

Paciente subsidiario de trasplante pulmonar. Manejo del enfermo trasplantado

F. Santos Luna, J. Redel Montero, J.M. Vaquero Barrios, M.J. Cobos Ceballos

PACIENTE SUBSIDIARIO DE TRASPLANTE PULMONAR

El trasplante pulmonar (TxP) está indicado en pacientes con enfermedad respiratoria terminal y expectativa de vida corta en los que han fracasado o no existen otras posibilidades de tratamiento eficaz⁽¹⁻³⁾. Los candidatos han de estar bien informados acerca de las expectativas del trasplante, de sus posibilidades de éxito y de los riesgos que conlleva y han de mostrar una adecuada disposición y adherencia a los tratamientos⁽²⁾. La disyuntiva cantidad vs. calidad de vida es motivo de controversia en la comunidad científica dedicada al TxP. El objetivo debe contemplar la mejora de ambos aspectos, la supervivencia y la calidad de vida⁽⁴⁾.

Indicaciones del trasplante pulmonar

Las indicaciones del TxP han variado a lo largo del tiempo, incrementándose conforme se gana experiencia. Teóricamente cualquier paciente con enfermedad respiratoria terminal podría ser candidato a TxP, pero en la práctica este tratamiento está sujeto a importantes limitaciones por su elevada mortalidad intrínseca, tanto inmediata, como a largo plazo. El TxP exige tratamiento inmunosupresor de por vida, con importantes efectos secun-

darios que, junto a infecciones y rechazo, limitan la supervivencia de los pacientes trasplantados⁽⁵⁾. Por ello, los candidatos habrán de estar libres de contraindicaciones y comorbilidades significativas y reunir las condiciones adecuadas para poder soportar el tratamiento con las suficientes garantías de éxito.

En la práctica, las indicaciones del TxP se resumen en unas cuantas entidades: enfisema, fibrosis quística, fibrosis pulmonar e hipertensión pulmonar, siendo el resto de indicaciones escasas o anecdóticas.

El trasplante habrá de plantearse cuando el paciente se encuentre en un punto evolutivo de su enfermedad en el cual el pronóstico vital se ve gravemente comprometido, con expectativas de supervivencia inferiores a las ofertadas por el trasplante^(4,6). No obstante, pese al deterioro clínico y funcional, ha de conservar un estado general, nutricional y psicológico, que le permita soportar el tiempo de espera, la cirugía del TxP y el curso postoperatorio con suficientes garantías de éxito⁽⁵⁾. Este momento es lo que se denomina "ventana de oportunidad del trasplante"⁽⁷⁾. Aunque no hay parámetros inequívocos, hay datos que nos ayudan a valorar, en las principales indicaciones del TxP, cuál es el momento óptimo para derivar a los pacientes al grupo de TxP y para considerar su inclusión en lista

de espera; momentos que no siempre han de ser coincidentes.

Derivación de candidatos al grupo de trasplante

En general, la remisión de un paciente para su valoración por el grupo de trasplante pulmonar ha de considerarse cuando la supervivencia previsible a los 2 ó 3 años sea inferior al 50%, cuando el deterioro funcional sea avanzado o cuando concurren ambas circunstancias^(2,3). El tiempo en lista de espera dependerá de los tiempos de espera habituales que maneja el grupo de trasplante y de la cantidad de pacientes en lista, así como de determinadas características del receptor, como la talla o el grupo sanguíneo. Los pacientes con fibrosis pulmonar, fibrosis quística o hipertensión pulmonar idiopática soportan peor los tiempos de espera largos y tienen tasas de mortalidad en lista de espera superiores a los que padecen enfisema o hipertensión pulmonar con síndrome de Eisenmenger⁽⁶⁾.

Es aconsejable que la derivación sea precoz, pues así dará tiempo a completar el proceso de evaluación de candidatos y a corregir aspectos que pueden suponer aumento del riesgo para TxP (desnutrición, altas dosis de esteroides, etc.)^(2,3).

Criterios específicos según la enfermedad de base

No existen estudios controlados que permitan asentar las recomendaciones para derivar a los pacientes a TxP. Las guías publicadas para la indicación y selección de candidatos se basan en estudios retrospectivos, en registros de pacientes y en opiniones de expertos.

La decisión de derivar a un paciente para TxP no debe basarse en un único criterio, pues no existen criterios únicos que determinen la mortalidad inmediata con el suficiente valor predictivo. Hay que tomar en consideración una diversidad de datos clínicos, como la frecuencia y gravedad de las exacerbaciones, la necesidad de oxigenoterapia, el deterioro nutricional, etc., y de datos funcionales, como la intensidad y ritmo de la pérdida funcional, evaluados por espirometrías, gasometrías, pruebas de esfuerzo, etc.⁽²⁾.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

El envío para TxP de pacientes con EPOC habrá de considerarse cuando evidencian un deterioro progresivo pese al tratamiento óptimo incluyendo broncodilatadores, oxígeno y rehabilitación respiratoria. La estimación del momento adecuado para la derivación es complicada, ya que los pacientes con EPOC, pese a estar muy sintomáticos y limitados, pueden tener un pronóstico vital relativamente bueno, por lo que con frecuencia se plantea la necesidad de justificar el TxP principalmente con vistas a mejorar la calidad de vida^(2,9).

La supervivencia sin el TxP disminuye conforme aumenta la edad y empeoran el deterioro funcional y el estado nutricional. Varios de estos factores son analizados por el índice BODE (*body mass index, airflow obstruction, dyspnea, exercise capacity index*), un sistema multidimensional de puntuación, de 0 a 10, que incluye el estado nutricional (índice de masa corporal), el grado de obstrucción (porcentaje del FEV1 respecto del teórico), el grado de disnea (escala de la disnea del *Medical Research Council* modificada) y la capacidad de ejercicio (prueba de caminar durante 6 minutos, P6MM)⁽¹⁰⁾ (Tabla I). Un índice BODE > 7 se asocia a una mediana de supervivencia en torno a 3 años, menor de la que cabe esperar tras el TxP. Los pacientes con índice BODE entre 5 y 6 probablemente no se beneficien del trasplante en términos de supervivencia, pero habrá de considerarse su derivación al grupo de trasplante para su evaluación⁽²⁾. Los pacientes con FEV1 < 20% y DLCO < 20% o enfisema de distribución homogénea también tienen una mediana de supervivencia en torno a 3 años. Los ingresos hospitalarios por reagudización hipercápnica suponen un mal pronóstico, con supervivencia a los 2 años < 50%.

Fibrosis quística (FQ)

En los pacientes con FQ los aspectos relacionados con la colonización/infección crónica de las vías aéreas cobran un máximo interés, por el riesgo de infecciones tras el TxP. No obstante, actual-

Tabla I. Índice BODE (modificado de la referencia 10)

Variable	Puntuación			
	0	1	2	3
FEV1 (% del teórico)	≥ 65	50-64	36-49	≤ 35
Distancia en la P6MM	≥ 350	250-349	150-249	≤ 149
Disnea MRCM*	0-1	2	3	4
IMC	> 21	≤ 21		

FEV1: volumen espiratorio forzado en el 1^{er} segundo; P6MM: prueba de caminar durante 6 minutos; Disnea MRCM: escala de la disnea del Medical Research Council modificada; IMC: índice de masa corporal = peso (kg)/talla² (m).

*Escala de la disnea MRCM

Grado 0 Disnea sólo ante actividad física muy intensa
 Grado 1 Disnea al andar muy rápido o al subir una cuesta poco pronunciada
 Grado 2 Disnea que le incapacita para andar al mismo paso que otras personas de la misma edad
 Grado 3 Disnea que le obliga a parar antes de los 100 metros, pese a caminar a su paso y en terreno llano
 Grado 4 Disnea al realizar mínimos esfuerzos de la actividad cotidiana, como vestirse o que impide al paciente salir de su domicilio

mente no es posible identificar ninguna contraindicación absoluta basada en el tipo de microorganismo aislado o en su patrón de resistencias⁽²⁾. Hay estudios que demuestran que la mortalidad a medio plazo se incrementa significativamente en pacientes con FQ infectados por el complejo *Burkholderia cepacia*, en particular *Burkholderia cenocepacia* genomovar III, por lo que muchos centros trasplantadores actualmente rehúsan aceptar para el TxP a pacientes crónicamente infectados por este microorganismo⁽¹¹⁾.

Los pacientes con FQ están expuestos a sufrir una agudización grave que precise de ventilación mecánica (VM) en UCI. La cuestión de trasplantar o no en estas condiciones es tema de debate, ya que los resultados publicados son contradictorios. En general, el TxP en estas condiciones se considera de forma individualizada, si el paciente había sido previamente evaluado e incluido en lista de espera, siempre que no concurra ninguna otra disfunción orgánica significativa u otro factor excluyente.

Definir predictores de mortalidad en la FQ es difícil, ya que la naturaleza heterogénea y multisistémica de la enfermedad hace que la evolución y el pronóstico estén sometidos a una amplia variabilidad interindividual⁽²⁾. En la práctica, se debe considerar la derivación al grupo de trasplante cuando el FEV1 es < 30% del teórico o cuando se detec-

ta un descenso rápido del mismo. En mujeres menores de 20 años que sufren un deterioro rápido, la derivación ha de ser también rápida, pues el pronóstico es particularmente malo^(1,2). La derivación también habrá de considerarse en pacientes que han precisado ingreso en UCI por exacerbación grave, en los que sufren neumotórax refractario/recurrente o hemoptisis grave no controlada con embolizaciones terapéuticas, independientemente del estado funcional previo. La decisión de incluir a un paciente en lista de espera de TxP habrá de basarse en una evaluación razonada de los indicadores de gravedad tales como el deterioro del FEV1, la existencia de insuficiencia respiratoria, de hipercapnia y de hipertensión pulmonar.

En pacientes con bronquiectasias por causas distintas a FQ no existen recomendaciones específicas. En general, se siguen las mismas que para la FQ.

Fibrosis pulmonar idiopática y neumonía intersticial no específica

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) o neumonía intersticial usual (NIU) es la más grave de las neumopatías intersticiales de origen desconocido. La mediana de supervivencia sin el TxP es de 2,5 a 3,5 años⁽²⁾. La rápida progresión de la enfermedad, la falta de tratamientos médicos con impacto positivo sobre la supervivencia y la alta mortali-

dad en lista de espera de TxP que sufren los pacientes con FPI indican que la derivación ha de ser precoz tras el diagnóstico^(1,2,12).

El tipo histológico tiene implicación pronóstica; cambios histológicos de NIU identifican a los pacientes con peor pronóstico, mientras que alteraciones típicas de neumonía intersticial no específica (NINE) tienen mejor pronóstico, que empeora conforme avanza la fibrosis.

El deterioro funcional avanzado (FVC < 60%, DLCO < 40-50%) se asocia a una alta mortalidad. No obstante, pacientes con volúmenes pulmonares relativamente bien conservados pueden tener cifras de mortalidad similares a aquellos con peor función. Por ello, unas pruebas funcionales poco alteradas no justifican retrasar el envío del paciente al grupo de trasplante. El deterioro funcional acelerado, con descenso de FVC \geq 10% en 6 meses y el descenso de la saturación arterial de oxígeno (SatO₂) por debajo del 88% durante la P6MM identifica a un subgrupo de pacientes con muy alto riesgo de mortalidad⁽²⁾. La intensidad de la fibrosis, estimada en la TACAR con un valor mayor de 2 en la escala de fibrosis, es decir, con panalización que afecta a más del 25% del lóbulo, se relaciona con reducción de la supervivencia.

La enfermedad pulmonar intersticial asociada a las enfermedades del tejido conectivo puede mostrar gran variabilidad de presentación y evolución interindividual, por lo que cada caso habrá de ser considerado de forma individualizada. Ha de comprobarse que la enfermedad sistémica se encuentra en estado quiescente. Generalmente, la evidencia de vasculitis sistémica activa descarta la opción del trasplante.

Hipertensión arterial pulmonar

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es un trastorno progresivo y grave inducido por un incremento en la resistencia vascular pulmonar que termina ocasionando la muerte por fracaso ventricular derecho.

La etiología de la HAP tiene implicación pronóstica. La HAP asociada a esclerodermia tiene peor pronóstico que la HAP idiopática (HAPI), mientras que los pacientes con HAP debida a cortocircui-

Tabla II. Clases funcionales en pacientes con hipertensión pulmonar. Escala NYHA/OMS

I	Sin limitación de la actividad física. La actividad física habitual no ocasiona disnea, cansancio, dolor torácico o presíncopes
II	Ligera limitación de la actividad física. El paciente se encuentra bien en reposo. La actividad física habitual le ocasiona disnea o cansancio, dolor torácico o presíncopes
III	Marcada limitación de la actividad física. El paciente se encuentra bien en reposo. Actividad inferior a la habitual le ocasiona disnea o cansancio, dolor torácico o presíncopes
IV	Incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física sin que se produzcan síntomas. La disnea y/o el cansancio pueden estar presentes en reposo y se acentúan con la mínima actividad física. Están presentes signos de insuficiencia cardíaca derecha y síncope

tos cardíacos congénitos tienen supervivencias prolongadas. En los pacientes con enfermedad venooclusiva pulmonar y con hemangiomas capilar pulmonar el pronóstico es pésimo, por la falta de tratamiento médico específico.

El estado funcional evaluado mediante la clase funcional NYHA/OMS (Tabla II) y la capacidad de esfuerzo, evaluada principalmente por la P6MM, se correlacionan con la supervivencia en pacientes con HAPI. Los que se encuentran en clase funcional III o IV y los que caminan menos de 332 metros tienen mayor riesgo de muerte⁽²⁾.

Datos del registro norteamericano de hipertensión pulmonar indican una supervivencia muy reducida en pacientes no tratados con índice cardíaco menor de 2 L/min/m², presión sistólica en arteria pulmonar igual o mayor de 85 mmHg y presión en aurícula derecha igual o mayor de 20 mmHg (mayor de 12 mmHg en estudios posteriores)⁽¹³⁾.

En las últimas décadas, los avances en el tratamiento médico han mejorado notablemente el pronóstico de la HAPI. La supervivencia mejora en los pacientes tratados con epoprostenol intravenoso y probablemente ocurra igual con otros fár-

macos específicos como bosentán, treprostinil, sildenafil, etc.⁽¹⁴⁾. Hasta la fecha no hay estudios que demuestren que los tratamientos combinados puedan mejorar el pronóstico en la HAP, si bien, la mayoría de los grupos apuran las opciones de terapia médica con combinación de dos o tres fármacos antes de considerar la opción del trasplante.

Otras enfermedades

Enfermedades como la sarcoidosis, la linfangiomiomatosis y la histiocitosis X son poco frecuentes. Dada la escasa experiencia acumulada y el curso crónico y variable de estas enfermedades, no existen indicadores precisos para derivar a los pacientes ni para indicar el TxP. La derivación al grupo de trasplante se considerará en pacientes con afectación funcional grave (clase funcional III o IV NYHA/OMS) y el trasplante cuando además estén presentes marcadores de mal pronóstico como hipoxemia o hipertensión pulmonar.

Trasplante pulmonar pediátrico

Las indicaciones del trasplante pulmonar pediátrico también han evolucionado, como en adultos.

La FQ es la principal indicación en niños mayores de 10 años. En ellos, son válidos los criterios de derivación y trasplante anteriormente expuestos en adultos con FQ. En niños pequeños las indicaciones son heterogéneas (HAPI, enfermedades cardíacas o vasculares congénitas, anomalías del desarrollo pulmonar o de la adaptación a la vida extrauterina), por lo que no pueden establecerse indicaciones precisas^(1,15).

Retrasplante pulmonar

No existen criterios definidos para indicar el retrasplante pulmonar. La indicación está limitada por la falta de donantes y por el alto grado de dificultad técnica que condiciona una alta mortalidad precoz. La opción se contempla en casos seleccionados de pacientes autónomos, ambulatorios, sin comorbilidad significativa y con deterioro funcional grave y progresivo debido al rechazo crónico de un TxP previo.

La Tabla III resume las guías para derivar a pacientes y para indicar el TxP en las distintas patologías, atendiendo a las diversas consideraciones pronósticas.

Tabla III. Guías para la derivación y la indicación de trasplante en las diversas enfermedades respiratorias (modificada de la referencia 2)

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

- Guía para derivar a los pacientes
 - Índice BODE > 5
- Guía para indicar el trasplante
 - Índice BODE \geq 7 o al menos uno de los siguientes:
 - Hospitalización previa por reagudización con hipercapnia ($\text{PaCO}_2 > 50$ mmHg)
 - Hipertensión pulmonar, cor pulmonale o ambos, pese a oxigenoterapia continua
 - FEV1 < 20% con DLCO < 20% o con enfisema de distribución homogénea

Fibrosis quística y otras causas de bronquiectasias

- Guías para derivar
 - FEV1 < 30% del teórico o en rápido descenso (en particular en mujeres jóvenes)
 - Exacerbación de la enfermedad respiratoria que requiera estancia en UCI
 - Incremento en la frecuencia de las exacerbaciones que requieren antibioterapia
 - Neumotórax refractario o recurrente
 - Hemoptisis recurrente que no se controla con embolizaciones terapéuticas
- Guías para indicar el trasplante
 - Insuficiencia respiratoria oxígeno dependiente
 - Hipercapnia
 - Hipertensión pulmonar

.../...

Tabla III. (Continuación)

Fibrosis pulmonar idiopática y neumonía intersticial no específica

- Guías para derivar
 - Evidencia histológica o radiológica de NIU, independientemente del valor de la VC
 - Evidencia histológica de NINE en fase de fibrosis
- Guía para indicar el trasplante
 - Evidencia histológica o radiológica de NIU y alguno de los siguientes:
 - DLCO < 39% del predicho
 - Descenso \geq 10% de la FVC a lo largo de 6 meses de seguimiento
 - Descenso de la SatO₂ por debajo del 88% durante la P6MM
 - Panalización en la TACAR torácica (puntuación > 2 en la escala de fibrosis)
 - Evidencia histológica de NINE y alguno de los siguientes:
 - DLCO < 35% del predicho
 - Descenso \geq 10% de la FVC o > 15% de la DLCO en 6 meses de seguimiento

Hipertensión arterial pulmonar

- Guías para derivar
 - Clase funcional III o IV NYHA/OMS, independientemente del tratamiento en curso
 - Enfermedad rápidamente progresiva
- Guías para indicar el trasplante
 - Persistencia en clase funcional III o IV, a pesar del tratamiento médico máximo
 - Recorrido < 350 metros en la P6MM o en descenso
 - Falta de respuesta al tratamiento con epoprostenol i.v. o equivalente
 - IC < 2 L/min/m²
 - PAD > 15 mmHg

Sarcoidosis

- Guía para derivar
 - Clase funcional NYHA III o IV
- Guías para indicar el trasplante
 - Limitación funcional (clase funcional NYHA III o IV) y cualquiera de los siguientes:
 - Hipoxemia en reposo
 - Hipertensión pulmonar
 - PAD > 15 mmHg

Otras enfermedades: linfangoiomiomatosis, histiocitosis X

- Guía para derivar
 - Clase funcional NYHA III o IV
- Guías para indicar el trasplante
 - Grave deterioro en la función pulmonar y en la capacidad de ejercicio
 - Hipoxemia en reposo

Trasplante pulmonar pediátrico

- Guía para derivar
 - Enfermedad que no responde al tratamiento médico y quirúrgico máximo
 - Clase funcional NYHA III o IV
- Guía para trasplantar
 - Cianosis grave, fallo cardíaco derecho y bajo gasto cardíaco

PaCO₂: presión arterial de anhídrido carbónico; FEV1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; DLCO: prueba de difusión pulmonar de monóxido de carbono; UCI: unidad de cuidados intensivos; VC: capacidad vital; NIU: neumonía intersticial usual; NINE: neumonía intersticial no específica; FVC: capacidad vital forzada; SatO₂: saturación arterial de oxígeno; TACAR: tomografía axial computarizada, alta resolución; P6MM: prueba de caminar durante 6 minutos; NYHA: New York Heart Association; OMS: Organización Mundial de la Salud; IC: índice cardíaco; PAD: presión de aurícula derecha.

Tabla IV. Contraindicaciones del trasplante pulmonar

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 altamente seleccionados, puede ser considerado el trasplante combinado de pulmones y otros órganos (corazón, hígado, riñones)
- Infección extrapulmonar crónica incurable, incluyendo hepatitis crónica activa por virus B, hepatitis por virus C e infección por VIH
- Enfermedad neuromuscular progresiva
- Deformidad significativa de la caja torácica o de la columna vertebral
- Falta de adherencia al tratamiento demostrada o incapacidad para cumplir el tratamiento indicado, el seguimiento médico o ambos
- Condiciones psicológicas o psiquiátricas que supongan una incapacidad para cooperar y cumplir el tratamiento médico indicado
- Falta de soporte socio-familiar consistente
- Adicción activa o en tiempo < 6 meses a sustancias como alcohol, tabaco, narcóticos o tóxicos ilegales

Contraindicaciones relativas

- Edad > 65 años
- Situación clínica crítica o inestable (p. ej., estado de shock)
- Limitación funcional grave con escasas posibilidades de rehabilitación
- Colonización por bacterias multirresistentes o de alta virulencia, hongos o micobacterias
- Obesidad grave, definida por índice de masa corporal > 30 kg/m²
- Osteoporosis grave o sintomática
- Necesidad de ventilación mecánica
- Otras condiciones médicas, como diabetes, hipertensión arterial, úlcera péptica o enfermedad por reflujo gastroesofágico

Contraindicaciones del trasplante pulmonar

El TxP es un procedimiento complejo con elevada morbilidad-mortalidad perioperatoria. El proceso de evaluación de candidatos deberá atender a la búsqueda de posibles comorbilidades y condiciones médicas o psicosociales que puedan repercutir negativamente sobre el riesgo del trasplante o sobre los resultados⁽¹⁾. Las contraindicaciones absolutas hacen referencia a condiciones que contraindican formalmente el TxP, mientras que las relativas se erigen en factores de riesgo que, considerados de forma aislada, no suelen tener peso suficiente como para contraindicar el tratamiento pero, a medida que se van sumando, pueden agravar el riesgo del trasplante hasta hacerlo intolerable.

La Tabla IV resume las contraindicaciones absolutas y relativas que suelen ser consideradas en los candidatos a trasplante pulmonar.

MANEJO DEL PACIENTE TRASPLANTADO

Los avances en las técnicas quirúrgicas y anestésicas y en los cuidados postoperatorios son la causa de que las complicaciones quirúrgicas del TxP hayan disminuido en la actualidad, aunque siguen siendo factores que determinan una importante morbimortalidad postoperatoria⁽¹⁶⁾. El paciente trasplantado requiere la toma de medicación inmunosupresora de por vida, que condiciona un riesgo elevado de infecciones, tumores y complicaciones metabólicas diversas. Analizamos las principales complicaciones del paciente trasplantado.

Complicaciones inmediatas**Disfunción primaria del injerto**

También llamada daño de reperfusión o respuesta de reimplantación. Constituye la principal causa de morbimortalidad del postoperatorio inme-

diato⁽¹⁶⁾. Se debe fundamentalmente a la disfunción endotelial del injerto como consecuencia de la isquemia, tras la interrupción de la circulación en el donante y la reperfusión, una vez implantado en el receptor. También influye en su patogenia el trauma quirúrgico, la interrupción de la circulación linfática y la denervación pulmonar⁽¹⁷⁾. Su frecuencia ha disminuido debido a las mejores soluciones de preservación, la disminución de los tiempos de isquemia y la mejor selección y cuidado de los donantes.

Complicaciones de la vía aérea

Las complicaciones de la sutura bronquial comprenden la dehiscencia, la estenosis y la broncomalacia. Suponen el 10 a 20% de las complicaciones, aunque se asocian a una escasa mortalidad. La dehiscencia de la anastomosis es una complicación precoz, de las primeras semanas tras el TxP, mientras que el resto de complicaciones suelen instaurarse a partir del primer mes. En su patogenia se han identificado diversos factores causales, como la isquemia bronquial, fallos en la técnica quirúrgica o en la preservación del injerto, tiempos de isquemia prolongados, rechazo e infecciones. Suelen diagnosticarse precozmente por una clínica florida junto a las técnicas de imagen y la fibrobroncoscopia (FB)⁽¹⁸⁾. Suelen responder a técnicas de broncoscopia intervencionista y rara vez precisan cirugía⁽¹⁹⁾.

Rechazo agudo

Pese a la utilización de combinaciones de fármacos inmunosupresores, los episodios de rechazo agudo (RA) afectan a más del 50% de los pacientes trasplantados. Sin embargo, la pérdida inmediata de función debida a RA ocurre en menos del 10% de los pacientes⁽²⁰⁾. El primer episodio de RA típicamente tiene lugar al final de la primera semana, siendo su incidencia mayor en la segunda y tercera semanas postrasplante. La presentación clínica es inespecífica, con disnea, febrícula y leucocitosis, asociada a nuevos infiltrados en la radiografía de tórax o progresión de los ya existentes. El diagnóstico diferencial con las infecciones es obligado. Aunque el diagnóstico del RA puede ser clínico apo-

yado por la respuesta favorable al tratamiento con bolos de esteroides, es de desear la confirmación anatomopatológica y gradación de la intensidad del mismo mediante biopsia transbronquial. En las muestras histológicas, es característica la presencia de infiltrados perivasculares linfocitarios. Hay que tener en cuenta siempre que la infección puede predisponer al rechazo, el tratamiento del rechazo a la infección y que ambos pueden coexistir simultáneamente. El tratamiento se basa en bolos de metilprednisolona, seguido de una pauta de reducción de corticoides orales y optimizar el resto del tratamiento inmunosupresor. En caso de rechazo agudo refractario y/o recurrente hay que valorar cambios en el régimen inmunosupresor⁽²¹⁾.

Otras complicaciones precoces⁽²²⁾

Las complicaciones pleurales son frecuentes en el postoperatorio inmediato y pueden influir en la pérdida de función del injerto y en la morbilidad del paciente.

Diversas complicaciones neurológicas pueden estar presentes en pacientes trasplantados. La parálisis parcial del nervio ciático poplíteo externo suele ocurrir en pacientes desnutridos, con escaso panículo adiposo, por compresión neural durante el acto quirúrgico. Las lesiones del nervio frénico, parestias y parálisis, durante la cirugía dificultan la mecánica ventilatoria y pueden condicionar tiempos de ventilación mecánica prolongados. La lesión del vago se ha implicado en la patogenia de la gastroparesia postrasplante.

Complicaciones tardías

Infecciones

Las infecciones juegan un papel destacado en la mortalidad precoz y la tardía tras el TxP⁽²³⁾. Las infecciones bacterianas son las causantes de más de la mitad de las muertes debidas a infección. La neumonía bacteriana y la neumonitis por CMV son las entidades más relevantes por su elevada morbilidad. Las infecciones pueden ser transmitidas desde el órgano implantado o adquiridas *de novo*, por extensión desde vías respiratorias superiores o desde el pulmón nativo remanente. Son

factores favorecedores el obligado ambiente de inmunosupresión, la pérdida del reflejo tusígeno y de la función mucociliar, la lesión de la vía aérea por el daño de isquemia-reperfusión, la interrupción del drenaje linfático, la contaminación bacteriana del injerto y el contacto permanente del pulmón con el exterior.

Infecciones bacterianas

Son más comunes en el periodo postrasplante precoz y vuelven a cobrar interés en periodos más avanzados del seguimiento, una vez desarrollado el rechazo crónico. En series históricas se hablaba de una prevalencia de hasta el 35%, que en la actualidad se ha reducido hasta el 10%. La prevención de las infecciones se basa en el tratamiento antibiótico empírico o sobre la base de aislamientos previos. Se considera como patógeno potencial a todo agente infeccioso aislado en los primeros días postrasplante⁽²⁴⁾. El diagnóstico de neumonía y bronquitis aguda sigue los criterios habituales. Los microorganismos más comúnmente aislados son: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* sp, *Stenotrophomonas maltophilia* y *Staphylococcus aureus*. El tratamiento de la infección bacteriana se basa en los cultivos y antibiogramas de las secreciones bronquiales, pero, dado que los resultados de los cultivos suelen demorarse, el tratamiento antibiótico inicial habrá de ser empírico, en base al conocimiento de la flora habitual del hospital, resistencias microbiológicas y la prevalencia de los distintos patógenos según la enfermedad de base. Por norma, el tratamiento antibiótico debe incluir fármacos activos frente a *Pseudomonas* sp y *Staphylococcus aureus*.

Infecciones virales

La más importante es la infección por citomegalovirus (CMV). Su incidencia, junto con las bacterias oportunistas, es más alta en los primeros seis meses postrasplante⁽²⁴⁾. El origen del CMV puede proceder de un donante seropositivo, por transfusiones de sangre o hemoderivados, por la reactivación del virus en un receptor previamente infectado o tratarse de una infección adquirida *de novo*⁽²⁵⁾. La infección por CMV se basa en la detección del virus en un paciente asintomático. La enfermedad por CMV,

por el contrario, implica además la existencia de un cuadro clínico compatible (síndrome pseudogripal, trastornos hematológicos, como leucopenia y trombopenia, gastroenterocolitis, hepatitis, coriorretinitis, etc.) o cambios histológicos característicos⁽²⁶⁾. La infección por CMV induce un estado de inmunodepresión frente a otros microorganismos, haciendo más proclives a los pacientes a adquirir infecciones graves por patógenos oportunistas. La neumonitis por CMV se ha implicado con el desarrollo de un síndrome de bronquiolitis obliterante (SBO) como expresión clínica del rechazo crónico del injerto. La profilaxis antiviral y la terapia anticipada con fármacos antivirales eficaces (ganciclovir/valganciclovir) han reducido la morbimortalidad por CMV.

Infecciones fúngicas

El aislamiento de especies de *Candida* y *Aspergillus* no es infrecuente tras el TxP. Los hongos del género *Candida* son los más frecuentemente aislados como microorganismos colonizadores de las vías respiratorias superiores y digestivas. Para la profilaxis digestiva se utiliza nistatina en solución oral⁽²³⁾. Los hongos del género *Aspergillus*, en particular *Aspergillus fumigatus*, pueden ser responsables de infecciones asociadas a una alta prevalencia y mortalidad. El espectro clínico varía desde infecciones locales hasta formas angioinvasivas o diseminadas. El diagnóstico de presunción se establece en base a un cuadro clínico-radiológico-endoscópico compatible y el aislamiento del hongo en especímenes biológicos. La profilaxis antifúngica, ya sea oral con derivados imidazolínicos o tópica con aerosoles de anfotericina⁽²⁷⁾, se han demostrado muy eficaces.

La infección por *Pneumocystis jiroveci* ha sido virtualmente eliminada desde que se realiza profilaxis universal con trimetoprim-sulfametoxazol, el cual tiene además efecto preventivo frente a otros microorganismos, como *Toxoplasma*, *Nocardia* y *Listeria*.

Complicaciones no infecciosas

Neoplasias

Además de la predisposición a las infecciones, los fármacos inmunosupresores se relacionan con el desarrollo de enfermedades malignas. La inci-

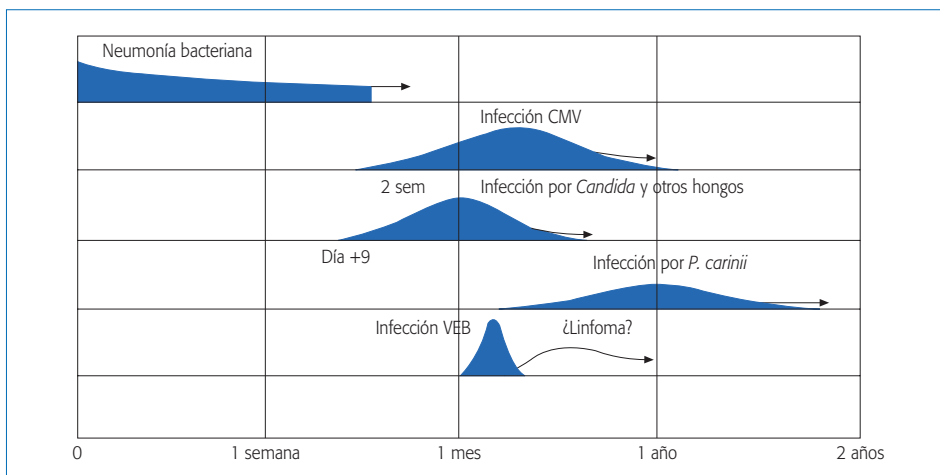


Figura 1. Cronología de las complicaciones infecciosas.

dencia de tumores en pacientes trasplantados es de 20 a 30 veces superior a la población general.

Enfermedades linfoproliferativas

La enfermedad linfoproliferativa postrasplante (ELPT) se relaciona con los efectos de la inmunosupresión y con la infección por el virus de Epstein-Barr (VEB). Este agente, cuando se adquiere *de novo* tras el trasplante, induce proliferación clonal linfocítica, que puede abocar al desarrollo de una variedad de procesos que van desde la neumonitis intersticial hasta el linfoma diseminado. Por lo general, se desarrolla en el primer año postrasplante y afecta al 6% de los trasplantados de pulmón. Suele afectar al injerto pulmonar en forma de nódulos, masas o infiltrados generalmente asintomáticos. También pueden aparecer fuera del órgano trasplantado, siendo en este caso el SNC el lugar de presentación más común⁽²⁸⁾. A veces se presenta como enfermedad diseminada. La ELPT supone un empeoramiento pronóstico. La supervivencia de los pacientes que desarrollan ELPT tras el TxP es del 50% al año y 19% a los dos años. El diagnóstico se sospecha por la presentación clínico-radiológica y el momento de aparición tras el TxP en un receptor previamente seronegativo para el VEB. La biopsia del órgano o territorio afectado confirma el diagnóstico. El tratamiento de la ELPT se sustenta en la reducción de la inmunosupresión,

la utilización de fármacos antivirales, inmunoterapia, quimioterapia y radioterapia convencional y cirugía de exéresis de las lesiones residuales.

Neoplasias no linfoproliferativas

Entre las más prevalentes se incluyen los carcinomas cutáneos epidermoides y basocelulares, melanomas, carcinomas de vulva, cuello uterino y periné y sarcoma de Kaposi. Los carcinomas cutáneos son los más frecuentes y suelen asentar en cabeza y cuello. La exposición solar es un factor de primera magnitud en su aparición. Aunque acarrear problemas estéticos, no suelen ser invasivos ni metastatizar.

Rechazo crónico

El rechazo crónico sigue siendo la principal causa de morbimortalidad a largo plazo tras el TxP⁽¹⁶⁾. Suele manifestarse en forma de obstrucción de las vías aéreas, que se inicia a nivel de las vías finas (bronquiolitis obliterante) (BO) y acaba por afectar a la totalidad del sistema bronquial, con desarrollo de bronquiectasias. Raramente se presenta antes del tercer mes postrasplante, alcanzando su máxima incidencia durante los dos primeros años, si bien el riesgo persiste indefinidamente. No se conocen con exactitud los mecanismos patogénicos que llevan al desarrollo de una BO. En la práctica se habla de SBO cuando el paciente desarrolla un deterioro funcional progresivo con patrón obstructivo e

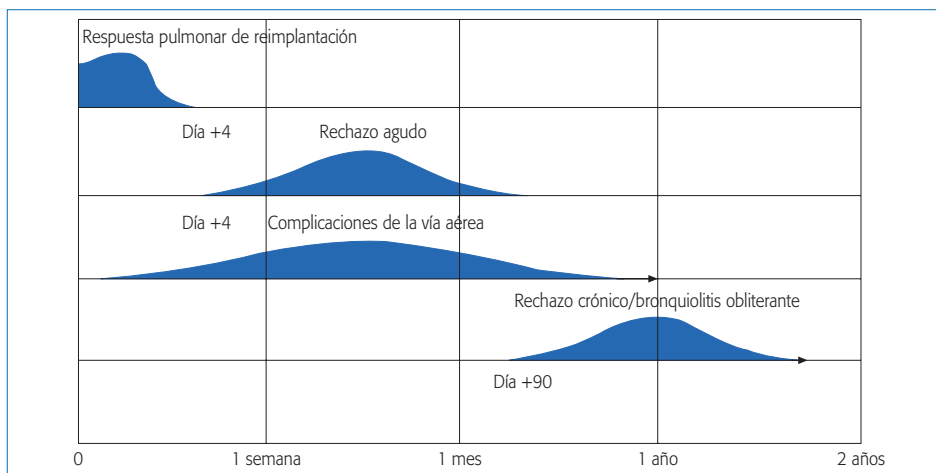


Figura 2. Cronología de las complicaciones no infecciosas.

hiperinflación pulmonar, habiéndose descartado otras causas de obstrucción, sin que sea necesaria la demostración histológica de BO⁽²⁹⁾. El tratamiento del rechazo crónico establecido es difícil ya que la respuesta no siempre se consigue y, aunque pueda frenar el deterioro funcional, éste no suele ser reversible. Existen diversas estrategias de tratamiento, como la corticoterapia a altas dosis, terapia citolítica, cambios de la inmunosupresión⁽³⁰⁾ y fármacos inmunomoduladores (estatinas, macrólidos, etc.).

Complicaciones metabólicas

Pueden ser múltiples, con impacto pronóstico en la morbimortalidad. Incluyen fundamentalmente la hipertensión arterial, diabetes, osteoporosis, insuficiencia renal e hiperlipidemia. Se deben fundamentalmente al uso de la medicación inmunosupresora y son responsables del 10% de las complicaciones tardías del TxP⁽²²⁾.

Las Figuras 1 y 2 resumen la cronología de las complicaciones del paciente trasplantado.

BIBLIOGRAFÍA

- Maurer JR, Frost AE, Estenne M, Higenbottam T, Glanville AR. International guidelines for the selection of lung transplant candidates. The International Society for Heart and Lung Transplantation, the American Thoracic Society, the American Society of Transplant Physicians, the European Respiratory Society. *J Heart Lung Transplant* 1998; 17: 703-9.
- Orens JB, Estenne M, Arcasoy S et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update—A consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25: 745-55.
- Glanville AR, Estenne M. Indications, patient selection and timing for referral for lung transplantation. *Eur Respir J* 2003; 22: 845-52.
- Nathan SD. Lung transplantation. Disease-specific considerations for referral. *Chest* 2005; 127: 1006-16.
- Merlo CA, Orens JB. Selection of candidates for lung transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2007; 12: 479-84.
- Santos Luna F, Lama Martínez R. Trasplante pulmonar. Criterios de selección y evaluación de candidatos. *Neumosur* 2000; 12: 120-30.
- Arcasoy SM, Kotloff RM. Lung transplantation 1999; 340: 1081-91.
- 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.
- Martínez FJ, Kotloff R. Prognostication in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: implications for lung transplantation. *Semin Respir Crit Care Med* 2001; 22: 489-98.
- Celli BR, Cote CG, Marin JM et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in Chronic Obstructive pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 1005-12.
- Boussaud V, Guillemain R, Grenet D et al. Clinical outcome following lung transplantation in patients with cystic

- fibrosis colonized with *Burkholderia cepacia* complex: results from two French centres. *Thorax* 2008; 63: 732-7.
12. Martínez FJ, Safrin S, Weycker D et al. The clinical course of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med* 2005; 142: 963-7.
 13. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115: 343-9.
 14. Benedict N, Seybert A, Mathier MA. Evidence-Based Pharmacologic Management of Pulmonary Arterial Hypertension. *Clin Therap* 2007; 29: 2134-53.
 15. Mallory GB, Spray TL. Paediatric lung transplantation. *Eur Respir J* 2004; 24: 839-45.
 16. Trulock EP, Christie JD, Edwards LB et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fourth official adult lung and heart-lung transplant report-2007. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26: 782-95.
 17. Perrot M, Keshavjee S. Lung preservation. *Chest Surg Clin N Am* 2003; 13: 433-62.
 18. Álvarez A, Algar J, Santos F et al. Airway complications after lung transplantation: a review of 151 anastomoses. *Eur J Cardiothoracic Sur* 2001; 19: 381-7.
 19. Redel-Montero J, Cosano-Povedano A, Muñoz-Cabrera L et al. Endoscopic treatment of main airway disruption. *J Bronchol* 2005; 12: 25-7.
 20. Borro JM, de la Torre M. Complicaciones del trasplante pulmonar. En: Parrilla P, Ramírez P, Ríos A, coords. *Manual sobre donación y trasplante de órganos*. 1ª ed. Madrid: Arán Ediciones; 2008. p. 415-22.
 21. Lama Martínez R, Santos Luna F, Vaquero Barrios JM. Trasplante pulmonar. En: Soto Campos JG, coord. *Manual de diagnóstico y terapéutica en Neumología*. 1ª ed. Madrid: Ergon; 2005. p. 623-41.
 22. Vaquero Barrios JM, Lama Martínez R, Santos Luna F. Complicaciones no pulmonares en el paciente trasplantado de pulmón. En: Pérez Bernal JB, coord. *Actualizaciones en trasplantes*. 7ª ed. Sevilla: Egea Impresores; 2006. p. 479-88.
 23. Salvatierra A y Grupo de Trasplante Pulmonar Reina Sofía de Córdoba. Trasplante pulmonar en España. *Arch Bronconeumol* 2004; 40 (Supl 6): 41-8.
 24. Varela A, Álvarez A, Román A, Usseti P, Zurbano F; Grupo de Trabajo de la SEPAR. Guía SEPAR en Trasplante Pulmonar. *Arch Bronconeumol* 2001; 37: 307-15.
 25. Ettinger NA, Bailey TC, Trulock EP et al. Cytomegalovirus infection and pneumonitis. Impact after isolated lung transplantation. Washington University Lung Transplant Group. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 1017-23.
 26. Zamora MR. Cytomegalovirus and lung transplantation. *Am J Transplant* 2004; 4: 1219-26.
 27. Monforte V, Román A, Gabalda J et al. Nebulized amphotericin B prophylaxis for *Aspergillus* infections in lung transplantation: study of risk factors. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 1274-81.
 28. Preiksaitis JK, Keay S. Diagnosis and management of posttransplant lymphoproliferation disorder in solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 38-46.
 29. Yousem S. Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: an update of the diagnosis criteria. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21: 297-310.
 30. Lama R, Santos F, Algar FJ, Álvarez A, Baamonde C. Lung transplants with tacrolimus and mycophenolate mofetil: a review. *Transplant Proc* 2003; 35: 968-73.