

Paciente subsidiario de trasplante pulmonar. Manejo del enfermo trasplantado

F. Santos Luna, J. Redel Montero, M.J. Cobos Ceballos, I.M. Ordóñez Dios

PACIENTE SUBSIDIARIO DE TRASPLANTE PULMONAR

El trasplante pulmonar (TP) está indicado en pacientes con enfermedad respiratoria crónica avanzada y expectativa de vida corta, a pesar de un tratamiento médico adecuado⁽¹⁾. El objetivo principal, mejorar la supervivencia, ha sido documentado en pacientes con fibrosis quística y fibrosis pulmonar, no siendo tan patente en pacientes con enfisema⁽²⁾. El segundo objetivo va más allá de la supervivencia y se centra en la mejora de la calidad de vida durante los años de vida ganados. Ambos objetivos tienen la misma trascendencia. Los candidatos a TP han de estar bien informados acerca de las expectativas del trasplante, de sus posibilidades de éxito y de los riesgos que conlleva y deberán mostrar una adecuada disposición y adherencia a los tratamientos^(3,4).

Indicaciones del trasplante pulmonar

La adecuada selección de los candidatos es un factor que influye de forma decisiva en los resultados del trasplante. Existen distintas guías que nos ayudan a decidir qué pacientes reúnen criterios para ser considerados candidatos, cuál es el momento de remitirlos al centro trasplantador y cuál el de incluirlos en lista de espera para trasplante^(3,4). Desde un punto de vista teórico, cualquier paciente que padezca una enfermedad respiratoria en estadio avanzado e irreversible podría ser considerado candidato a TP. En la práctica esta opción terapéutica está sujeta a importantes limitaciones debido a su elevada morbilidad. La

escasez de órganos disponibles para TP obliga a su máximo aprovechamiento, de modo que el tratamiento se ofrece a las personas que tienen una alta probabilidad de superar el complejo curso perioperatorio. Los candidatos han de estar libres de contraindicaciones y comorbilidades significativas que puedan influir negativamente en la supervivencia⁽⁴⁾. El trasplante habrá de plantearse cuando el pronóstico vital del paciente se vea seriamente comprometido, de modo que las opciones de supervivencia sin este tratamiento sean inferiores a las ofertadas por él^(2,4). Aunque no hay parámetros inequívocos, hay datos que nos ayudan a valorar, en las principales indicaciones, cuál es el momento óptimo para derivar a los pacientes al centro trasplantador y para considerar su inclusión en lista de espera.

Derivación de candidatos al grupo de trasplante

En general, la remisión de un paciente al hospital trasplantador para su valoración como candidato ha de considerarse cuando la supervivencia previsible, en un periodo de 2 o 3 años, sea inferior al 50% o cuando el deterioro funcional sea avanzado o rápidamente progresivo pese a las medidas terapéuticas instauradas^(1,2). El tiempo de permanencia de los candidatos en lista de espera va a depender de diversos factores: la actividad del grupo trasplantador, la necesidad de trasplantar uno o los dos pulmones, la cantidad de pacientes en lista de espera y determinadas características específicas del receptor, de manera que los

TABLA 1. Guías para la derivación y la indicación de trasplante pulmonar en las diversas enfermedades respiratorias (modificado de las referencias 3 y 4).
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Guía para derivar a los pacientes
• Enfermedad progresiva a pesar de tratamiento óptimo médico, incluyendo oxigenoterapia y rehabilitación respiratoria • Paciente no candidato a cirugía o tratamiento endoscópico de reducción de volumen • Índice BODE entre 5 y 6 • PaCO₂ > 50 mmHg y/o PaO₂ < 60 mmHg • FEV₁ < 25 % del teórico
Guía para indicar el trasplante
• Índice BODE ≥ 7 • FEV₁ < 15% del teórico • Tres o más agudizaciones graves en el año previo • Agudización severa con fallo ventilatorio hipercápnico • Hipertensión pulmonar, <i>cor pulmonale</i> o ambos, pese a oxigenoterapia continua
Fibrosis quística y otras causas de bronquiectasias
Guías para derivar
• FEV₁ < 30% del teórico o en rápido descenso (en particular en mujeres jóvenes), infectados con micobacterias no tuberculosas o <i>Burkholderia cepacia complex</i> y/o diabetes • Distancia recorrida en P6MM < 400 metros • Hipertensión pulmonar, definida como PAP sistólica > 35 mmHg o PAP media > 25 mmHg, en ausencia de fallo agudo hipoxémico • Deterioro clínico con incremento en la frecuencia de exacerbaciones asociado a: – Episodio de hospitalización que requiera VMNI – Incremento de resistencias a antibioterapia utilizada con recuperación no completa de las agudizaciones – Desnutrición incontrolable a pesar de suplementos nutricionales – Neumotórax – Hemoptisis no controlable con embolizaciones terapéuticas
Guías para indicar el trasplante
• Insuficiencia respiratoria crónica (PaO₂ < 60 mmHg y/o PaCO₂ > 50 mmHg) • Necesidad de VMNI a largo plazo • Hipertensión pulmonar • Incremento en el número de hospitalizaciones • Rápido empeoramiento de la función pulmonar • Clase funcional III - IV NYHA/OMS

.../...

pacientes con tallas extremas y grupo sanguíneo O tienden a permanecer, por lo general, más tiempo en lista de espera. Las personas que padecen fibrosis pulmonar soportan peor los tiempos de espera largos y tienen tasas de mortalidad en espera de trasplante superiores a los que padecen enfisema⁽⁵⁻⁷⁾. Es aconsejable que la derivación sea precoz, pues dará tiempo a realizar adecuadamente el proceso de evaluación de candidatos y a establecer estrategias dirigidas a corregir o controlar comorbilidades que puedan tener un impacto pronóstico negativo sobre el TP^(1,3,8).

Criterios específicos según la enfermedad de base

No existen estudios controlados que permitan asentar con máximo nivel de evidencia las recomen-

daciones para derivar a los candidatos a TP. Las guías publicadas se basan en estudios retrospectivos de un único centro, en datos obtenidos de los registros de pacientes y en consensos de expertos. La decisión de derivar a un candidato a trasplante no deberá basarse en un único criterio, pues no existen criterios únicos que permitan determinar la mortalidad inmediata con el suficiente valor predictivo. Hay que tomar en consideración una diversidad de datos clínicos, como frecuencia y gravedad de las exacerbaciones, necesidad de oxigenoterapia, deterioro nutricional, etc., y de datos funcionales como intensidad y ritmo de la pérdida funcional, en base a espirometrías, gasometrías, pruebas de esfuerzo, etc.⁽³⁾. Las recomendaciones para la derivación al equipo trasplantador y la indicación de trasplante se resumen en la tabla 1.

TABLA 1. (Continuación) Guías para la derivación y la indicación de trasplante pulmonar en las diversas enfermedades respiratorias (modificado de las referencias 3 y 4).
Enfermedad pulmonar intersticial difusa
Guías para derivar
• Evidencia histológica o radiológica de neumonitis intersticial usual (NIU) o neumonitis intersticial no específica (NINE) fibrótica, independientemente de su repercusión funcional • Disminución de la FVC < 80% del teórico o de la DLCO < 40% • Disnea o limitación funcional atribuibles a la enfermedad pulmonar • Necesidad de oxigenoterapia en reposo o al esfuerzo • En EPID de predominio inflamatorio, tras fallo terapéutico
Guía para indicar el trasplante
• Descenso de la FVC ≥ 10% y/o de la DLCO ≥ 15% a lo largo de 6 meses de seguimiento • Descenso de la SaO₂ por debajo del 88% durante la P6MM o distancia recorrida inferior a 250 metros o un descenso > 50 metros a lo largo de 6 meses de seguimiento • Hipertensión arterial pulmonar • Hospitalización por neumotórax o exacerbación aguda
Hipertensión arterial pulmonar
Guías para derivar
• Clase funcional III o IV NYHA/OMS, independientemente del tratamiento en curso • Enfermedad rápidamente progresiva • Paciente que requiere terapia parenteral con prostaciclina o derivados, independientemente de la clase funcional • Enfermedad venooclusiva o hemangiomas capilar pulmonar
Guías para indicar el trasplante
• Persistencia en clase funcional III o IV, a pesar de terapia combinada, incluyendo prostaciclina o derivados • Distancia recorrida < 350 metros en la PM6M • Índice cardíaco < 2 L/min/m² • Presión de aurícula derecha > 15 mmHg • Episodio de hemoptisis amenazante, derrame pericárdico o signos de fracaso cardíaco derecho progresivo (insuficiencia renal, aumento de bilirrubina o del BNP o ascitis recurrente)

PaCO₂: presión arterial de anhídrido carbónico; PaO₂: presión arterial de oxígeno; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; DLCO: difusión pulmonar de monóxido de carbono; NIU: neumonía intersticial usual; NINE: neumonía intersticial no específica; FVC: capacidad vital forzada; SaO₂: saturación arterial de oxígeno; PM6M: prueba de marcha durante 6 minutos; NYHA: New York Heart Association; OMS: Organización Mundial de la Salud.

1. **Trasplante pulmonar pediátrico**

Las indicaciones del TP pediátrico también han evolucionado. La fibrosis quística es la principal indicación en niños mayores de 10 años. En ellos, son válidos los criterios de derivación y trasplante de los adultos con esta patología. En niños pequeños las indicaciones son más heterogéneas (hipertensión pulmonar, enfermedades cardíacas o vasculares congénitas, anomalías del desarrollo pulmonar, etc.), por lo que no pueden establecerse indicaciones precisas^(7,9).

2. **Retrasplante pulmonar**

No existen criterios definidos para indicar el retrasplante pulmonar. La indicación está limitada por la falta de donantes y por la gran dificultad técnica que condiciona una elevada mortalidad precoz. La opción se contempla en casos seleccionados de pacientes,

por lo general jóvenes, además de autónomos, sin comorbilidad significativa y con deterioro funcional grave y progresivo debido a rechazo crónico de un TP previo⁽⁷⁾. El difícil equilibrio entre equidad, justicia y eficiencia hace que la opción del retrasplante se deba contemplar de forma individualizada.

Contraindicaciones del trasplante pulmonar

El TP es un procedimiento complejo con elevada morbilidad perioperatoria. El proceso de evaluación de candidatos deberá incluir un estudio exhaustivo, dirigido tanto a confirmar el grado de deterioro clínico y funcional, como a rastrear la existencia de comorbilidades y condiciones médicas o psicosociales que puedan repercutir negativamente en los resultados, incrementando el riesgo habitual del procedimiento⁽⁸⁾.

TABLA 2. Contraindicaciones del trasplante pulmonar (modificado de las referencias 3 y 4).	
Contraindicaciones absolutas	
• Enfermedad neoplásica maligna con intervalo libre de enfermedad < 5 años, con excepción de carcinomas cutáneos epidermoides y de células basales • Disfunción avanzada e intratable de cualquier otro órgano principal (corazón, hígado, riñón). En casos muy seleccionados, puede considerarse el trasplante combinado de pulmones y otros órganos (corazón, hígado, riñones) • Enfermedad arterioesclerótica no reversible con disfunción orgánica y/o enfermedad coronaria no revascularizable • Cualquier episodio de inestabilidad aguda como sepsis, infarto de miocardio y fallo hepático • Diátesis hemorrágica no corregible • Infección crónica por microorganismos muy virulentos y/o resistentes escasamente controlados antes del trasplante • Tuberculosis activa • Deformidad significativa de la pared torácica o columna vertebral que pueda condicionar restricción en el periodo postrasplante • Obesidad tipo II o III, con índice de masa corporal (IMC) > 35 kg/m² • Limitación funcional grave con escasas posibilidades de rehabilitación • Condiciones psicológicas o psiquiátricas que supongan una incapacidad para cooperar y cumplir el tratamiento médico indicado • Falta de adherencia al tratamiento demostrada o incapacidad para cumplir el tratamiento indicado, el seguimiento médico o ambos • Falta de soporte socio-familiar consistente • Adicción activa o en tiempo inferior a 6 meses a sustancias como alcohol, tabaco, narcóticos o tóxicos ilegales	
Contraindicaciones relativas	
• Edad > 65 años • Obesidad tipo I, definida por un IMC > 30 kg/m² • Desnutrición grave o progresiva • Osteoporosis grave sintomática • Cirugía torácica previa con resección pulmonar • Pacientes infectados por VHC y/o VHB, en ausencia de datos clínicos, analíticos y radiológicos de cirrosis hepática e hipertensión portal y que además permanezcan estables con terapia específica • Pacientes infectados por el VIH, con enfermedad controlada y ausencia de replicación viral y que no padezcan ningún proceso patológico definitorio de SIDA, siempre individualizando cada caso y según criterios del centro trasplantador • Colonización por bacterias multirresistentes o de alta virulencia, hongos o micobacterias • Infección por <i>Burkholderia cenocepacia</i>, <i>Burkholderia gladioli</i> y <i>Micobacterium abscessus</i> multirresistentes si son correctamente tratadas y presentan cultivos negativos durante aproximadamente un año • Necesidad de ventilación mecánica invasiva (VMI) y/o soporte de circulación extracorpórea. Se contemplarán casos seleccionados de pacientes jóvenes con fibrosis quística que requieran VMI por progresión de su enfermedad, estando libres de sepsis • Cardiopatía isquémica susceptible de ser repermeabilizada mediante <i>by-pass</i> o mediante la colocación de <i>stents</i> • Otras condiciones médicas, como diabetes, hipertensión arterial, epilepsia, úlcera péptica o enfermedad por reflujo gastroesofágico deberán ser tratadas y controladas antes del trasplante	

Las contraindicaciones absolutas son condiciones que gravan de tal manera el pronóstico del TP que lo hacen intolerable. Pueden ser controlables, como la existencia de obesidad o desnutrición extremas o no controlables, como la presencia de un tumor maligno; en el primer caso, las medidas adecuadas pueden revertir la contraindicación, lo que difícilmente va a ocurrir en el segundo. Las contraindicaciones relativas se erigen en factores de riesgo que, considerados de forma aislada, no suelen tener peso suficiente para contraindicar el tratamiento, aunque la suma de varias de ellas puede elevar el riesgo hasta rangos inaceptables, de manera que la indicación sea desestimada. La tabla 2 resume las contraindicaciones absolutas y relativas que suelen ser consideradas en los candidatos a TP.

MANEJO DEL PACIENTE TRASPLANTADO DE PULMÓN

Pese a los avances en las técnicas quirúrgicas y anestésicas, la complejidad de la cirugía, junto a la fragilidad del pulmón trasplantado, su continua exposición al medio externo y el obligado ambiente de inmunosupresión, condicionan un riesgo elevado de complicaciones de diversa índole que se relacionan en la tabla 3. Analizaremos las más relevantes.

Disfunción primaria del injerto

Se desarrolla en las primeras 72 horas tras el TP, afectando entre el 10 y el 25% de los pacientes trasplantados⁽¹⁰⁾. Se debe a disfunción endotelial, consecuencia de la isquemia seguida de la reperusión del

TABLA 3. Complicaciones posibles tras el trasplante pulmonar	
Complicaciones precoces	Complicaciones tardías
1. Disfunción primaria del injerto 2. Complicaciones inmunológicas: – Rechazo hiperagudo – Rechazo agudo 3. Complicaciones del espacio pleural: – Derrame pleural – Hemotórax – Neumotórax 4. Complicaciones esqueléticas: – Fracturas costales – Fracturas/aplastamientos vertebrales – Dehiscencia del esternón – Osteomielitis del esternón 5. Complicaciones hematológicas: – Anemia – Leucopenia – Pancitopenia 6. Complicaciones neurológicas: – Temblores – Convulsiones – Encefalopatía (anóxica, desmielinizante) – Encefalitis y meningoencefalitis – Paresia/parálisis de nervio vago (condiciona gastroparesia y atonía gástrica) – Paresia/parálisis del nervio frénico (condiciona disfunción diafragmática) – Mononeuropatía periférica 7. Complicaciones cardiovasculares: – Inestabilidad hemodinámica y shock (hemorrágico, séptico, distributivo) – Arritmias (fibrilación auricular, taquicardia auricular ectópica) – Trombosis auricular o de venas pulmonares – Dehiscencia de las suturas vasculares – Tromboembolismo pulmonar 8. Infecciones: – Bacterianas (bacterias gram-negativas, cocos gram-positivos) – <i>Mycobacterium tuberculosis</i> – Víricas (citomegalovirus, herpesvirus, virus Epstein-Barr) – Fúngicas (<i>Aspergillus</i> sp, <i>Candida</i> sp, <i>Scedosporium apiospermum</i>, <i>Pneumocystis jiroveci</i>) 9. Complicaciones de las vías aéreas: – Estenosis – Necrosis – Dehiscencia – Broncomalacia – Fístulas bronquiales (bronco-pleurales, bronco-pericárdicas, bronco-vasculares) 10. Complicaciones digestivas: – Complicaciones de la vía biliar (colecistitis, colelitiasis) – Síndromes diarreicos – Hemorragia digestiva alta – Obstrucción intestinal – Gastroparesia – Reflujo duodeno-gastro-esofágico	1. Disfunción crónica del injerto pulmonar (CLAD) 2. Complicaciones metabólicas: – Diabetes mellitus – Hiperlipidemia – Hipertensión arterial – Insuficiencia renal aguda y crónica 3. Tumores: – Tumores cutáneos – Enfermedad linfoproliferativa postrasplante (PTLD) – Tumores de órgano sólido – Sarcoma de Kaposi 4. Infecciones del periodo tardío: – Ligadas al desarrollo de CLAD

injerto. Se manifiesta como edema pulmonar e hipoxemia en grado variable de gravedad. Su manejo incluye la aplicación de modalidades ventilatorias adecuadas

y el uso de óxido nítrico inhalado. Los casos graves o refractarios obligan a la instauración de técnicas de oxigenación de membrana extracorpórea (ECMO)⁽¹¹⁾.

Infecciones

Junto con la disfunción crónica del injerto, son la principal causa de mortalidad, tanto precoz como tardía, de los pacientes sometidos a un TP⁽¹²⁾. En las infecciones respiratorias del periodo precoz, juegan un papel patogénico: la colonización previa del donante y del receptor, la isquemia, la manipulación de las vías aéreas, el tratamiento inmunosupresor y el menoscabo de los mecanismos de defensa: tos, aclaramiento mucociliar y drenaje linfático.

El abordaje de las infecciones se inicia en el periodo pretrasplante, con un estudio del estado inmunológico y un rastreo de posibles microorganismos colonizadores en el candidato. El manejo de las infecciones respiratorias postrasplante se centra en varias premisas:

- El diagnóstico sigue los criterios habituales, aunque la presentación puede ser atípica.
- En todos los casos se iniciará en el tiempo quirúrgico una antibioterapia empírica basada en los aislamientos pretrasplante, el conocimiento de la flora habitual del hospital y de los patrones de sensibilidad/resistencia. Si no hay aislamientos previos, el tratamiento deberá cubrir bacterias gram-negativas y *Staphylococcus aureus* (cefalosporinas de 3ª generación, carbapenemas o piperacilina-tazobactam, cualquiera de ellos asociado a clindamicina o vancomicina).
- Se realizarán cultivos de secreciones del donante y del receptor. Según los resultados, se modificará o no la pauta empírica inicial.
- Se considerará patógeno potencial a todo microorganismo aislado en los primeros días postrasplante y habrá de ser tratado según su patrón de sensibilidad/resistencia.
- Cualquier sospecha de infección *de novo* obligará a la toma de muestras para cultivo y a iniciar una pauta antibiótica empírica, hasta tener resultados de los mismos.

1. Infecciones bacterianas

Son comunes en la fase precoz tras el TP y vuelven a cobrar interés en periodos más avanzados del seguimiento, si se desarrolla disfunción crónica del injerto. Casi la mitad de las neumonías se presentan en el 1º mes y los patógenos más frecuentemente aislados son *Pseudomonas* sp, *Acinetobacter* sp y *Staphylococcus aureus*⁽¹³⁾.

2. Infecciones víricas

La más importante en el paciente con TP es la infección por citomegalovirus (CMV). La transmisión del virus puede producirse a través del injerto; también puede deberse a infección *de novo* de la comunidad o a reactivación de virus endógenos. El diagnóstico de infección por CMV se basa en detectar replicación del virus en sangre. Hablamos de enfermedad por CMV probable cuando la replicación viral se acompaña de un cuadro clínico compatible, ya sea un síndrome viral o afectación orgánica (neumonitis, gastroenterocolitis, hepatitis, encefalitis, retinitis, etc.). El diagnóstico de certeza requiere el aislamiento de CMV en cultivos o cambios histológicos característicos en muestras de biopsia⁽¹⁴⁾. Por consenso, la profilaxis frente a CMV en TP es universal, independientemente del estado serológico frente al virus del donante y el receptor. Esta práctica reduce la incidencia de enfermedad por CMV entre el 58% y el 80%⁽¹⁴⁾. La profilaxis se inicia con ganciclovir intravenoso y se continúa con valganciclovir oral, que se prolongará, a ser posible, hasta el 6º mes tras el trasplante. La enfermedad por CMV puede tener lugar a los pocos días o semanas de concluir la profilaxis. Su tratamiento también se basa en ganciclovir/valganciclovir, a doble dosis de la utilizada en profilaxis⁽¹⁵⁾.

3. Infecciones fúngicas

Los hongos del género *Candida* suelen colonizar las vías respiratorias superiores y digestivas. Para su profilaxis se utilizan colutorios de nistatina. Las infecciones por hongos del género *Aspergillus*, en particular *Aspergillus fumigatus*, tienen una alta prevalencia tras el TP. El espectro clínico varía desde infecciones locales hasta formas angioinvasivas o diseminadas, que acarrear importante mortalidad. La profilaxis antifúngica universal con un derivado de anfotericina B liposomal o lipídico administrado por vía inhalatoria es la pauta habitual en los grupos trasplantadores españoles⁽¹⁶⁾. En función del riesgo individual puede asociarse un antifúngico sistémico, oral o intravenoso. La duración de la profilaxis antifúngica varía según los grupos desde los primeros meses tras el TP a un tiempo indefinido. La infección por hongos filamentosos emergentes, como *Scedosporium apiospermum*, son afortunadamente raras, pues su resistencia innata a antifúngicos plantea grandes dificultades para establecer un tratamiento eficaz. La infección por *Pneumocystis jirovecii* ha sido virtualmente eliminada gracias a la profilaxis universal con trimetoprim-sulfametoxazol.

Rechazo del injerto pulmonar

Pese a la enérgica inmunosupresión que se utiliza en el TP, el rechazo, tanto agudo como crónico, alcanza la mayor incidencia de todos los trasplantes de órganos sólidos. En los mecanismos inmunológicos del rechazo están implicados tanto la inmunidad innata como la adaptativa, mediadas por neutrófilos y células dendríticas y moduladas por células NK (*natural killer*). En los últimos años también se han mostrado evidencias de que la inmunidad humoral, mediados por anticuerpos (Ac), también juega un papel en los mecanismos del rechazo. Describimos las distintas formas fenotípicas de rechazo en el TP.

1. Rechazo hiperagudo

Es la forma más dramática de rechazo del injerto pulmonar. Se produce de inmediato, tras la reperusión del órgano injertado, en forma de disfunción aguda grave del injerto, manifestada por edema pulmonar masivo, trombosis, hemorragia y un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica grave, casi invariablemente fatal. Obedece a una respuesta inmunológica aguda debida a la presencia en el receptor de Ac preformados frente a antígenos (Ag) de histocompatibilidad y excepcionalmente frente a Ag naturales del grupo sanguíneo del donante, si existe error en el tipaje. La detección y tipificación pretrasplante de Ac preformados permite evitar a donantes que exhiben Ag frente a los que van dirigidos (*cross match* virtual), lo que ha reducido drásticamente esta complicación⁽¹⁷⁾.

2. Rechazo agudo

Aunque las modernas pautas de inmunosupresión han reducido su incidencia, el rechazo agudo (RA) sigue siendo una complicación que llega a afectar entre el 10 y el 25% de los receptores de TP, sobre todo durante los primeros meses. Constituye el principal factor de riesgo para el desarrollo futuro de disfunción crónica del injerto. La presentación clínica es inespecífica, con tos, disnea, febrícula y estertores, así como leucocitosis con eosinofilia, infiltrados radiológicos y derrame pleural. Aunque el diagnóstico de presunción del RA puede apoyarse en la presentación clínica y la respuesta terapéutica a bolos de esteroides, el *gold standard* del diagnóstico, por su alta sensibilidad y especificidad, es el estudio histológico de muestras de biopsia transbronquial⁽¹⁸⁾. El tratamiento se basa en bolos intravenosos de metilprednisolona y optimización

de los niveles de inmunosupresores. En casos graves o recidivantes se contemplan cambios en el régimen de inmunosupresión.

3. Rechazo crónico

La forma clásica y más frecuente de presentación del rechazo crónico del injerto pulmonar es el síndrome de bronquiolitis obliterante (SBO). Viene definido por una obstrucción progresiva al flujo aéreo, resultado de un anormal remodelado de las vías aéreas pequeñas. En los últimos cinco años, la identificación de otras formas fenotípicas de deterioro funcional crónico, no encuadrables en la definición de SBO, han aportado un concepto más amplio, el de disfunción crónica del injerto pulmonar (CLAD). La CLAD se define por un descenso persistente y progresivo del FEV₁, con o sin descenso de la FVC, $\geq 10\%$ respecto al mejor valor basal observado⁽¹⁹⁾. Engloba varias formas fenotípicas: el propio SBO, una forma de obstrucción al flujo aéreo reversible, caracterizada por neutrofilia en el BAL y respuesta favorable a azitromicina (NRAD) y un síndrome restrictivo del injerto (RAS). La diferencia entre ellas se expone en la tabla 4⁽²⁰⁾. La CLAD es la principal causa de morbilidad a largo plazo del TP. De presentación tardía, alcanza su máxima incidencia en los dos primeros años tras el trasplante. Casi el 50% de los pacientes que sobreviven a los cinco años desarrollan CLAD, lo que empeora significativamente su pronóstico vital. El diagnóstico de la CLAD es de exclusión, tras descartar otras causas del deterioro funcional, como infecciones, complicaciones de la vía aérea, episodios de rechazo agudo, recurrencia de la enfermedad de base, complicaciones pleurales y diafragmáticas o hiperinflación del pulmón nativo. La figura 1 muestra un algoritmo propuesto para la evaluación clínica ante la sospecha de CLAD. El tratamiento del rechazo crónico establecido es difícil. La sospecha de SBO debe ir seguida de una pauta con azitromicina oral, pues hasta en un 40% de los casos se obtiene una respuesta favorable con aumento del FEV₁ $\geq 10\%$, lo que se corresponde por lo general con formas NRAD⁽²¹⁾. Los no respondedores a azitromicina suelen tener mala respuesta a cualquier otra terapia farmacológica, aunque se intentan diversas estrategias terapéuticas, como intensificar la inmunosupresión con bolos de corticoides o pautas que asocian everolimus. También se utilizan tratamientos con anticuerpos policlonales o monoclonales, así como terapias no farmacológicas,

TABLA 4. Formas fenotípicas de disfunción crónica del injerto pulmonar (CLAD). (Tomado de la referencia 20).

Entidad	BOS clásico	NRAD	RAS
Tiempo de inicio	Tardío (2-3 años postTP) prevalencia aprox. 80% a los 10 años del TP	Precoz (3-6 meses postTP)	Tendencia a ser tardío, pero puede ser precoz
Fisiología	Obstruktiva ($FEV_1 \leq 80\%$ del valor basal estable)	Obstruktiva ($FEV_1 \leq 80\%$ del valor basal estable)	Restriktiva ($FEV_1 \leq 80\%$ y $TLC \leq 90\%$ de los valores basales estables)
TACAR	Atrapamiento aéreo parcheado; ausencia de infiltrados o sin mínimos $\pm$ bronquiectasias	Signos de bronquiolititis ("árbol en brote", engrosamiento septal e infiltrados peribronquiolares)	Infiltrados parenquimatosos frecuentes $\pm$ bronquiectasias $\pm$ atrapamiento aéreo
Anatomía patológica	Bronquiolititis obliterante	Bronquiolititis celular	Fibrosis (septal y pleural); DAD $\pm$ bronquiolititis obliterante
Curso clínico	Lentamente progresiva. Puede estabilizarse	Muy probable respuesta positiva a azitromicina (puede revertir la alteración)	Implacablemente progresiva. Peor pronóstico que BOS
Otros	Mala respuesta a los tratamientos	Eosinofilia ($\geq 15\%$) en BAS suele anticipar buena respuesta a azitromicina	Si se demuestra DAD pasado el 3 ^{er} mes del TP, el riesgo de RAS es alto

BOS: síndrome de bronquiolititis obliterante; NRAD: disfunción neutrofílica reversible del injerto; RAS: síndrome restrictivo del injerto; TP: trasplante pulmonar; TACAR: tomografía computarizada de alta resolución; DAD: daño alveolar difuso; BAS: lavado broncoalveolar.

como la radiación corporal total o la fotoféresis extracorpórea. En casos seleccionados se puede considerar la opción del retrasplante.

La prevención del rechazo, tanto agudo como crónico, exige el establecimiento de un régimen inmunosupresor que reduzca al máximo la tendencia natural del sistema inmunológico a eliminar aquellos tejidos que identifica como "no propios". Las pautas de inmunosupresión de *mantenimiento* actualmente utilizadas en TP asocian tres fármacos: un antagonista de la calcineurina (anteriormente ciclosporina, actualmente tacrolimus), un antiproliferativo (inicialmente azatioprina, actualmente un derivado del ácido micofenólico) y un corticoide oral (prednisona o deflazacort)⁽²²⁾. Las dosis de los inmunosupresores se ajustan al riesgo de rechazo, mayor en el periodo precoz tras el TP; por ello, la inmunosupresión es más intensa al principio y se suele reducir posteriormente. La existencia de toxicidad (hematológica, metabólica, digestiva) o de efectos secundarios (infecciones, tumores), obliga a reducir la inmunosupresión. La monitorización en consulta de los niveles sanguíneos de los inmunosupresores permite mantenerlos en el rango terapéutico óptimo, que evite tanto la insuficiente inmunosupresión, con riesgo de rechazo, como la excesiva inmunosupresión, que acarrea una amplia gama de efectos adversos

y tóxicos. Se puede sustituir el antiproliferativo por un derivado mTOR (*mammalian target of rapamycin*) normalmente everolimus. El cambio suele estar indicado cuando exista mal control inmunológico, manifestado por episodios de rechazo agudo grave, persistente o recidivante, o por signos clínico-radiológico-funcionales de CLAD. Otros motivos de cambio son la infección o enfermedad recidivante por CMV, como tratamiento coadyuvante ante una enfermedad maligna desarrollada *de novo* o por la presencia de toxicidad grave, por ejemplo renal, con el fin de minimizar el uso de antagonistas de la calcineurina, muy nefrotóxicos⁽²³⁾. Algo más de la mitad de los grupos trasplantadores utiliza *terapia de inducción*. Se denomina así a la intensificación del tratamiento inmunosupresor en el postrasplante inmediato con el fin de incrementar el control inmunológico y de minimizar las dosis del inhibidor de la calcineurina, reduciendo la toxicidad renal, más prevalente en este periodo crítico. Se utilizan fármacos que producen depleción de linfocitos; inicialmente se usaron Ac policlonales (globulina antilinfocítica o antitimocítica) y en la actualidad Ac monoclonales, más específicos y con menores efectos adversos, que pueden ir dirigidos a diversos receptores de superficie de los linfocitos T: CD3 (OKT3), CD25 (daclizumab y basiliximab) o CD52 (alemtuzumab)⁽²²⁾.

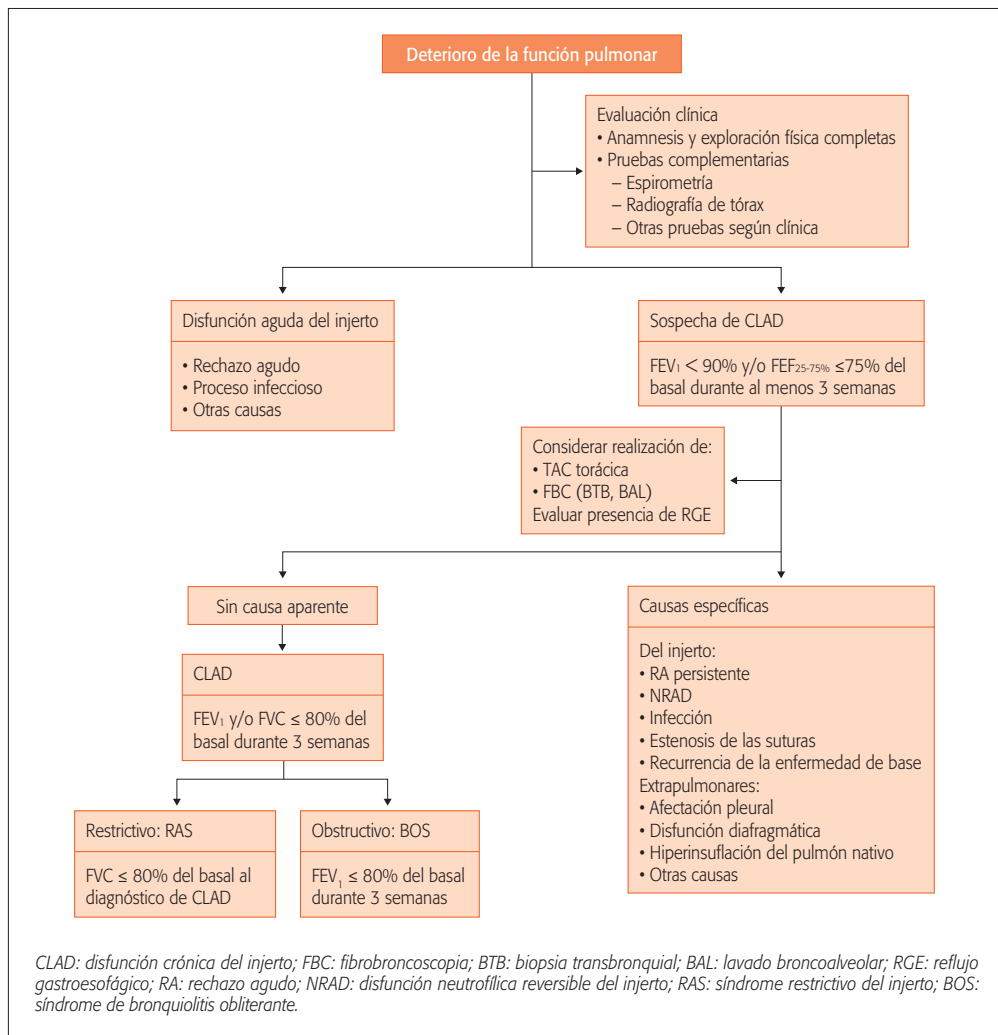


Figura 1. Algoritmo para el abordaje diagnóstico del deterioro de la función pulmonar tras el trasplante pulmonar. (Tomado de la referencia 19).

Tumores malignos

Los trasplantados de órganos sólidos tienen entre 2 y 3 veces más riesgo de desarrollar tumores malignos que la población general⁽²⁴⁾, siendo mayor el riesgo en los receptores añosos. La incidencia de cáncer aumenta conforme se prolonga el tiempo tras el trasplante. Así, al año es de 3,6%, a los 5 años 15,4% y a los 10 años 28,8%⁽¹⁹⁾.

Los tumores cutáneos no melanomas son los más frecuentes. Se relacionan con el tipo e intensidad de la inmunosupresión, la exposición a la radiación solar y determinadas infecciones virales (papilomavirus y

poliomavirus). En los casos extensos o que recidivan tras la exéresis, el cambio a una pauta inmunosupresora con everolimus puede controlar el proceso.

Los linfomas no-Hodgkin tienen una alta incidencia en pacientes sometidos a TP. Forman el extremo más grave de un espectro de enfermedades linfoproliferativas, relacionadas en el 90% de los casos con la primo-infección por el virus Epstein-Barr (EBV), denominado enfermedad linfoproliferativa postrasplante (PTLD)⁽²⁴⁾. El riesgo de linfoma es máximo en pacientes *naïves* para el VEB, por lo general niños o jóvenes. En ellos la enfermedad se desarrolla precozmente y suele afectar

al pulmón en forma de nódulos o masas, infiltrados y adenopatías. Puede haber afectación extratorácica (gastrointestinal, sistema nervioso central) o formas diseminadas. El manejo de la PTLD requiere reducir la inmunosupresión, lo que consigue una respuesta positiva entre el 6 y el 80% de los casos. Los pacientes cuya biopsia revela linfocitos B con receptor CD20 positivo pueden beneficiarse de la administración del anticuerpo monoclonal específico, rituximab. La falta de respuesta a las medidas anteriores obliga a aplicar protocolos de quimioterapia. Otros tumores prevalentes en trasplantados son carcinomas de vulva, cuello uterino y periné y sarcoma de Kaposi.

Complicaciones de la vía aérea

Las complicaciones de la sutura bronquial comprenden: infecciones, necrosis y dehiscencia, estenosis, broncomalacia y fístula bronquial. Las infecciones, la necrosis y la dehiscencia son complicaciones precoces, de las primeras semanas, tras el TP. El resto suelen presentarse a partir del 1^{er} o 2^o mes. La incidencia de estas complicaciones se sitúa en torno al 15%, aunque con una gran variabilidad entre centros⁽²⁵⁾ y una mortalidad relacionada del 2 al 5%. Se suelen sospechar precozmente por la clínica de disnea y estridor y se confirman por técnicas de imagen y broncoscopia⁽²⁶⁾. Habitualmente responden a procedimientos de broncoscopia intervencionista y rara vez precisan tratamiento quirúrgico⁽²⁷⁾.

SEGUIMIENTO POSTRASPLANTE

Para detectar de forma precoz las posibles complicaciones que puedan surgir tras un TP es necesario un seguimiento estrecho de los pacientes en consulta. Dado que el trasplante por lo general se realiza lejos del domicilio del paciente, parece lógico abordar el control y seguimiento en colaboración con el centro remitente. Así, aunque recaiga fundamentalmente sobre el centro trasplantador, una vez superada la fase aguda y en los receptores estables, se puede considerar el seguimiento conjunto por los neumólogos del centro remitente y el trasplantador, por lo que habrán de mantener abiertos canales de comunicación para el intercambio de información entre ambos.

Los objetivos del seguimiento postrasplante son mantener el grado de inmunosupresión adecuado a cada momento y circunstancias y diagnosticar y tratar de forma precoz las complicaciones que puedan

surgir tras el TP, incluyendo los efectos adversos de los fármacos inmunosupresores⁽²⁸⁾. Las consultas de seguimiento se realizan cada 15 días en los primeros 2 o 3 meses tras el TP, posteriormente cada mes, hasta final del 1^{er} año y finalmente cada 3 a 6 meses, según evolución individual. Además de la recogida de constantes, signos y síntomas clínicos, las visitas se acompañan de una serie de exploraciones complementarias, como son:

- Pruebas analíticas: hemograma, perfiles de bioquímica, niveles sanguíneos de fármacos inmunosupresores e investigación de CMV.
- Pruebas de imagen: esencialmente la radiografía de tórax. La tomografía computarizada (TC) se realiza según indicación clínica y funcional.
- Exploración funcional respiratoria: espirometría, medición de la SaO₂ percutánea y en ocasiones de la gasometría arterial y medición de óxido nítrico exhalado.
- Estudios citológicos y anatomopatológicos: mediante muestras de BAL y de biopsia transbronquial obtenidos durante la broncoscopia. Se realizan según indicación clínica y funcional, aunque algunos equipos realizan biopsias de rutina durante el seguimiento en los primeros meses tras el TP.

Además de las visitas previstas de seguimiento, los pacientes deben ser aleccionados para que, en caso de que aparezcan cambios en la situación basal o síntomas de alarma, como fiebre, disnea, dolor torácico o tos, acudan a su médico de familia, a su especialista o al servicio de urgencias más próximo a su lugar de residencia. Se recomienda contactar a continuación con el equipo de TP, de modo que en todo momento se actúe de forma coordinada. El paciente debe disponer de teléfonos de contacto con el equipo trasplantador (secretaría, consultas) y podrá contactar con él, fuera del horario habitual, a través del neumólogo de guardia.

RESULTADOS DEL TRASPLANTE PULMONAR

A lo largo de los últimos 30 años los avances en las técnicas quirúrgicas y anestésicas, así como en el manejo perioperatorio y en la terapia inmunosupresora, han supuesto una mejora en los resultados respecto a los periodos iniciales del TP. Según los últimos datos del Registro de la Sociedad Internacional de Trasplantes de Corazón y Pulmón (ISHLT), la mediana de supervivencia en adultos se sitúa en 5,6 años (Fig. 2). La del

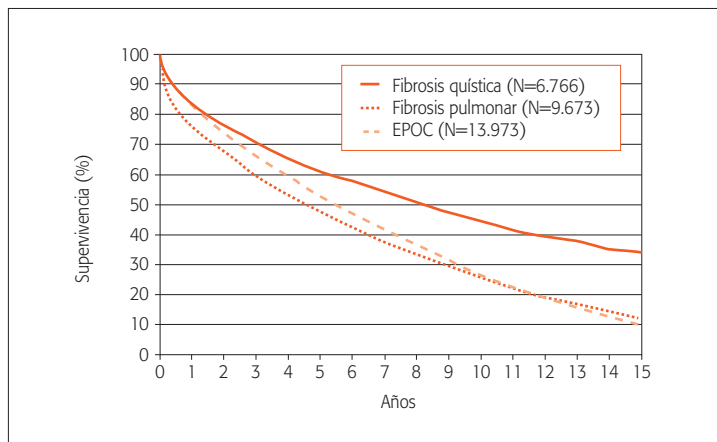


Figura 2. Supervivencia actuarial comparada de las principales indicaciones de trasplante pulmonar; curva de Kaplan Meier. Registro de la Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón, ISHLT. (Modificado de la referencia 5).

trasplante bipulmonar supera a la del unipulmonar (7,1 vs 4,6 años). Atendiendo a la indicación del trasplante, la fibrosis quística tiene mejor supervivencia que el resto de indicaciones (mediana 8,3 años), siendo la fibrosis pulmonar la que peores resultados consigue (4,7 años). La EPOC tiene una mediana de supervivencia de 5,5 años⁽⁵⁾. Los datos del Registro Español muestran una supervivencia a los 3 meses, al año y a los 3 años del TP de 79%, 71% y 60%, respectivamente⁽⁷⁾.

Con respecto a la situación funcional de los pacientes que superan la primera fase del TP, más del 20% muestran una puntuación de 100 en la escala de Karnofsky a los 1 y 2 años de seguimiento⁽⁵⁾. Casi el 80% tienen una puntuación superior a 80 a los 3 años; es decir, pueden realizar una actividad normal con esfuerzo.

En cuanto a la recuperación de la función respiratoria, los receptores de trasplante bipulmonar puede alcanzar cifras de FEV₁ del 75% y 86% y de FVC del 66% y 92% a los 6 y 9 meses de la intervención. La DLCO y el intercambio gaseoso suelen normalizarse a partir del 3^{er} mes. En los receptores de trasplante de un solo pulmón la recuperación funcional es más precoz, debido al menor trauma quirúrgico, pero alcanza valores máximos menores que en los receptores de trasplante bipulmonar y depende además de las características del pulmón residual⁽²⁹⁾.

Diversos estudios demuestran que el TP mejora significativamente la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS). La mejoría se manifiesta ya en los 6 primeros meses tras el trasplante y continúa hasta final del 1^{er} año. Tras este, la trayectoria de la CVRS es

menos estable, viéndose afectada negativamente por el desarrollo de CLAD y por comorbilidades incidentes. Pese a ello, los niveles de CVRS nunca descienden a los valores que existían antes del trasplante⁽³⁰⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Glanville AR, Estenne M. Indications, patient selection and timing for referral for lung transplantation. *Eur Respir J*. 2003; 22: 845-52.
2. Nathan SD. Lung transplantation. Disease-specific considerations for referral. *Chest*. 2005; 127: 1006-16.
3. Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis D, Keshavjee S, 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: 1-15.
4. Román A, Ussetti P, Solé A, Zurbano F, Borro JM, Vaquero JM, et al. Guidelines for the selection of Lung Transplantation Candidates. *Arch Bronconeumol*. 2011; 47: 303-9.
5. Yusen RD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Dobbels F, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-first adult lung and heart-lung transplant report–2014; focus theme: retransplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2014; 33: 1009-24.
6. Studer SM, Levy RD, McNeil K, Orens JB. Lung transplantation outcomes: a review of survival, graft function, physiology, health-related quality of life and cost-effectiveness. *Eur Respir J*. 2004; 24: 674-85.
7. Coll E, Santos F, Ussetti P, Canela M, Borro JM, de la Torre M, et al. Registro Español de Trasplante Pulmonar: primer informe de resultados (2006-2010). *Arch Bronconeumol*. 2013; 49: 70-8.
8. Vaquero Barrios JM, Redel Montero J, Santos Luna F. Comorbilidades con impacto pronóstico tras el trasplante pulmonar. *Arch Bronconeumol*. 2014; 50: 25-33.

9. Boussaud V, Guillemain R, Grenet D, Coley N, Souilamas R, Bonnette P, et al. Clinical outcome following lung transplantation in patients with cystic fibrosis colonized with *Burkholderia cepacia* complex: results from two French centers. *Thorax*. 2008; 63: 732-7.
10. Suárez López VJ, Miñambres E, Robles Arista JC, Ballesteros MA. Primary graft dysfunction after lung transplantation. *Med Intensiva*. 2012; 36: 506-12.
11. Kotloff RM, Thabut G. Lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 184: 159-71.
12. Witt CA, Meyer BF, Hachem RR. Pulmonary infections following lung transplantation. *Thorac Surg Clin*. 2012; 22: 403-12.
13. Aguilar-Guisado M, Gavaldá J, Ussetti P, Ramos A, Morales P, Blanes M, et al. Pneumonia after lung transplantation in the Resitra cohort: a multicenter prospective study. *Am J Transplant*. 2007; 7: 1989-96.
14. de la Torre-Cisneros J, Fariñas MC, Castón JJ, Aguado JM, Cantisan S, Carratalá J, et al. GESITRA-SEIMC/REIPI recommendations for the management of cytomegalovirus infection in solid-organ transplant patients. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011; 29:735-738.
15. Santos Luna F, Carratalá J. Tratamiento de la enfermedad por citomegalovirus. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011; 29(supl. 6): 65-9.
16. Sacanell J, Rey T, López E, Vicente R, Ballesteros MA, Irazo R, et al. Profilaxis antifúngica en el postoperatorio de trasplante de pulmón en España. *Med Intensiva*. 2013; 37: 201-5.
17. Hachem R. Antibody-mediated lung transplant rejection. *Curr Respir Care Rep*. 2012; 1: 157-61.
18. Hartert M, Senblaklavaci Ö, Gohrbandt B, Fischer BM, Buhl R, Vahl C-F. Lung transplantation: a treatment option in end-stage lung disease. *Dtsch Arztl Int*. 2014; 111: 107-16.
19. Verleden GM, Raghu G, Meyer KC, Glanville AR, Corris P. A new classification system for chronic lung allograft dysfunction. *J Heart Lung Transplant*. 2014; 33: 127-33.
20. Meyer KC. Lung Transplantation. *F1000 Prime Repots* 2013; 5: 16.
21. Meyer KC, Raghu G, Verleden GM, Corris PA, Aurora P, Wilson KC, et al. An international ISHLT/ATS/ERS clinical practical guideline: diagnosis and management of bronchiolitis obliterans syndrome. *Eur Respir J*. 2014; 44: 1479-503.
22. Scheffert JL, Raza K. Immunosuppression in lung transplantation. *J Thorac Dis*. 2014; 6: 1039-53.
23. De Pablo A, Santos F, Solé A, Borro JM, Cifrian JM, Laporta R, et al. Recommendation on the use of everolimus in lung transplantation. *Transplant Rev*. 2013; 27: 9-16.
24. Robbins HY, Arcasoy SM. Malignancies following lung transplantation. *Clin Chest Med*. 2011; 32: 343-55.
25. Machuzak M, Santacruz JF, Gildea T, Murthy SC. Airway complications after lung transplantation. *Thorac Surg Clin*. 2015; 25: 55-75.
26. Álvarez A, Algar J, Santos F, Lama R, Aranda JL, Baamonde C, et al. Airway complications after lung transplantation: a review of 151 anastomoses. *Eur J Cardiothor Surg*. 2001; 19: 381-7.
27. Redel-Montero J, Cosano-Povedano A, Muñoz-Cabrera L, et al. Endoscopic treatment of main airway disruption. *J Bronchol*. 2005; 12: 25-7.
28. Laporta Hernández R, Ussetti Gil P. Algoritmo de exploraciones generales y de urgencia. Sospecha de rechazo y tratamiento. En: Morales Marín P, Román Broto A, Ussetti Gil P, coord. Seguimiento del paciente trasplantado pulmonar en su lugar de residencia. Manual SEPAR de Procedimientos nº 18. 2010. p. 9-16.
29. Laporta Hernández R, Lázaro Carrasco MT, Varela de Ugarte A, Ussetti Gil P. Seguimiento a largo plazo del paciente trasplantado pulmonar. *Arch Bronconeumol*. 2014; 50: 67-72.
30. Singer JP, Chen J, Blanc PD, Leard KE, Kukreja J, Chean H. A thematic analysis of quality of life in lung transplant: the existing evidence and implications for future directions. *Am J Transplant*. 2013; 13: 839-50.