

# Trasplante pulmonar

Mauricio Ruiz C.

Sección de Enfermedades Respiratorias, HCUCCh.

**SUMMARY** *The lung transplant is a choice for advanced pulmonary disease with life's expectation is under two years. Single or bilateral lung transplantation indications depend of underlying lung disease and donors availability. Currently the immunosuppressant therapy has three kinds of drugs including calcineurin inhibitors, purines synthesis inhibitors and corticosteroids. Early complications of lung transplantation are mainly reperfusion injury, anastomosis dehiscence and infections. Acute transplant rejection is a complication during the first year, the diagnosis requires bronchoscopy with bronchoalveolar lavage and transbronchial biopsy that helps to exclude pulmonary infections. Bronchiolitis obliterans is a late complication. 1-year and 5-year survival are 78% and 48% respectively.*

## INTRODUCCIÓN

El trasplante pulmonar tiene por objetivo el tratamiento de pacientes con enfermedades respiratorias terminales que no son susceptibles de ser manejadas con tratamiento médico y/o quirúrgico convencional y con expectativas de vida inferiores a los dos años<sup>(1)</sup>. La experiencia acumulada indica que la supervivencia del trasplante pulmonar es de 78% el primer año, 65% el tercer año y 48% el quinto año, por lo tanto, son candidatos a este tratamiento los pacientes con una expectativa de vida inferior<sup>(1)</sup>. En la presente revisión se detallarán las indicaciones, manejo y complicaciones del trasplante uni y bipulmonar.

## CRITERIOS DE SELECCIÓN DEL RECEPTOR

El trasplante pulmonar es una alternativa terapéutica para los pacientes menores de 65 años con enfer-

medad pulmonar avanzada y sin otras posibilidades de tratamiento. Las indicaciones de trasplante pulmonar se han ido ampliando progresivamente y ahora se considera que cualquier enfermedad pulmonar en etapa final y con expectativa de vida menor de 2 años, es susceptible de trasplante pulmonar. Al establecer las indicaciones de trasplante se diferencian 4 grupos<sup>(2)</sup>:

**1. Enfermedades pulmonares supurativas:** incluyen la fibrosis quística y bronquiectasias; ambas condiciones implican trasplante pulmonar bilateral en pacientes crónicamente infectados. Las indicaciones se enumeran en la Tabla 1.

**Tabla 1. Indicaciones de trasplante pulmonar en enfermedades supurativas.**

VEF <sub>1</sub> ≤ 30% u hospitalizaciones frecuentes
Hemoptisis masiva o caquexia
PaO <sub>2</sub> ≤ 55 mm Hg y/o PaCO <sub>2</sub> > 50 mm Hg

**2. Enfermedades pulmonares intersticiales:** la más frecuente es la fibrosis pulmonar idiopática (FPI). Diversos estudios han demostrado una elevada mortalidad al momento del diagnóstico, de modo que la recomendación es considerar precozmente la indicación de trasplante (Tabla 2).

**Tabla 2. Indicaciones de trasplante pulmonar en fibrosis pulmonar.**

<p>Enfermedad progresiva sintomática a pesar de tratamiento</p> <p>CVF &lt; 60% y/o DLCO &lt; 50%</p> <p>PaO<sub>2</sub> &lt; 60 mm Hg</p> <p>Disnea de esfuerzo CF IV (NYHA)</p>
---

Los pacientes con enfermedad intersticial asociada a esclerodermia, artritis reumatoidea y sarcoidosis deben ser evaluados en forma individual.

**3. Enfermedad pulmonar obstructiva:** se incluye a los pacientes portadores de bronquitis crónica obstructiva y enfisema pulmonar. Se trata de enfermedades frecuentes en la población adulta, generalmente asociadas al hábito tabáquico, aunque existen casos esporádicos ligados al déficit de 1-Antripsina. Las indicaciones de trasplante se enumeran en la Tabla 3.

**Tabla 3. Indicaciones de trasplante en enfermedad pulmonar obstructiva crónica.**

<p>VEF<sub>1</sub> post broncodilatador &lt; 25%</p> <p>PaCO<sub>2</sub> ≥ 55 mm Hg.</p> <p>Cor pulmonar</p>
--

Cuando un paciente EPOC sea valorado para trasplante pulmonar deberá ser estudiado exhaustivamente para garantizar que la oxigenoterapia crónica domiciliaria no brinde mayor supervivencia o que la retención de PaCO<sub>2</sub> no sea consecuencia de apnea del sueño.

**4. Enfermedades pulmonares vasculares:** incluye a la hipertensión pulmonar primaria y a algunos casos seleccionados de hipertensión pulmonar secundaria. Con el advenimiento de nuevos tratamientos vasodilatadores el pronóstico de la hipertensión pulmonar primaria está cambiando. Esto ha llevado a cuestionamientos en cuanto al momento más apropiado para realizar un trasplante pulmonar, más aún si consideramos que se trata de un grupo particularmente difícil para realizar la operación, necesitando muchas veces de la realización de trasplante corazón/pulmón y/o la puesta en sistemas de circulación extracorpórea. Por esto las indicaciones para el trasplante en este grupo deben ser evaluadas por un equipo multidisciplinario que incluya cardiólogo, broncopulmonar y cirujano cardiotorácico. Las indicaciones habituales se enumeran en la Tabla 4.

**Tabla 4. Indicaciones de trasplante pulmonar en hipertensión pulmonar primaria.**

<p>Capacidad funcional IV (NYHA) a pesar de tratamiento vasodilatador</p> <p>Índice cardíaco &lt; a 2 litros/minuto/m<sup>2</sup></p> <p>Presión auricular derecha &gt; 15 mm Hg</p> <p>Presión arterial pulmonar media &gt; 55 mm Hg.</p>
--

Las indicaciones de trasplante uni o bipulmonar, así como del cardiopulmonar dependerán de la enfermedad subyacente y de la disponibilidad de donantes. En términos generales el trasplante unipulmonar permite disponer de más pulmones donantes y la técnica quirúrgica es más simple. Suelen indicarse en pacientes con fibrosis pulmonar, en hipertensión pulmonar sin cor pulmonale significativo y EPOC. Esta última indicación ha sido cuestionada debido a la superior supervivencia de estos pacientes con trasplante bipulmonar. Los trasplantes bipulmonares están indicados en enfermedades pulmonares supurativas, hipertensión pulmonar con Sd. de Eisenmenger y en pacientes muy jóvenes (<45 años), ya que como se comentó la supervivencia es superior.

**Tabla 5. Contraindicaciones para el trasplante pulmonar.**

**Absolutas:**

Enfermedad extrapulmonar: riñón, corazón, hígado, sistema nervioso central.  
Infección por VIH.  
Enfermedad maligna activa en los últimos 2 años.  
Antígeno positivo para virus B.  
Serología para virus C positiva con evidencias histológicas de enfermedad hepática.  
Enfermedad coronaria significativa no resuelta (salvo para trasplante de corazón pulmón).

**Relativas:**

Colonización con bacterias atípicas u hongos.  
Requerimientos de corticoides elevados, equivalente a prednisona mayor o igual a 20 mg/día.  
Pleurodesis o adherencia pleurales significativas.  
Osteoporosis sintomática.  
Enfermedad del sistema musculoesquelético severa.  
Ventilación mecánica.  
Índice de masa corporal mayor de 30 o menos de 19.  
Dependencia a drogas, incluyendo tabaco y alcohol en los últimos 6 meses.  
Problemas psicosociales.

Antes de realizar extensos estudios preoperatorios es fundamental considerar las contraindicaciones para el trasplante pulmonar. Éstas se enumeran en la Tabla 5.

**CRITERIOS DE SELECCIÓN DEL DONANTE PULMONAR**

De igual importancia es evaluar a un posible donante de pulmón. Durante el proceso de muerte cerebral, los pulmones son asiento de frecuentes

complicaciones que incluyen daño endotelial y *distress* respiratorio, infecciones, contusiones pulmonares, etc. De modo que tan solo un 20% de los potenciales donantes son adecuados para procurar los pulmones. En la Tabla 6 se enumeran los criterios de selección de los potenciales donantes. En consecuencia, es recomendable efectuar una fibrobroncoscopia al posible donante pulmonar, lo cual permitirá evaluar el aspecto de las secreciones y tomar cultivos que sirvan de guía para el tratamiento antibiótico.

**Tabla 6. Criterios de selección para donante de pulmón.**

Edad < 55 años.  
Tabaquismo menor a 20 paquetes / año.  
Sin evidencias de secreciones bronquiales purulentas.  
ABO compatible.  
Rx. de tórax normal.  
Sin evidencias de aspiración.  
Gram y cultivo negativos.  
 $PaO_2/FIO_2 \geq 300$  con PEEP menor o igual de 5.  
Peso no inferior a un 10 - 15% del peso del receptor.  
Ausencia de enfermedades transmisibles: virales (HIV, hepatitis B y C). Neoplasia, excepto tumores primarios del SNC sin metástasis.  
Ausencia de infección sistémica.  
Ausencia de traumatismo torácico.  
Ausencia de paro cardiorrespiratorio prolongado.

## MANEJO DEL DONANTE

1. El donante debe ser considerado como un paciente portador de gran inestabilidad hemodinámica, cuya tendencia natural, pese a todas las maniobras de resucitación, es hacia el paro cardiocirculatorio irreversible. Se deben extremar las medidas de reanimación, ya que de él dependerá la vida de una o más personas que recibirán sus órganos. Se debe considerar que la reanimación del trasplantado comienza con la del donante.
2. Como recurso nemotécnico se puede utilizar la regla de los 10:

- PAS	> 100 mm Hg
- PVC	≥ 10 cm H <sub>2</sub> O
- Diuresis	≥ 100 ml/hr
- Hemoglobina	≥ 10 gr/dl
- Dopamina	< 10 mcg/Kg/Min

## SEGUIMIENTO DEL PACIENTE TRASPLANTADO DE PULMÓN

El paciente que ha recibido un Tx pulmonar es subsidiario de un tratamiento inmunosupresor permanente para evitar el rechazo del órgano trasplantado. Este hecho conlleva una mayor susceptibilidad a presentar infecciones, por ello es imprescindible un seguimiento exhaustivo de la evolución del paciente. Los aspectos a los que debe ir dirigido el control médico son básicamente cuatro: mantener una inmunosupresión eficaz, diagnosticar y tratar el rechazo agudo o crónico, prevenir y tratar las infecciones y controlar los efectos secundarios de la medicación utilizada.

## TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR

El tratamiento inmunosupresor en el trasplante pulmonar debe cumplir el objetivo de evitar la

reacción de rechazo tanto agudo como crónico. Se han definido dos períodos consecutivos en el tratamiento inmunosupresor tras un trasplante de órgano sólido: el primero, o de inducción, se sitúa en el postoperatorio inmediato y se considera de máximo riesgo de rechazo agudo. El segundo período, o de mantenimiento, sigue al anterior, y en él el riesgo de rechazo es menor<sup>(3)</sup>.

Inmunosupresión inicial o de inducción: se inicia en el postoperatorio inmediato, mediante una combinación de diversos fármacos, entre los que se incluyen corticoides, inhibidores de la calcineurina, inhibidores de la síntesis de las purinas, anticuerpos antilinfocitarios y anticuerpos monoclonales anti receptor de interleuquina-2. Conceptualmente éste es el momento en que se debe alcanzar la máxima inmunosupresión y es también el período de mayor riesgo de infecciones, por lo que es imperativa una estrecha monitorización del paciente. La pauta que se utiliza es la siguiente:

- a) Agentes anti linfocitos T: este grupo de medicamentos está conformado básicamente por la inmunoglobulina de conejo antitimo-cito y el anticuerpo monoclonal anti CD52 (alemtuzumab), cuyo efecto principal es la depleción profunda de linfocitos T. Los principales efectos adversos están relacionadas con la enfermedad del suero y las reacciones anafilácticas.
- b) Antagonistas del receptor de interleuquina-2: se trata de anticuerpos monoclonales que al unirse a los receptores de interleuquina-2, limitan la proliferación de linfocitos-T. Los representantes de este grupo son el basiliximab y daclizumab y las principales reacciones adversas están relacionadas con manifestaciones de hipersensibilidad.

- c) Inhibidores de la calcineurina: al unirse con esta enzima se bloquea la transcripción de la interleuquina-2. Sus principales exponentes son: **Ciclosporina A**. La dosis utilizada varía entre 5 y 10 mg/Kg/día dividida en dos tomas. La dosis inicial se administra inmediatamente antes de que el paciente sea trasladado al pabellón de cirugía. Se monitorizan las concentraciones en sangre total. En el primer trimestre la concentración plasmática de ciclosporina A debe estar entre 150 y 300 ng./ml. Puede producir como efectos adversos más importantes, nefrotoxicidad, hipertensión, temblor, hipertrofia gingival, hirsutismo, hepatotoxicidad, aumento en la susceptibilidad a la infección y tumores linfoproliferativos. La ciclosporina A interacciona con otros medicamentos que modifican la concentración sérica de ésta o que son sinérgicas en su nefrotoxicidad (Tabla 7). Frecuentemente usaremos diltiazem para mejorar los niveles de ciclosporina y al mismo tiempo, contrarrestar su efecto hipertensivo. **Tacrolimus**. La dosis recomendada es de 0,05 a 1 mg/Kg repartido en dos tomas para obtener unos niveles plasmáticos entre 8 a 15 ng/ml. Su perfil de reacciones adversas es similar al de la ciclosporina-A, destacando una menor incidencia de falla renal y dislipidemia, pero con mayor riesgo de hiperglicemia y neuropatía<sup>(1)</sup>.
- d) Inhibidores de la síntesis de las purinas: azatioprina o micofenolato. La dosis recomendada de azatioprina es de entre 1 y 2 mg/kg/ día en una o dos tomas y para micofenolato de 1000 a 1500 mg. repartidos en dos tomas. Hay que ajustar la dosis según el recuento de leucocitos por encima de 4000 por mm<sup>3</sup>. Su principal efecto secundario es la mielosupresión. Otros efectos adversos son el aumento de la incidencia de neoplasias e infecciones, diarrea y hepatotoxicidad. Interacciona con el allopurinol y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.
- e) Prednisona o equivalente: su efecto inmunosupresor se realiza a través de la inhibición en la síntesis de interleuquina-2 y 6, bloqueo en la función fagocítica, reducción en la expresión de moléculas de adhesión e induce apoptosis en los linfocitos<sup>(3)</sup>. Durante los tres primeros meses la dosis recomienda es de 0,5 mg/Kg/día en una toma por la mañana para luego proceder a una reducción escalonada. Dependiendo de la tolerancia del receptor para con el pulmón trasplantado el tratamiento esferoidal, puede llegar a suspenderse.

## INMUNOSUPRESIÓN DE MANTENIMIENTO

**Tabla 7. Interacciones farmacológicas de la ciclosporina.**

<b>AUMENTAN NIVELES</b>	<b>DISMINUYEN NIVELES</b>	<b>NEFROTOXICIDAD SINÉRGICA</b>
Eritromicina	Rifampicina	Gentamicina
Ketoconazol	Carbamacepina	Anfotericina B
Itraconazol	Fenobarbital	Tobramicina
Fluconazol	Fenitoina	Vancomicina
Diltiazem		Ketoconazol
Nicardipino		Trimetropim-
Verapamilo		Sulfametoxazol
Danazol		Ranitidina
Metoclopramida		Melfalan
Metilprednisolona		Diclofenaco

La inmunosupresión de mantenimiento en el Tx pulmonar, como en otros órganos, se basa en combinaciones de dos o más fármacos que permitan minimizar algunos efectos secundarios y conseguir el estado inmunosupresor ideal. Generalmente se intenta conseguir esto con una combinación triple formada por un inhibidor de la calcineurina (ciclosporina o tacrolimus), un fármaco antimetabolito (azatioprina o micofenolato) y corticoides. En algunas ocasiones se puede suprimir alguno de los fármacos especialmente los antimetabolitos o los corticoides. En el Tx pulmonar la terapia de mantenimiento suele ser igual a la de inducción.

### **EFFECTOS SECUNDARIOS DE LA MEDICACIÓN INMUNOSUPRESORA**

Además del riesgo de infecciones y neoplasias sobre todo hematológicas, inevitables al tratamiento, existen otras que deben ser evaluadas durante el seguimiento del receptor de trasplante<sup>(3)</sup>:

**1. Hipertensión:** la mayoría de los pacientes tratados con ciclosporina o tacrolimus desarrollan hipertensión. Si ésta aparece, los fármacos de elección son los antagonistas del calcio y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Dentro de los primeros, el diltiazem tiene especial interés porque aumenta en forma significativa las concentraciones de ciclosporina de modo que se puede reducir la dosis de aquélla y reducir su nefrotoxicidad.

**2. Osteoporosis:** ocurre principalmente durante los primeros 6 meses postrasplante y está asociada con la administración de esteroides. Los inhibidores de la calcineurina también han sido reconocidos como factor potenciador en la génesis de la osteoporosis. El tratamiento es profiláctico y se inicia pretrasplante o a la mayor brevedad posible con calcio y vitamina D y en los casos con osteoporosis bien documentada con bifosfonatos.

**3. Cataratas:** aparecen como efecto secundario a

los corticoides.

**4. Hipercolesterolemia:** a partir del tercer mes del trasplante se pueden apreciar cifras elevadas de colesterol y LDL. Parece estar en relación con los corticoides y el estado previo del paciente. Cuando la colesterolemia supere los 250 mg/dl se recomienda usar lovastatina o similar a dosis bajas (20 mg.). Dosis más altas interaccionan con la ciclosporina y producen rabdomiolisis e insuficiencia renal.

**5. Insuficiencia renal:** puede ocurrir como resultado del uso de la ciclosporina y en menor medida por el de tacrolimus. La severidad varía con cada paciente e incluso ha sido necesario efectuar un trasplante renal. En general, responden a reducciones en la dosis de ciclosporina o tacrolimus.

**6. Complicaciones neuromusculares:** aproximadamente un 25 a 30% de los pacientes trasplantados presentan complicaciones neuromusculares como cefalea, compromiso de conciencia, convulsiones, accidente cerebrovascular, neuropatía periférica y miopatía. Se describe una leucoencefalopatía posterior manifestada por cefalea, temblor, compromiso de conciencia, convulsiones y ceguera cortical. El diagnóstico se obtiene con una RNM cerebral y generalmente responden a una suspensión transitoria de los inhibidores de la calcineurina y luego reinicio a dosis menor.

### **MANEJO DE LAS COMPLICACIONES POST TRASPLANTE PULMONAR**

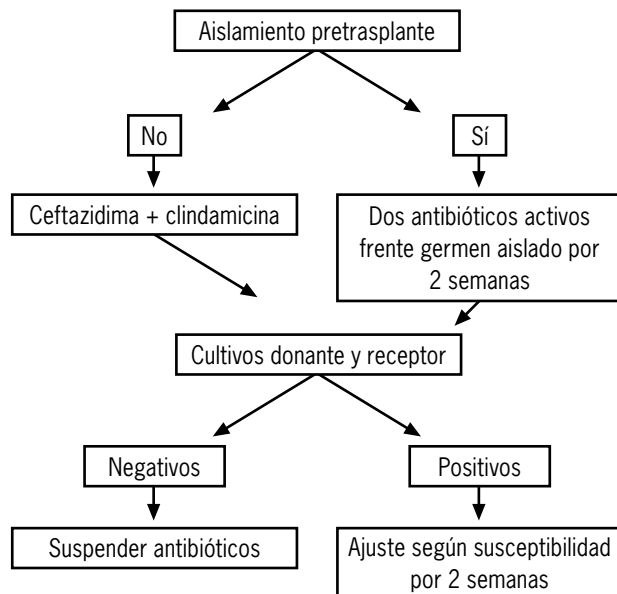
Como se comentó, las complicaciones pueden ser derivadas del tratamiento inmunosupresor, la cirugía realizada, la mayor susceptibilidad a infecciones y finalmente la posibilidad de rechazo del órgano trasplantado. De todos modos estas complicaciones tienen cierta secuencia temporal que permite mayor índice de sospecha.

## INJURIA DE REPERFUSIÓN

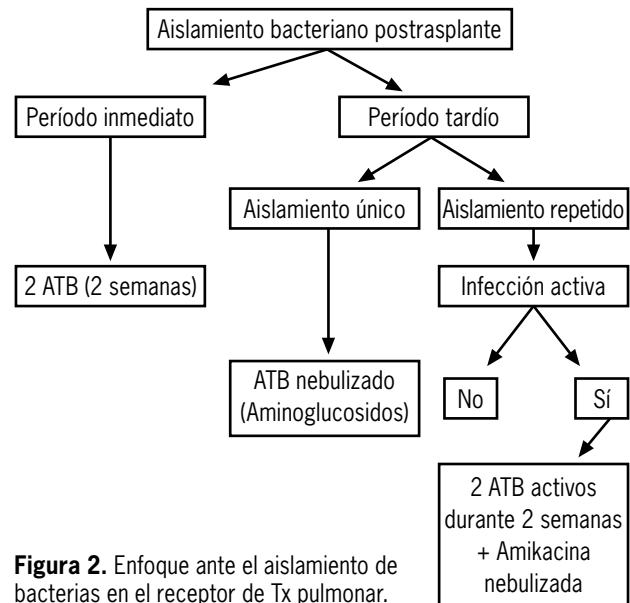
El pulmón trasplantado es sometido a una serie de injurias como consecuencia de la muerte cerebral del donante y posteriormente por el período de isquemia. Esta injuria se manifiesta como un aumento de la permeabilidad capilar del pulmón trasplantado y el consiguiente desarrollo de injuria pulmonar aguda. Ocurre la primera semana postrasplante. Radiológicamente se manifiesta por infiltrados alveolares de predominio basal y perihiliar. El manejo consiste en reducir la presión de enclavamiento pulmonar con terapia diurética, uso de presión positiva al final de la espiración (PEEP) y en casos extremos, circulación extracorpórea y hemofiltración.

## PROFILAXIS ANTIINFECCIOSA EN EL TRASPLANTE PULMONAR

Las infecciones desempeñan un papel destacado en la morbilidad y mortalidad después de un trasplante pulmonar, y la infección bacteriana es la causa más frecuente de mortalidad prematura. El pulmón trasplantado es la localización más habitual de las infecciones, pero el pulmón nativo



**Figura 1.** Profilaxis bacteriana en el receptor de Tx pulmonar.



**Figura 2.** Enfoque ante el aislamiento de bacterias en el receptor de Tx pulmonar.

también puede ser asiento de infecciones en el caso de Tx unipulmonar.

El tratamiento profiláctico constituye un gran avance en el abordaje de los pacientes trasplantados. Se plantean las siguientes pautas:

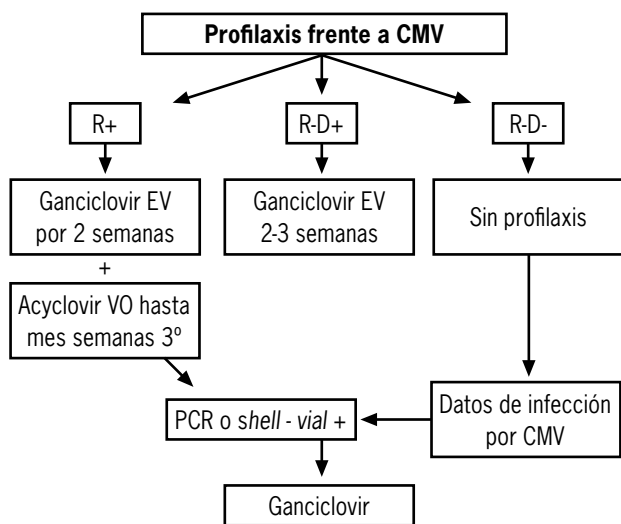
**1. Bacterias:** los microorganismos más prevalentes asociados a las infecciones precoces son la *Ps. Aeruginosa* y *St. Aureus*. El esquema propuesto de profilaxis será el señalado en la Figura 1.

El aislamiento de bacterias en muestras respiratorias en pacientes trasplantados debe ser tratado con agresividad en todo momento según se señala en la Figura 2.

**2. Virus:** después de las bacterias, el citomegalovirus (CMV) es la segunda causa más frecuente de infección en pacientes con trasplante pulmonar. Puede ser adquirida por transmisión de un donante seropositivo, por transfusión sanguínea y/o reactivación en el receptor de una infección latente. La infección por CMV puede dar lugar a una gran diversidad de síndromes clínicos: síndrome pseudogripal, neumonía, cuadro hematológico inespecífico (leucopenia o trombocitopenia), síndromes

diarreicos, hepatitis y corioretinitis. La infección por CMV induce una mayor susceptibilidad a infecciones por gérmenes oportunistas, asimismo se la ha relacionado con el desarrollo de bronquiolitis obliterante. Los pilares sobre los que se fundamenta la prevención de la infección son:

- a) Seguimiento con técnicas inmunológicas (PCR cuantitativa) y técnicas virológicas (antigenemia y cultivo rápido *shell - vial*) en sangre periférica y muestras obtenidas de lavado broncoalveolar, siempre que se realice fibrobroncoscopia. El fundamento de esta práctica se basa en que la conversión positiva de la PCR, antigenemia o *shell - vial* anticipan un estado de replicación viral cuando el paciente aún está asintomático. El tratamiento antiviral en esta situación puede limitar la carga viral de tal modo que la enfermedad no llegue a manifestarse.
- b) Profilaxis: la pauta dependerá de la serología del donante y del receptor tal como se señala en la Figura 3.



**Figura 3.** Pauta de profilaxis para CMV.

- c) Terapia anticipada de la infección por CMV: frente a un viraje positivo se iniciará tratamiento con ganciclovir por 4 semanas, el cual se pro-

longará por 3 semanas más si no se negativiza la PCR o *Shell-Vial*.

En casos de fracasos o frecuentes recaídas tras el tratamiento con ganciclovir, el antiviral de segunda elección es el foscarnet.

Otros virus pueden ocasionar infección en el paciente trasplantado: herpes simple, adenovirus, influenza, virus sincicial respiratorio, etc. De todos ellos, el más prevalente es el herpes simple, para el que se instaura profilaxis con aciclovir a partir de las dos semanas postrasplante, siempre que no esté con ganciclovir y se mantiene por toda la vida.

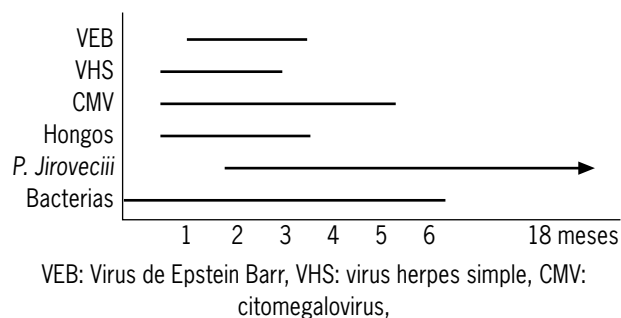
**3. Hongos:** el aislamiento de especies de *Cándida* y *Aspergillus* es frecuente en pacientes trasplantados. Los hongos del género *Cándida* son los más frecuentemente aislados, pero la neumonía es rara. Los hongos del género *Aspergillus*, son ubicuos. Se adquieren por inhalación de esporas y son responsables de infecciones con alta mortalidad. Todo aislamiento de hongo deberá ser tratado con antifúngicos y si se sospecha infección invasora se preconizará el uso de medicación parenteral, ya sea fluconazol, anfotericina B, voriconazol o caspofungina. En el caso de la profilaxis, ésta se hará con itraconazol, voriconazol o anfotericina nebulizada<sup>(4)</sup>. Gracias a la profilaxis, la neumonía por *P. Jirovecii* ha sido casi eliminada, de modo que a partir del 7º día postrasplante se iniciará trimetoprim-sulfametoxazol tres días a la semana de por vida. Este tratamiento tiene además efecto preventivo contra la infección por *Nocardia*.

**4. Vacunaciones:** se recomendará la vacuna antigripal anual. En caso de que no haya recibido la vacuna antipneumococcica, se administra un mes postrasplante.

**5. Infecciones:** a pesar de la profilaxis, las infecciones ocurren con frecuencia y deben ser tratadas energicamente, esto es hemocultivos, PCR y/o



*shell* - vial para CMV, urocultivo si corresponde. En caso de signos meníngeos debe realizarse TAC cerebral con contraste y una punción lumbar; en caso de sospecha de foco pulmonar se realizará FBC con LBA y biopsia transbronquial, que permita evaluar simultáneamente la posibilidad de rechazo. Una vez hecho esto se iniciará una cobertura antibiótica empírica considerando las posibilidades de acuerdo a la Figura 4.



**Figura 4.** Cronología de las infecciones en el paciente con trasplante de pulmón.

## COMPLICACIONES DE LAS ANASTOMOSIS

Vía aérea: pueden ser divididas en precoces y tardías. Las precoces ocurren dentro de las primeras 8 semanas postrasplante y se manifiestan como dehiscencia o infecciones de la anastomosis con la consecuente estenosis o broncomalacia. El tratamiento consiste en tratar la infección si ésta se ha objetivado y dilatación de la vía aérea con balones de dilatación esofágica, láser y más raramente, cirugía. Las tardías se refieren a la bronquiolitis obliterante asociada al rechazo crónico.

Anastomosis vasculares: las estenosis o trombosis *in situ* son raras, pero denotan gran mortalidad, de modo que debe existir un gran índice de sospecha. Se recomienda realizar un cintigrama de perfusión a todo receptor de trasplante después de una semana de trasplante. El tratamiento incluye trombolisis, dilataciones y eventualmente cirugía.

## MANEJO DEL RECHAZO AGUDO Y CRÓNICO

El rechazo agudo se produce en el 40% de los receptores en el primer mes de trasplante y ocurren en el 90% de los pacientes trasplantados en el primer año. Un 20% de los pacientes presentan 2 a 3 episodios de rechazo agudo o presentan persistencia del rechazo. Después del primer año el rechazo agudo es infrecuente. Las manifestaciones clínicas incluyen fiebre, tos, disnea y decaimiento. El examen físico revela crepitaciones y signos de derrame pleural. La radiografía de tórax puede mostrar infiltrados alveolares o intersticiales, perihiliares, localizados o difusos, en ocasiones asociados con derrame pleural. Los hallazgos de laboratorio más característicos incluyen una hipoxemia y deterioro de la función pulmonar objetivado por una caída del VEF1 de al menos un 10% de su valor basal postrasplante. Es importante recalcar que estas manifestaciones son inespecíficas y pueden ser compartidas por infecciones, de ahí la necesidad de efectuar estudio broncoscópico para evaluar histológicamente el pulmón trasplantado. El diagnóstico de rechazo agudo mediante la biopsia transbronquial tiene una sensibilidad de 61 a 94% y una especificidad de entre 90 a 100% siempre y cuando se incluyan al menos dos lóbulos pulmonares, se realicen al menos 6 biopsias y se identifiquen un mínimo de 100 alvéolos en las muestras tomadas. La intensidad del rechazo agudo se objetiva de acuerdo al grado de infiltración linfocitaria tal y como se muestra en la Tabla 8. En el paciente que se le diagnostica un rechazo agudo se recomienda el siguiente tratamiento: en los casos sintomáticos a partir de etapa A2 se administrará *bolus* de metilprednisolona a dosis de 10-15 mg/Kg/día endovenoso por tres días para luego continuar con un dosis de mantención de prednisona de 0,5 a 1 mg/Kg/día por 4 semanas, para posteriormente reducir la dosis hasta alcanzar los niveles de prednisona preterapia. Habitualmente la respuesta clínica es rápida y los cambios histopatológicos suelen regresar a las 3 a 4 semanas. En casos de recurren-

**Tabla 8. Clasificación de la intensidad del rechazo agudo.**

RECHAZO AGUDO	DESCRIPCIÓN
Grado A0:	Sin evidencia de rechazo agudo.
Grado A1:	Rechazo mínimo: infiltrados perivasculares escasos.
Grado A2:	Rechazo leve: infiltrados perivasculares alrededor de las venulas y arteriolas.
Grado A3:	Rechazo moderado: infiltrados perivasculares que se extienden dentro de los tabiques alveolares y espacios aéreos.
Grado A4:	Rechazo severo: infiltrado mononuclear difuso perivascular, intersticial y del espacio aéreo con destrucción de los pneumocitos, necrosis y vasculitis.
Grado Ax	No evaluable por muestra no satisfactoria.

cia o resistencia al tratamiento se puede intentar optimizar el tratamiento inmunosupresor, ya sea aumentando las dosis de los fármacos ya utilizados o reemplazándolos por alternativas. Esto último se logra al reemplazar la ciclosporina por tacrolimus y/o inmuran por micofenolato. Por último, si no se logra controlar el episodio de rechazo se pueden usar anticuerpos antilinfocitarios o inmunoglobulinas antilinfocitos<sup>(1, 3)</sup>.

El rechazo crónico está representado por la bronquiolitis obliterante que en esencia se trata más bien de una bronquiolitis constrictiva en donde un infiltrado linfoplasmocitario peribronquiolar va estenosando la luz bronquiolar. Constituye la principal causa de muerte postrasplante y afecta aproximadamente a los 2/3 de los pacientes trasplantados. El diagnóstico ocurre en promedio entre los 16 a 20 meses del trasplante, pero se han publicado casos precoces que ocurrieron a los 3 meses postrasplante. La etiología y los factores de riesgo aún están por definirse, pero se le atribuye a rechazo agudo no controlado, bronquiolitis linfocítica, infección por CMV, incompatibilidad HLA, edad avanzada y la presencia de neumonía en organización. De lo anterior, la asociación más fuerte ha sido la frecuencia y magnitud de los rechazos agudos. Nuevamente las manifestaciones clínicas son inespecíficas y lo más característico es el trastorno obstructivo progresivo que se objetiva en la espirometría. La radiografía de tórax

sólo puede mostrar hiperinsuflación y la TAC de tórax muestra bronquiectasias cilíndricas, zonas de vidrio esmerilado las que quedan en evidencia al realizar cortes en espiración debido al atrapamiento aéreo secundario a la obstrucción bronquiolar. Para el diagnóstico, debe efectuarse una FBC con biopsia trasbronquial básicamente para descartar otros diagnósticos, ya que el rendimiento diagnóstico de la biopsia trasbronquial para certificar una bronquiolitis es bajo, de modo que el diagnóstico se sustenta en la exclusión de otras enfermedades. La severidad del compromiso bronquiolar se objetiva con el valor del  $VEF_1$  tal como se muestra en la Tabla 9.

**Tabla 9: Etapificación clínica de la bronquiolitis obliterante (BO).**

BO no significativa (B0)	$VEF_1 \geq 90\%$ y $FEF_{25-75} > 70\%$
BOp (BOp)	$VEF_1$ 81 a 89% y/o $FEF_{25-75} < 70\%$
BO leve (B1)	$VEF_1$ 66 a 80%
BO moderada (B2)	$VEF_1$ 51 a 65%
BO severa (B3)	$VEF_1 < 51\%$

$VEF_1$ : Flujo espiratorio forzado en el primer segundo,  $FEF_{25-75}$ : Flujo espiratorio forzado 25-75%.

El tratamiento consiste en *bolus* de metilprednisona, según se detalló para el rechazo agudo, para continuar con prednisona 1mg/Kg/día por 4 semanas para luego reducir lentamente la dosis. Anticuerpos antilinfocitos o antagonistas anti-IL2 pueden usarse si no hay respuesta a los corticoides.

Habitualmente el tratamiento consigue estabilizar el deterioro funcional, pero rara vez lo revierte. En esta fase hay que prestar mucha atención a las infecciones oportunistas. Finalmente, en los casos severos se puede intentar el retrasplante con resultados pobres, por lo que debe ser evaluado caso a caso con el equipo de trasplante<sup>(5)</sup>. En consecuencia es de capital importancia la realización de espirometría forzadas periódicas para sospecha rechazo agudo o crónico.

Otras complicaciones descritas en el receptor de trasplante a saber incluyen:

- Recurrencia de la enfermedad primaria: descrito para fibrosis quística, sarcoidosis, linfangiolelliomiosomatosis y panbronquiolitis difusa. En estos casos el retrasplante debe ser considerado caso a caso.
- Neoplasias linfoproliferativas: asociado a virus de Epstein Barr. El tratamiento es la reducción de la dosis de inmunosupresores, aunque a veces es necesario administrar terapia específica para el linfoma<sup>(6)</sup>.

## PRONÓSTICO

La sobrevida del trasplante pulmonar es de 78% el primer año, 65% el tercer año y 48% el quinto año. Suele ser algo mayor si el trasplante es bipulmonar. Existe controversia sobre si el pronóstico depende también de la patología subyacente, aunque parece ser que la sobrevida se resiente en pacientes con fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar y fibrosis quística colonizada por *Burkholderia cepacia*. La causa de muerte del paciente trasplantado depende del período analizado: en el primer mes la principal causa lo constituye la insuficiencia del órgano trasplantado, luego durante el primer año, son las infecciones la principal causa de muerte. Posterior a este período es el rechazo crónico manifestado por la bronquiolitis obliterante la principal causa de muerte, ya sea por insuficiencia respiratoria progresiva o como consecuencia de su tratamiento, la aparición de infecciones graves. El cambio en la calidad de vida es difícil de estimar, si lo relacionamos con la mejoría en las pruebas funcionales respiratorias, ésta es significativa. Encuestas de calidad de vida muestran un 90% de satisfacción<sup>(1-3,7)</sup>.

## REFERENCIAS

1. Recomendaciones SEPAR: Trasplante pulmonar. Arch Bronconeumol 2001;31:307-15.
2. Borro JM. Actualización del trasplante pulmonar en España. Arch Bronconeumol 2005;41:457-67
3. Bhorade SM, Chan KM, Levine DJ, Maurer JR, Padilla ML, Walia R. Lung Trasplant considerations for the community pulmonologist. Chest 2007. www.chestnet.org/networks/lungTX.
4. Mehrad B, Paciocco G, Martinez FJ, Clark T, Mark O, Lannetoni D et al. Spectrum of Aspergillus infections in lung transplant recipients: case series and review of the literature. Chest 2001;119:169-75.
5. Estenne M, Hertz MI. Bronchiolitis obliterans after lung transplantation. Am J Respir Crit Care Med 2002;166:440-4
6. Reams BD, Page Mcadams H, Howell DN, Steale MP, Duane Davis R, Palmer SM. Posttransplant lymphoproliferative disorder: Incidence, presentation and response to treatment in lung transplant recipients. Chest 2003;124:1242-9.
7. Marjolaine M, Limbos MA, David DJ, Charles KN, Steven K. Psychological functioning and quality of life in lung transplant candidates and recipients. Chest 2000;118:408-16

### CORRESPONDENCIA



Dr. Mauricio Ruiz Carmona  
Sección de Enfermedades Respiratorias,  
Departamento de Medicina  
Hospital Clínico Universidad de Chile  
Santos Dumontt 999, Independencia, Santiago  
Fono: 978 8409  
E-mail: mruiz@redclinicauchile.cl