológico del paciente. La detección de estos marcadores se puede realizar en diferentes muestras (fluidos, tipos celulares y tejidos). Los pacientes críticos podrían beneficiarse de estas técnicas, ya que es un hecho frecuente que padezcan algún tipo de desregulación metabólica⁵⁵.

Otro aspecto que pudiera ser de interés es la investigación con microARN, la cual está demostrando tener numerosas aplicaciones como por ejemplo en la detección precoz de cáncer de pulmón o artritis reumatoide⁵⁶⁻⁵⁸. Se trata de moléculas pequeñas, no codificantes, pero con importancia en la regulación de la expresión génica. Los microARN están implicados en la regulación del desarrollo del sistema inmunitario y la proliferación celular. Por estos motivos, recientemente se ha analizado la relación existente entre la aparición de rechazo renal y hepático y distintos tipos de microARN. Los resultados del estudio mostraron una asociación entre ciertos tipos de microARN y rechazo agudo⁵⁹. Sin embargo, hasta la fecha, los estudios existentes en el campo del trasplante incluyen muy pocos pacientes y se han centrado sobre todo en estos tipos de trasplante^{60,61}.

Conclusiones

El éxito de un trasplante pulmonar depende en gran parte de su manejo más inmediato. Por este motivo, es necesaria una monitorización estrecha de la evolución del injerto desde el postrasplante inmediato, para poder anticipar cualquier problema que pueda influir en su evolución posterior. En este contexto, el análisis de los diferentes biomarcadores que ayudasen en el diagnóstico diferencial de la IRA postrasplante debería tener un papel muy importante. Si bien algunos estudios demuestran resultados esperanzadores, hasta la fecha no se ha descrito la existencia de ningún biomarcador ideal que permita mejorar sustancialmente el manejo y pronóstico de estos pacientes. El uso de nuevas técnicas, como el análisis del microARN, podría aportar nuevas evidencias a este nivel.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dobbels F, Kirk R, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-eighth adult lung and heart-lung transplant report-2011. *J Heart Lung Transplant*. 2011;30:1104-22.
- Suárez López VJ, Miñambres E, Robles Arista JC, Ballesteros MA. Primary graft dysfunction after lung transplantation. *Med Intensiva*. 2012;36:506-12.
- Borro JM. Advances in immunosuppression after lung transplantation. *Med Intensiva*. 2013;37:44-9.
- Puntmann VO. How to guide on biomarkers: biomarker definitions, validation and applications with examples from cardiovascular disease. *Postgrad Med J*. 2009;85:538-45.
- Christie JD, Carby M, Bag R, Corris P, Hertz M, Weill D, ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction. Part II: definition. A consensus statement of the ISHT. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24:1454-9.
- Gómez FJ, Planas A, Ussetti P, Tejada JJ, Varela A. Factores pronósticos de morbilidad en el postoperatorio inmediato de trasplante pulmonar. *Arch Bronconeumol*. 2003;39:353-60.
- Lee JC, Christie JD. Primary graft dysfunction. *Proc Am Thorac Soc*. 2009;6:39-46. Review.
- Christie JD, Bellamy S, Ware LB, Lederer D, Hadjiliadis D, Lee J, et al. Construct validity of the definition of primary graft dysfunction after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29:1231-9.
- Kawut SM, Okun J, Shimbo D, Lederer DJ, de Andrade J, Lama V, et al., Lung Transplant Outcomes Group. Soluble p-selectin and the risk of primary graft dysfunction after lung transplantation. *Chest*. 2009;136:237-44.
- Mascia L, Pasero D, Slutsky AS, Arguis MJ, Berardino M, Grasso S, et al. Effect of a lung protective strategy for organ donors on eligibility and availability of lungs for transplantation: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;304:2620-7.
- Conner ER, Ware LB, Modin G, Matthay MA. Elevated pulmonary edema fluid concentrations of soluble intercellular adhesion molecule-1 in patients with acute lung injury: biological and clinical significance. *Chest*. 1999;116 1 Suppl:83S-4S.
- Covarrubias M, Ware LB, Kawut SM, De Andrade J, Milstone A, Weinacker A, et al., Lung Transplant Outcomes Group. Plasma intercellular adhesion molecule-1 and von Willebrand factor in primary graft dysfunction after lung transplantation. *Am J Transplant*. 2007;7:2573-8.
- Almenar M, Cerón J, Gómez MA, Peñalver JC, Jiménez MA, Padilla J. Interleukin 8 concentrations in donor bronchoalveolar lavage: impact on primary graft failure in double lung transplant. *Arch Bronconeumol*. 2009;45:12-5.
- Hoffman SA, Wang L, Shah CV, Ahya VN, Pochettino A, Olthoff K, et al., Lung Transplant Outcomes Group. Plasma cytokines and chemokines in primary graft dysfunction post-lung transplantation. *Am J Transplant*. 2009;9:389-96.
- Tatapudi RR, Muthukumar T, Dadhania D, Ding R, Li B, Sharma VK, et al. Noninvasive detection of renal allograft inflammation by measurements of mRNA for IP-10 and CXCR3 in urine. *Kidney Int*. 2004;65:2390-7.
- Matl I, Hribova P, Honsova E, Brabcova I, Viklicky O. Potential predictive markers in protocol biopsies for premature renal graft loss. *Kidney Blood Press Res*. 2010;33:7-14.
- Melter M, Exeni A, Reinders ME, Fang JC, McMahon G, Ganz P, et al. Expression of the chemokine receptor CXCR3 and its ligand IP-10 during human cardiac allograft rejection. *Circulation*. 2001;104:2558-64.
- Hancock WW, Gao W, Csizmadia V, Faia KL, Shemmeri N, Luster AD. Donor-derived IP-10 initiates development of acute allograft rejection. *J Exp Med*. 2001;193:975-80.
- Bharat A, Kuo E, Steward N, Aloush A, Hachem R, Trulock EP, et al. Immunological link between primary graft dysfunction and chronic lung allograft rejection. *Ann Thorac Surg*. 2008;86:189-95.
- Moreno I, Vicente R, Ramos F, Vicente JL, Barberá M. Determination of interleukin-6 in lung transplantation: association with primary graft dysfunction. *Transplant Proc*. 2007;39:2425-6.
- Uchida T, Shirasawa M, Ware LB, Kojima K, Hata Y, Makita K, et al. Receptor for advanced glycation end-products is a marker of type I cell injury in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:1008-15.
- Neeper M, Schmidt AM, Brett J, Yan SD, Wang F, Pan YC, et al. Cloning and expression of a cell surface receptor for advanced glycosylation end products of proteins. *J Biol Chem*. 1992;267:14998-5004.
- Buckley ST, Ehrhardt C. The receptor for advanced glycation end products (RAGE) and the lung. *J Biomed Biotechnol*. 2010;2010:917108. Review.
- Briot R, Frank JA, Uchida T, Lee JW, Calfee CS, Matthay MA. Elevated levels of the receptor for advanced glycation end products, a marker of alveolar epithelial type I cell injury, predict impaired alveolar fluid clearance in isolated perfused human lungs. *Chest*. 2009;135:269-75.
- Calfee CS, Ware LB, Eisner MD, Parsons PE, Thompson BT, Wickersham N, et al., NHLBI ARDS Network. Plasma receptor

- for advanced glycation end products and clinical outcomes in acute lung injury. *Thorax*. 2008;63:1083-9.
26. Griffiths MJ, McAuley DF. RAGE: a biomarker for acute lung injury. *Thorax*. 2008;63:1034-6.
 27. Pelaez A, Force SD, Gal AA, Neujahr DC, Ramirez AM, Naik PM, et al. Receptor for advanced glycation end products in donor lungs is associated with primary graft dysfunction after lung transplantation. *Am J Transplant*. 2010;10:900-7.
 28. Christie JD, Shah CV, Kawut SM, Mangalmurti N, Lederer DJ, Sonett JR, et al., Lung Transplant Outcomes Group. Plasma levels of receptor for advanced glycation end products, blood transfusion, and risk of primary graft dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180:1010-5.
 29. Calfee CS, Budev MM, Matthay MA, Church G, Brady S, Uchida T, et al. Plasma receptor for advanced glycation end-products predicts duration of ICU stay and mechanical ventilation in patients after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2007;26:675-80.
 30. Abrams CS, Ellison N, Budzynski AZ, Shattil SJ. Direct detection of activated platelets and platelet-derived microparticles in humans. *Blood*. 1990;75:128-38.
 31. Hartwell DW, Mayadas TN, Berger G, Frenette PS, Rayburn H, Hynes RO, et al. Role of P-selectin cytoplasmic domain in granular targeting in vivo and in early inflammatory responses. *J Cell Biol*. 1998;143:1129-41.
 32. Naka Y, Toda K, Kayano K, Oz MC, Pinsky DJ. Failure to express the P-selectin gene or P-selectin blockade confers early pulmonary protection after lung ischemia or transplantation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94:757-61.
 33. Sternberg DI, Shimbo D, Kawut SM, Sarkar J, Hurlitz G, D'Ovidio F, et al. Platelet activation in the postoperative period after lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;135:679-84.
 34. Donnelly SC, Haslett C, Dransfield I, Robertson CE, Carter DC, Ross JA, et al. Role of selectins in development of adult respiratory distress syndrome. *Lancet*. 1994;344:215-9.
 35. Colombat M, Castier Y, Lesèche G, Rufat P, Mal H, Thabut G, et al. Early expression of adhesion molecules after lung transplantation: evidence for a role of aggregated P-selectin-positive platelets in human primary graft failure. *J Heart Lung Transplant*. 2004;23:1087-92.
 36. Broeckaert F, Clippe A, Knoops B, Hermans C, Bernard A. Clara cell secretory protein (CC16): Features as a peripheral lung biomarker. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;923:68-77. Review.
 37. Diamond JM, Kawut SM, Lederer DJ, Ahya VN, Kohl B, Sonett J, et al., Lung Transplant Outcomes Group. Elevated plasma clara cell secretory protein concentration is associated with high-grade primary graft dysfunction. *Am J Transplant*. 2011;11:561-7.
 38. Christie JD, Robinson N, Ware LB, Plotnick M, De Andrade J, Lama V, et al. Association of protein C and type 1 plasminogen activator inhibitor with primary graft dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:69-74.
 39. Martinu T, Pavlisko EN, Chen DF, Palmer SM. Acute allograft rejection: cellular and humoral processes. *Clin Chest Med*. 2011;32:295-310.
 40. Ito W, Kobayashi N, Takeda M, Ueki S, Kayaba H, Nakamura H, et al. Thioredoxin in allergic inflammation. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;155 Suppl 1:142-6. Review.
 41. Nakamura T, Nakamura H, Hoshino T, Ueda S, Wada H, Yodoi J. Redox regulation of lung inflammation by thioredoxin. *Antioxid Redox Signal*. 2005;7:60-71.
 42. Wada H, Muro K, Hirata T, Yodoi J, Hitomi S. Rejection and expression of thioredoxin in transplanted canine lung. *Chest*. 1995;108:810-4.
 43. Patel JM, Hu H, Lu L, Deem A, Akindipe O, Brantly M, et al. Thioredoxin as a biomarker for graft rejection in lung transplant recipients. *Biomarkers*. 2008;13:486-95.
 44. Stovold R, Forrest IA, Corris PA, Murphy DM, Smith JA, Decalmer S, et al. Pepsin, a biomarker of gastric aspiration in lung allografts: a putative association with rejection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:1298-303.
 45. Laan M, Lindén A, Riise GC. IL-16 in the airways of lung allograft recipients with acute rejection or obliterative bronchiolitis. *Clin Exp Immunol*. 2003;133:290-6.
 46. Hodge G, Hodge S, Chambers D, Reynolds PN, Holmes M. Acute lung transplant rejection is associated with localized increase in T-cell IFN γ and TNF α proinflammatory cytokines in the airways. *Transplantation*. 2007;84:1452-8.
 47. Zeglen S, Wojarski J, Wozniak-Grygiel E, Siola M, Jastrzebski D, Kucewicz-Czech E, et al. Frequency of *Pseudomonas aeruginosa* colonizations/infections in lung transplant recipients. *Transplant Proc*. 2009;41:3222-4.
 48. Zedtwitz-Liebenstein K, Jaksch P, Burgmann H, Friehs H, Hofbauer R, Schellongowski P, et al. Evaluation of interleukin-6 and interleukin-10 in lung transplant patients with human cytomegalovirus infection. *Clin Transplant*. 2009;23:687-91.
 49. Paterson DL, Singh N. Invasive aspergillosis in transplant recipients. *Medicine (Baltimore)*. 1999;78:123-38. Review.
 50. Pasqualotto AC, Xavier MO, Sánchez LB, de Oliveira Costa CD, Schio SM, Camargo SM, et al. Diagnosis of invasive aspergillosis in lung transplant recipients by detection of galactomannan in the bronchoalveolar lavage fluid. *Transplantation*. 2010;90:306-11.
 51. Gilbert DN. Procalcitonin as a biomarker in respiratory tract infection. *Clin Infect Dis*. 2011;52 Suppl 4:S346-50.
 52. Zeglen S, Wojarski J, Wozniak-Grygiel E, Siola M, Szewczyk M, Kucewicz-Czech E, et al. Procalcitonin serum concentration during *Pneumocystis jirovecii* colonization or *Pseudomonas aeruginosa* infection/colonization in lung transplant recipients. *Transplant Proc*. 2009;41:3225-7.
 53. Hammer S, Meisner F, Dirschedl P, Fraunberger P, Meiser B, Reichart B, et al. Procalcitonin for differential diagnosis of graft rejection and infection in patients with heart and/or lung grafts. *Intensive Care Med*. 2000;26 Suppl 2: S182-6.
 54. Suberviola B, Castellanos-Ortega A, Ballesteros MA, Zurbano F, Naranjo S, Miñambres E. Early identification of infectious complications in lung transplant recipients using procalcitonin. *Transpl Infect Dis*. 2012;14:461-7.
 55. Serkova NJ, Standiford TJ, Stringer KA. The emerging field of quantitative blood metabolomics for biomarker discovery in critical illnesses. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184: 647-55.
 56. Wang Y, Zheng D, Tan Q, Wang MX, Gu LQ. Nanopore-based detection of circulating microRNAs in lung cancer patients. *Nat Nanotechnol*. 2011;6:668-74.
 57. Neal CS, Michael MZ, Pimlott LK, Yong TY, Li JY, Gleadle JM. Circulating microRNA expression is reduced in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:3794-802.
 58. Murata K, Yoshitomi H, Tanida S, Ishikawa M, Nishitani K, Ito H, et al. Plasma and synovial fluid microRNAs as potential biomarkers of rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2010;12:R86.
 59. Shan J, Feng L, Luo L, Wu W, Li C, Li S, et al. MicroRNAs: potential biomarker in organ transplantation. *Transpl Immunol*. 2011;24:210-5. Review.
 60. Sui W, Dai Y, Huang Y, Lan H, Yan Q, Huang H. Microarray analysis of microRNA expression in acute rejection after renal transplantation. *Transpl Immunol*. 2008;19:81-5.
 61. Anglicheau D, Sharma VK, Ding R, Hummel A, Snopkowski C, Dadhania D, et al. MicroRNA expression profiles predictive of human renal allograft status. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106:5330-5.