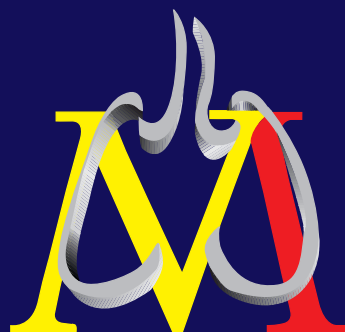


**Monografías NEUMOMADRID**

**VOLUMEN XX / 2012**

# **Trasplante pulmonar**

**PABLO GÁMEZ GARCÍA  
ROSALÍA LAPORTA HERNÁNDEZ**



Monografía NEUMOMADRID

VOLUMEN XX/2012

# TRASPLANTE PULMONAR

Pablo Gámez García  
Rosalía Laporta Hernández



“La información contenida en este documento no debe considerarse como recomendación de uso de los productos farmacéuticos y sus indicaciones. Por favor, antes de prescribir cualquier medicamento, consulte la Ficha Técnica vigente”

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, [www.cedro.org](http://www.cedro.org)) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra.

© NEUMOMADRID. C/ CEA BERMÚDEZ 46-1 derecha. 28003 Madrid

Edita: Ergon. C/ Arboleda, 1. 28221 Majadahonda (Madrid).

ISBN: 978-84-15351-67-2

Depósito Legal: M-304-2013

Monografías de la Sociedad Madrileña  
de Neumología y Cirugía Torácica

VOLUMEN XX/2012

# TRASPLANTE PULMONAR

Pablo Gámez García  
Rosalía Laporta Hernández

## Junta Directiva

*Presidente:* Dr. José M. Rodríguez González-Moro  
*Vicepresidente Neumólogo:* Dr. Francisco Javier García Pérez  
*Vicepresidente Cirujano Torácico:* Dra. Ana M<sup>a</sup> Gómez Martínez  
*Secretaria:* Dra. Belén López-Muñiz Ballesteros  
*Tesorero:* Dr. Sergio Alcolea Batres  
*Vocal Congresos:* Dra. M<sup>a</sup> Jesús Rodríguez Nieto  
*Vocal Científico:* Dra. Dolores Álvaro Álvarez  
*Vocal Grupos de Trabajo:* Dr. Luis Gómez Carrera  
*Vocal Pediatría:* Dra. M<sup>a</sup> Carmen Luna Paredes  
*Vocal M.I.R.:* Dra. Ana María González Salazar  
*Expresidente en ejercicio:* Dr. Rodolfo Álvarez-Sala Walther

## Comité Científico

*Presidente:*  
Dra. Dolores Álvaro Álvarez

*Vocales:*  
Dra. Eva Arias Arias  
Dra. Mercedes García-Salmones Martín  
Dra. M<sup>a</sup> Antonia Gómez Mendieta  
Dr. Luis Jiménez Hiscock  
Dra. Eva Mañas Baena  
Dra. M<sup>a</sup> Teresa Río Ramírez  
Dr. Felipe Villar Álvarez



# Índice de capítulos

|   |     |
|---|-----|
| <b>Trasplante pulmonar: introducción</b> . . . . .  | 7   |
| <i>Piedad Ussetti Gil</i>   |     |
| <b>Trasplante pulmonar: selección de candidatos, momento del trasplante y elección del procedimiento</b> . . . . .                          | 11  |
| <i>Mayte Lázaro-Carrasco de la Fuente, Maribel Barrio Gómez de Agüero, Cristina López García-Gallo, Gemma Díaz Nuevo</i>                    |     |
| <b>Papel de la rehabilitación en el trasplante pulmonar</b> . . . . .   | 21  |
| <i>Lourdes Juarros Monteagudo, Mercedes Ramos Solchaga, Sonsoles Guadalix Iglesias</i>  |     |
| <b>Selección del donante. Ampliación del pool de donación: donación en asistolia y perfusión pulmonar <i>ex vivo</i></b> . . . . .          | 35  |
| <i>F. Javier Moradiellos Díez, Silvana Crowley Carrasco, Daniel Valdívila Concha, Andrés Varela de Ugarte</i>                               |     |
| <b>Cuidados perioperatorios. Cirugía. Soporte extracorpóreo como puente al trasplante y en el postrasplante (Novalung, ECMO).</b> . . . . . | 47  |
| <i>Pablo Gámez García, Andrea Mariscal de Alba, Olga González González</i>  |     |
| <b>Complicaciones precoces postquirúrgicas y retrasplante</b> . . . . .   | 59  |
| <i>José M<sup>a</sup> Borro Maté, Rosario Vicente Guillén, Gabriel Sales Badía</i>  |     |
| <b>Terapia postrasplante: inmunosupresión y profilaxis</b> . . . . .  | 71  |
| <i>Alicia de Pablo Gafas, Rodrigo Alonso Moralejo</i>   |     |
| <b>Evolución funcional postrasplante</b> . . . . .  | 85  |
| <i>Virginia Luz Pérez González, Carlos José Álvarez Martínez, Alicia de Pablo Gafas</i>   |     |
| <b>Complicaciones infecciosas del trasplante pulmonar</b> . . . . .   | 95  |
| <i>Antonio Román Broto, Josep Román Martín, Joan Gavalda Santapau</i>   |     |
| <b>Complicaciones no infecciosas del injerto</b> . . . . .  | 103 |
| <i>Rosalía Laporta Hernández, Miriam Aguilar Pérez, Christian García Fadul</i>  |     |
| <b>Monitorización del paciente con trasplante pulmonar. Complicaciones sistémicas</b> . . . . .   | 115 |
| <i>Felipe M. Zurbano Goñi, David Iturbe Fernández, José M. Cifrián Martínez</i>   |     |

|   |     |
|---|-----|
| Autocuidados y educación sanitaria del paciente con trasplante pulmonar . . . . . | 125 |
| <i>María Enriquez Jiménez, M<sup>a</sup> Trinidad Muñoz Gómez</i>                 |     |
| Índice de autores . . . . .   | 137 |
| Índice de materias . . . . .  | 139 |

# TRASPLANTE PULMONAR: INTRODUCCIÓN

Piedad Ussetti Gil

En 1963 Hardy demostró que el trasplante pulmonar era técnicamente posible. Veinte años después, Cooper y su grupo consiguieron supervivencias prolongadas en dos receptores de trasplante pulmonar, preservando la anastomosis bronquial e incorporando la ciclosporina A en el esquema de inmunosupresión inicial. Tras casi 50 años y más de 30.000 procedimientos en todo el mundo, el trasplante es actualmente una opción terapéutica a considerar en determinados pacientes con enfermedad pulmonar avanzada<sup>(1)</sup>.

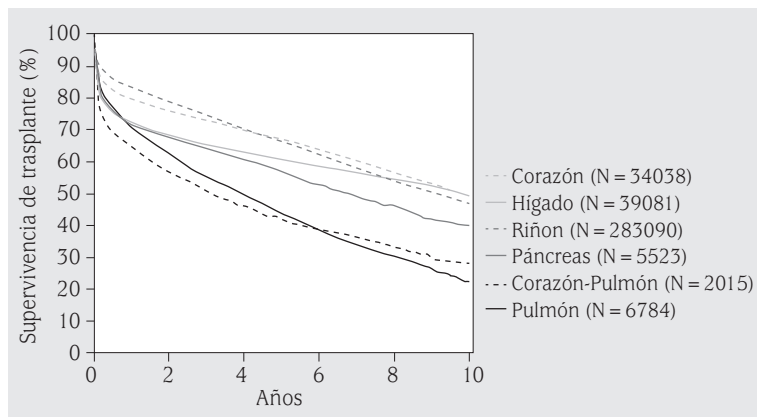
Se estima que menos del 1 % de los pacientes potencialmente candidatos a trasplante pulmonar se benefician actualmente de esta intervención. Este hecho contrasta con el mayor acceso al trasplante de otros pacientes con enfermedades crónicas como la insuficiencia renal. El limitado número de injertos pulmonares disponibles y la menor supervivencia precoz y tardía en relación con otros órganos, pueden explicar en parte la menor generalización del trasplante pulmonar (Fig. 1).

España es un ejemplo a nivel mundial en todos los aspectos relacionados con la dona-

ción de órganos. La ONT incrementa anualmente el número de donaciones, gracias a la generosidad intrínseca de la población española, y a la gestión eficiente del proceso de donación. La tasa de donantes por millón de población (pmp) es la más elevada del mundo y ha superado la cifra de 35 pmp. En el año 2011 se obtuvieron 1.667 donaciones y se realizaron más de 4.200 trasplantes de órgano<sup>(2)</sup>.

El número de trasplantes pulmonares en España expresado por millón de población (pmp) es de 5 pmp, similar al de otros países industrializados como EE.UU., pero muy inferior al del trasplante renal. Existen actualmente 7 unidades de trasplante pulmonar en nuestro medio y desde el inicio de la actividad trasplantadora hace más de 20 años se han realizado casi 3.000 procedimientos. El número anual de trasplantes se ha visto incrementado progresivamente hasta estabilizarse alrededor de las 250 intervenciones anuales (Figs. 2 y 3).

A pesar de los excelentes resultados en cuanto a donación de órganos, el número de injertos pulmonares disponibles es claramente



**FIGURA 1.** Supervivencia tras el trasplante de órgano sólido. Datos comparativos entre los distintos órganos. A destacar la menor supervivencia precoz y tardía de los receptores de trasplante pulmonar en relación con el trasplante cardiaco, hepático o renal.



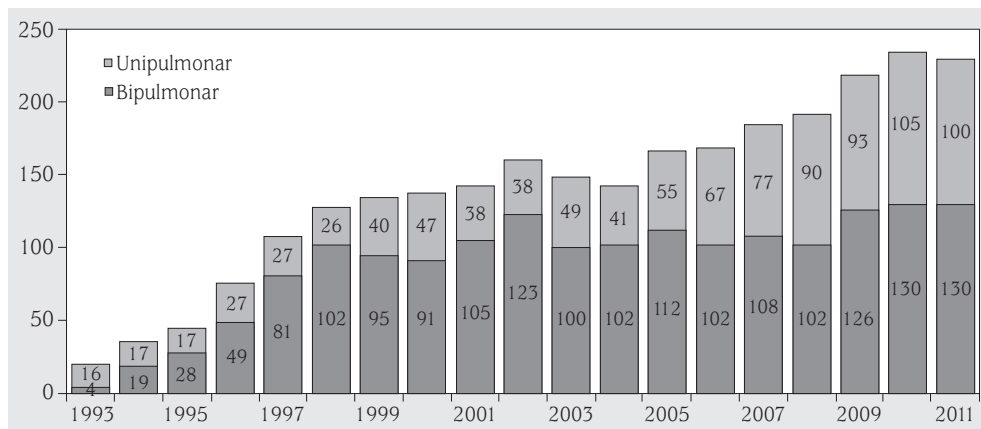


FIGURA 2. Evolución anual del número de trasplantes en España.

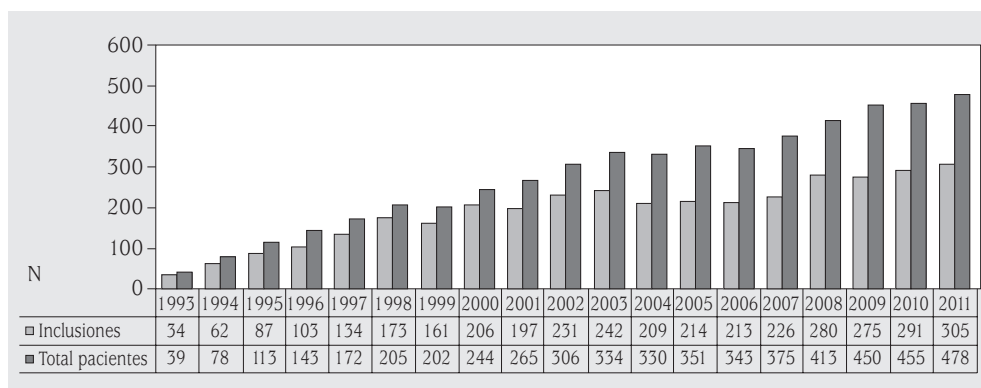


FIGURA 3. Evolución anual del número de pacientes en lista de espera y el número total de trasplantes.

insuficiente. Actualmente, sólo el 10% de los donantes multi-orgánicos presentan un pulmón óptimo para su implantación. El envejecimiento progresivo de la población en general, y de los donantes en particular, constituyen una dificultad adicional a superar a corto plazo.

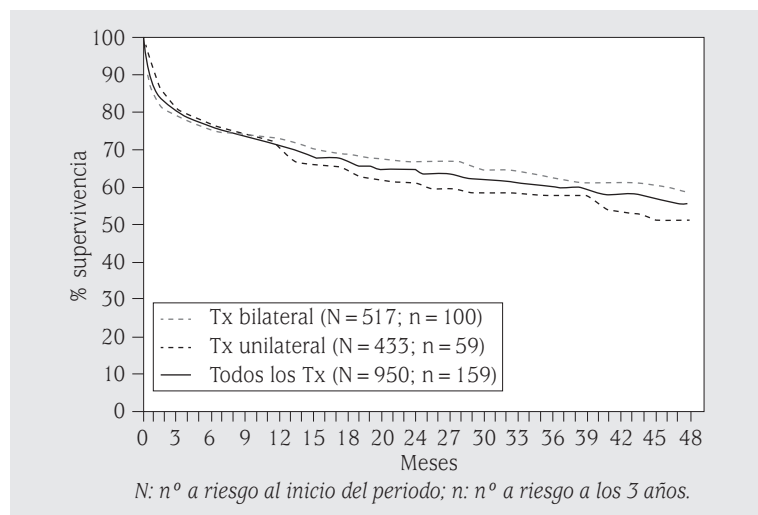
Las medidas generales para incrementar en número de injertos pulmonares son, por un lado, incrementar el número de donantes y, por otro “reparar” los órganos con alteraciones potencialmente reversibles.

El número de donantes puede incrementarse a partir de la generalización de la donación en asistolia, controlada o no controlada, la aceptación de donantes de mayor edad sin patología pulmonar, y expandiendo los criterios de aceptación del órgano<sup>(3)</sup>.

Por otro lado, la aplicación de los sistemas de reperfusión *ex vivo* puede permitir tratar y recuperar un mayor número de injertos con edema y/u otras alteraciones potencialmente reversibles, actualmente consideradas inadecuadas para la donación<sup>(4)</sup>.

A pesar de que algunas de estas medidas ya están siendo aplicadas de forma parcial en algunas unidades de trasplante, el número de procedimientos se ha estancado, mientras que aumenta en el número de pacientes en lista de espera<sup>(2)</sup>.

La desproporción entre órganos disponibles y potenciales candidatos es un reto que nos obliga a estar alertas sobre otras fuentes potenciales de injertos actualmente en desarrollo.



**FIGURA 4.** Curva de supervivencia (Kaplan Meier, long Rank) global y por tipo de trasplante en los receptores adultos del registro Español de trasplante (Tomada de ref. 7).

Las técnicas de bioingeniería con células madre han logrado sintetizar con éxito algunos tejidos, como piel, cartilago y vasos sanguíneos, pero la compleja red microscópica vascular ha dificultado la obtención de órganos más complejos como el pulmón. Recientemente se han desarrollado órganos “biofabricados” a partir de células madre cultivadas sobre una matriz orgánica. Tras eliminar las células del órgano y dejar sólo el esqueleto o “andamiaje” del mismo se implantan cultivos de células madre extraídas del propio paciente, hecho que elimina la posibilidad de rechazo. Los animales de experimentación a los que se les han implantado pulmones biofabricados han sido capaces de sobrevivir durante horas. La biofabricación compatible de una parte o de la totalidad del pulmón, sin riesgo de rechazo ni necesidad de tratamiento inmunosupresor, puede cambiar nuestra visión del trasplante pulmonar, limitada a un número seleccionado de pacientes.

En este contexto de escasez de órganos, la selección de los receptores debe ser cuidadosa y dirigida hacia la obtención del “mayor beneficio” individual y colectivo después de la intervención. Nuestra responsabilidad como profesionales del trasplante es ofrecer este “bien limitado” a los pacientes que más lo necesitan, pero que, a la vez, tienen mayores

posibilidades de sobrevivir después de la intervención. La experiencia acumulada en las distintas Unidades de Trasplante y en las bases de datos de los Registros Internacionales ha permitido establecer unas recomendaciones generales que intentan identificar a los “receptores más óptimos” capaces de sobrevivir en la lista de espera y después de la intervención<sup>(5,6)</sup>.

Por otro lado, los potenciales receptores deben conocer adecuadamente las limitaciones de la intervención. Con frecuencia el paciente contempla el trasplante con esperanzas de obtener la curación de su enfermedad. Las expectativas reales del trasplante deben ser “informadas” con rigor, pero “administradas” sin caer en el derrotismo. Es difícil mantener un equilibrio entre el derecho a la información veraz, y no truncar al mismo tiempo las expectativas que el paciente y sus familiares han depositado en la intervención.

La supervivencia post-trasplante en nuestro país es equiparable a la publicada en el registro internacional (Fig. 4)<sup>(7,8)</sup>. Los avances en el manejo perioperatorio y en la inmunosupresión han permitido mejorar la supervivencia a medio y corto plazo, pero han impactado de forma menos importante en la supervivencia a largo plazo. Este hecho puede ser debido, en parte, a los efectos adversos del tratamiento inmunosupresor y/o al desarrollo

de inmunorreactividad tardía no inhibida con los fármacos inmunosupresores actualmente disponibles.

El riesgo de rechazo agudo e infecciones, aunque mayor en los primeros meses post-trasplante, se mantiene a lo largo de la vida del paciente. La disfunción crónica del injerto puede aparecer a partir del primer año post-trasplante, y su desarrollo se asocia a distintos factores de riesgo de tipo inmunológico y no inmunológico.

El paciente trasplantado debe mantener “de por vida” el tratamiento inmunosupresor y realizar controles médicos periódicos de forma indefinida. En este sentido, es fundamental entrenar y educar a los receptores de forma adecuada y facilitar el seguimiento compartido entre las unidades de referencia y el centro trasplantador<sup>(9)</sup>.

Los resultados del trasplante pulmonar pueden optimizarse si elegimos al receptor apropiado, lo informamos de forma correcta, lo trasplantamos en el momento oportuno y lo cuidamos de forma adecuada antes y después de la intervención. Son asignaturas pendientes incrementar el número de órganos disponibles y prevenir adecuadamente el rechazo agudo, las infecciones y la disfunción crónica del injerto.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kotloff RM. Lung transplantation. Preface. *Clin Chest Med.* 2011; 32 (2): xiii-xiv.
2. ONT. <http://www.ont.es/infesp/Memorias/Forms/AllItems.aspx> <http://www.ont.es/infesp/Memorias/Forms/AllItems.aspx>
3. Gómez-de-Antonio D, Campo-Cañaverall JL, Crowley S, Valdivia D, Cordoba M, Moradiellos J et al. Clinical lung transplantation from uncontrolled non-heart-beating donors revisited. *J Heart Lung Transplant.* 2012; 31: 349-53.
4. Warnecke G, Moradiellos J, Tudorache I, Kühn C, Avsar M, Wiegmann B, et al. Normothermic perfusion of donor lungs for preservation and assessment with the Organ Care System Lung before bilateral transplantation: a pilot study of 12 patients. *Lancet.* 2012; 380: 1851-8.
5. Román A, Ussetti P, Solé A, Zurbano F, Borro JM, Vaquero JM, et al. Guías para la selección de los candidatos a trasplante pulmonar. Recomendaciones SEPAR. *Arch Bronconeumol.* 2011; 47: 303-9.
6. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan JJ et al. Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. 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.
7. Coll E, Santos F, Ussetti P, Canela M, Borro JM, De La Torre M et al Registro español de trasplante. Primer informe. *Arch Bronconeumol.* 2012. [Epub ahead of print]
8. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Dobbels F et al. International Society of Heart and Lung Transplantation. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29<sup>th</sup> adult lung and heart-lung transplant report-2012. *J Heart Lung Transplant.* 2012; 31: 1073-86.
9. Seguimiento del paciente trasplantado pulmonar en su lugar de residencia. Manual SEPAR 2010. <http://www.separ.es/biblioteca-1/Biblioteca-para-Profesionales/manuales>

# TRASPLANTE PULMONAR: SELECCIÓN DE CANDIDATOS, MOMENTO DEL TRASPLANTE Y ELECCIÓN DEL PROCEDIMIENTO

Mayte Lázaro-Carrasco de la Fuente, Maribel Barrio Gómez de Agüero, Cristina López García-Gallo, Gemma Díaz Nuevo

## INTRODUCCIÓN

El objetivo del trasplante pulmonar (TXP) es mejorar la supervivencia y calidad de vida de pacientes con enfermedad pulmonar avanzada e irreversible. Esta ganancia en supervivencia está bien establecida en pacientes con fibrosis quística (FQ), fibrosis pulmonar (FPI) e hipertensión pulmonar (HTP)<sup>(1)</sup>.

Se estima que España realiza hasta el 6% de los trasplantes a nivel mundial, cifra en aumento constante dado el elevado número de donaciones de que disponemos en este país<sup>(2)</sup>.

La selección del receptor es uno de los aspectos más importantes para el éxito de un programa de trasplante. Los candidatos deben cumplir unos criterios generales y otros específicos según la enfermedad de base, de acuerdo con las recomendaciones propuestas por la *International Society for Lung and Heart Transplantation* (ISHLT) en 2006<sup>(3)</sup>.

La mayoría de las recomendaciones que aparecen en este capítulo se basan en la opinión de expertos, estudios retrospectivos y en los registros nacionales e internacionales.

## SELECCIÓN DE CANDIDATOS

### Indicaciones generales

En principio, son subsidiarios de TXP aquellos pacientes con enfermedad pulmonar crónica en estadio avanzado, con evidencia de progresión de la misma, supervivencia estimada inferior a los 2 años y una vez empleados todos los recursos terapéuticos disponibles. Además, el paciente debe estar adecuadamente informado y estar dispuesto a cumplir el tratamiento<sup>(3)</sup>.

### Contraindicaciones absolutas

Las situaciones descritas a continuación se consideran contraindicaciones absolutas ya que hacen muy poco probable que aumente la supervivencia del paciente después del trasplante.

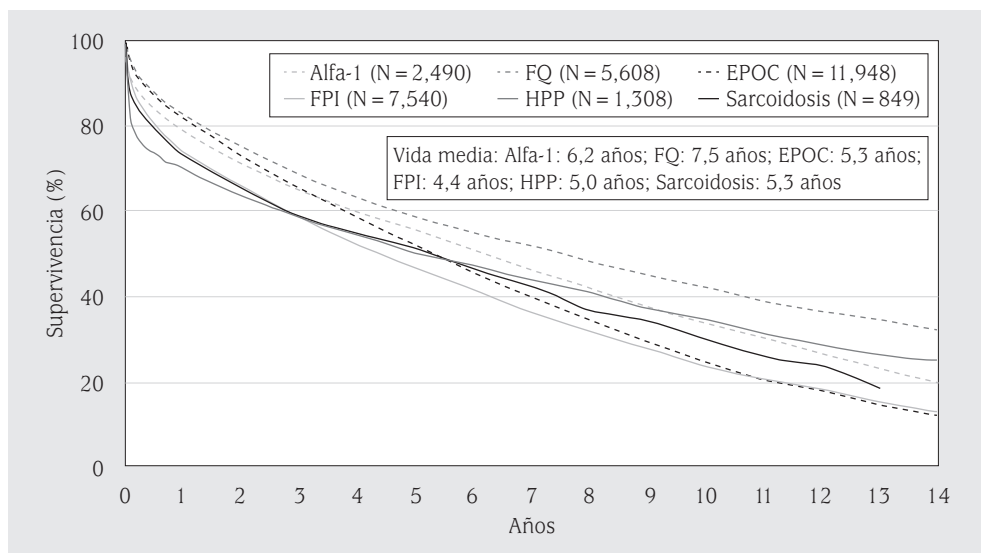
- Diagnóstico de cáncer en los últimos 2 años, con excepción de tumores de piel basocelular o escamoso. En general, se recomienda un periodo libre de enfermedad de entre 3 y 5 años. Sin embargo, es necesario un periodo libre de enfermedad de 5 años en el cáncer renal extracapsular, el cáncer de mama estadio II o de alto grado, el cáncer de colon en estadios superiores al A de Dukes y el melanoma estadio III o superior. Aunque el cáncer de pulmón contraindica el trasplante, los pacientes con un carcinoma bronquioloalveolar pueden valorarse de forma individualizada.
- Disfunción de órganos vitales (hígado, riñón, corazón...). En estos casos se puede considerar un trasplante combinado. Destacar que:
  - El paciente no debe padecer enfermedad coronaria significativa intratable. Sin embargo, aquellos pacientes con lesiones susceptibles de tratamiento pueden ser valorados de forma individualizada.
  - La FE de VI debe ser superior al 40% medida por cateterismo cardiaco. Si la disfunción es importante, se puede valorar un trasplante cardiopulmonar.
- Infección sistémica no controlada.
- Pacientes con hepatitis B o C y enfermedad hepática asociada.

- Deformidad significativa de la pared torácica o de la columna y enfermedad neuromuscular progresiva.
- Falta de adherencia al tratamiento, insuficiente colaboración en la realización de pruebas diagnósticas o de seguimiento, inestabilidad psicológica o familiar grave o incapacidad para seguir el programa de rehabilitación pretrasplante.
- Presencia de hábitos tóxicos (tabaco, drogas, alcohol, narcóticos...) los 6 meses previos al trasplante.
- Adecuado estado nutricional con un peso entre el 70 y el 130 % del peso ideal.

### Contraindicaciones relativas

Se debe realizar una valoración individualizada en cada caso, ya que la suma de varias contraindicaciones relativas puede aumentar el riesgo. Se debe considerar:

- Edad superior a los 65 años para el trasplante unipulmonar, mayor de 60 años para el bipulmonar y mayor de 55 años para el cardiopulmonar. El último Consenso Internacional incide en considerar para trasplante a aquellos pacientes en el límite de edad sin comorbilidad asociada<sup>(5)</sup>.
  - Pacientes en ventilación mecánica invasiva. En estos casos también se debe tener en cuenta si el paciente ya ha sido valorado para trasplante. La ventilación no invasiva no se considera una contraindicación, ya que puede servir como puente al trasplante.
  - Colonización del tracto respiratorio por gérmenes resistentes.
  - Osteoporosis severa o sintomática.
  - Patología asociada de difícil manejo (hipertensión arterial, reflujo gastroesofágico, diabetes...).
  - Cirugía torácica previa.
  - Tratamiento con esteroides sistémicos a dosis superior a los 20 mg cada 24 horas.
  - En pacientes con infección VIH la experiencia es muy limitada. Si bien, en algunos centros se ha trasplantado a estos pacientes con resultados aceptables<sup>(4)</sup>.
- Los pacientes con FQ, por las peculiaridades de su enfermedad, merecen algunas consideraciones específicas:
    - La colonización del tracto respiratorio por *Burkholderia cenocepacia* y por *Mycobacterium abscessus* tiene un efecto negativo sobre la supervivencia posttrasplante. Sin embargo, se consideran contraindicaciones relativas porque en algunos centros con experiencia y resultados aceptables se sigue trasplantando a estos pacientes. Cuando se aceptan, deben ser tratados agresivamente antes del trasplante para disminuir la carga bacteriana. Después del trasplante se recomienda administrar pautas de inmunosupresión más bajas y mantener el tratamiento antibiótico<sup>(5)</sup>.
    - La mayoría de los pacientes con FQ están colonizados por *Pseudomonas aeruginosa* resistentes en el momento del trasplante y es muy frecuente que se sigan aislando en el postrasplante inmediato. Sin embargo, no se considera una contraindicación ya que estudios recientes demuestran que el impacto del patrón de resistencias sobre la supervivencia postrasplante es mínimo<sup>(6)</sup>.
    - La colonización por *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans* y *Staphylococcus aureus* meticilina resistente no ha demostrado que modifique la supervivencia postrasplante, por lo que no lo contraindica<sup>(7,8)</sup>.
    - La colonización pretrasplante por mohos, especialmente por *Aspergillus* sp., aumenta la morbimortalidad postrasplante, ya que su aislamiento se asocia a complicaciones de la sutura bronquial y al desarrollo de enfermedad pulmonar invasiva en el 6-16 % de los casos. Por este motivo, se administra profilaxis antifúngica en el postoperatorio inmediato y en algunos programas también se trata pretrasplante<sup>(9,10)</sup>.
    - Los pacientes con aspergilosis broncopulmonar alérgica, aspergilosis pul-



**FIGURA 1.** Supervivencia Kaplan-Meier según la enfermedad de base. Alfa-1: enfisema por déficit de alfa 1 antitripsina; FQ: fibrosis quística; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FPI: fibrosis pulmonar idiopática; HPP: hipertensión pulmonar primaria.

monar invasiva e infección activa por *Mycobacterium tuberculosis* se deben tratar antes del trasplante.

- Hasta el 15% de los pacientes con FQ presentan afectación hepática. Cuando la hepatopatía es severa se debe valorar la posibilidad de un trasplante combinado pulmonar y hepático<sup>(11)</sup>.
- Es importante recordar que la incidencia de osteoporosis en pacientes con FQ aumenta con la edad y que puede llegar a afectar hasta al 14% de estos pacientes mayores de 18 años, por lo que se debe detectar y tratar precozmente<sup>(12)</sup>.

### MOMENTO DEL TRASPLANTE

En general, se debe considerar enviar a un paciente para valorar trasplante pulmonar cuando se estime que tiene aproximadamente un 50% de posibilidades de sobrevivir en los próximos 2 a 3 años<sup>(13)</sup>.

Se considera que se ha alcanzado el momento o ventana del trasplante cuando la expectativa y calidad de vida son lo suficientemente malas como para precisar el trasplan-

te, pero la situación física del paciente es lo suficientemente buena como para superar la intervención.

La decisión de cuándo remitir a un paciente a una unidad de trasplante dependerá del médico que le lleva y la decisión de si se acepta e incluye en lista dependerá de la Unidad de Trasplante. Esto último, a su vez, va a depender de tres factores: ganancia de supervivencia con el trasplante, pronóstico de la enfermedad de base y tiempo estimado en lista de espera.

### Supervivencia con el trasplante

Según el último Registro Internacional, la supervivencia media global para el trasplante en 2012 fue de 5,5 años. Además, se aprecia un aumento de la supervivencia tanto a corto como a largo plazo en la última década.

Según la enfermedad de base, los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y FQ son los que presentan mejor supervivencia precoz, mientras que los pacientes con FQ e HTP son los que presentan mejor supervivencia a los 10 años del trasplante<sup>(14)</sup> (Fig. 1).

### Pronóstico de la enfermedad de base

Aunque es difícil predecir la expectativa de vida de un paciente en concreto, existen recomendaciones específicas para cada enfermedad que ayudan a decidir en qué momento se deben enviar a una Unidad de Trasplante y cuando deben entrar en lista de espera<sup>(5)</sup>.

### Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Esta patología constituye la primera indicación de trasplante pulmonar.

Determinar el momento más adecuado para el trasplante es complicado, ya que existen pacientes muy sintomáticos pero con buen pronóstico y al contrario.

La supervivencia de estos pacientes viene determinada no solo por el FEV<sub>1</sub>, también por la DL<sub>CO</sub>, el índice de masa corporal (IMB), el grado de disnea, la tolerancia al ejercicio, la hipoxemia, la hipercapnia y la edad<sup>(15,16)</sup>.

En estos momentos, el índice *Body, Obstruction, Densitometry, Exercise* (BODE), es el más empleado para evaluar el pronóstico de estos pacientes. Es una escala que analiza los parámetros que indica su nombre con una puntuación del 1 al 10. Se ha descrito que los pacientes con un BODE entre 7 y 10 tienen una mortalidad del 80% a 52 meses<sup>(17)</sup>.

Sin embargo, este sistema no incluye algunas variables que también han mostrado valor pronóstico como los ingresos hospitalarios o la hipertensión pulmonar.

Actualmente se recomienda remitir a una Unidad de Trasplante a aquellos pacientes con un BODE mayor de 5, e incluir en lista de espera a los pacientes con puntuaciones BODE entre 7 y 10. En pacientes con una puntuación superior, se deben tener en cuenta los ingresos por agudización, la presencia de HTP y una DLCO inferior al 20% (Tabla 1).

### Enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID)

Esta entidad engloba a un conjunto de enfermedades de las que la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) o neumonía intersticial usual (NIU) representa la segunda indicación

TABLA 1. Criterios de trasplante en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

- **Derivación:** pacientes con BODE > 5
- **Inclusión en lista de espera:** pacientes con BODE entre 7 y 10 y uno de los siguientes:
  - Hospitalización por exacerbación asociada a hipercapnia aguda (pCO<sub>2</sub> > 50 mmHg)
  - HTP y/o *cor pulmonale* a pesar de oxígeno suplementario
  - FEV<sub>1</sub> y/o DL<sub>CO</sub> < 20% o enfisema homogéneo

*BODE: índice Body, Obstruction, Densitometry, Exercise; HTP: hipertensión pulmonar. FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; DL<sub>CO</sub>: factor de transferencia pulmonar de monóxido de carbono.*

de TXP. Estos pacientes deben ser remitidos precozmente a una Unidad de Trasplante ya que el tiempo medio de supervivencia desde el diagnóstico es de 3 años y, además, es la enfermedad que presenta mayor mortalidad en lista de espera.

Es deseable disponer del diagnóstico histológico ya que las formas de EPID distintas de la NIU presentan un mejor pronóstico. También es importante recordar que los pacientes con neumonía intersticial no específica (NINE) tienen mejor pronóstico aunque este empeora a medida que aparecen rasgos de NIU<sup>(18)</sup>.

Desde el punto de vista funcional, las variables predictoras de mortalidad son el descenso de la FVC superior al 10% y la DL<sub>CO</sub> inferior al 40%<sup>(19)</sup>. Además, el descenso de la saturación de oxígeno por debajo del 88% durante la prueba de caminar 6 minutos también se ha asociado a mal pronóstico<sup>(20)</sup>.

Por otro lado, aquellos pacientes con lesiones morfológicas características de NIU en la tomografía computarizada (TC) como el pulmón en panal, tienen una supervivencia inferior que los pacientes con lesiones en vidrio deslustrado.

**TABLA 2. Criterios de trasplante en la fibrosis pulmonar**

- **Derivación:** pacientes con evidencia histológica o radiográfica de NIU o con evidencia histológica de NINE fibrótica
- **Inclusión en lista de espera:** pacientes con NIU y uno de los siguientes:
  - $DL_{CO} < 40\%$  del predicho
  - Disminución de al menos un 10% en la FVC durante 6 meses de seguimiento
  - Oximetría  $< 88\%$  durante la realización de la prueba de caminar 6 minutos
  - Evidencia de panalización en la TACAR

*NIU: neumonía intersticial usual; NINE: neumonía intersticial no específica;  $DL_{CO}$ : factor de transferencia pulmonar de monóxido de carbono; FVC: capacidad vital forzada; TACAR: tomografía computarizada de alta resolución.*

Se recomienda remitir a una Unidad de Trasplante a los pacientes con evidencia histológica o radiográfica de NIU (independientemente de las cifras de FVC) y a los pacientes con evidencia histológica de NINE fibrótica. Se recomienda incluir en lista de espera a los pacientes con NIU y cifras de  $DL_{CO} < 40\%$ , descenso de la FVC  $> 10\%$  en 6 meses, oximetría  $< 88\%$  durante la realización de la prueba de caminar 6 minutos o evidencia de panalización en la TACAR (Tabla 2).

### **Fibrosis quística**

Es la tercera indicación de trasplante pulmonar y la primera para el trasplante bilateral.

Establecer el pronóstico y estimar la supervivencia de estos pacientes es complejo ya que el curso de la enfermedad es variable, lo que hace complicado desarrollar modelos pronósticos fiables.

En la práctica diaria se deben considerar tanto el criterio del médico remitente como las variables pronósticas para indicar el momento en que se debe remitir a un paciente con FQ a una unidad de trasplante. Estas variables son un  $FEV_1 < 30\%$  del predicho o un rápido

**TABLA 3. Criterios de trasplante en la fibrosis quística**

- **Derivación:** pacientes con uno o más de los siguientes criterios:
  - $FEV_1 < 30\%$  del predicho
  - Rápido deterioro de la función pulmonar con  $FEV_1 > 30\%$
  - Exacerbación pulmonar que precisa ingreso en UCI
  - Aumento de la gravedad y frecuencia de las exacerbaciones
  - Neumotórax refractario o recurrente
  - Hemoptisis grave recurrente no controlada con embolización
- **Inclusión en lista de espera:**
  - Insuficiencia respiratoria que precisa oxigenoterapia
  - Hipercapnia
  - HTP

*$FEV_1$ : volumen espiratorio forzado en el primer segundo; HTP: hipertensión pulmonar.*

de deterioro de la función pulmonar con un  $FEV_1 > 30\%$ . Otros criterios son: insuficiencia respiratoria que precisa oxigenoterapia, hipercapnia, HTP, exacerbación pulmonar que precisa ingreso en UCI, aumento de la gravedad y frecuencia de las exacerbaciones, neumotórax refractario o recurrente y hemoptisis grave recurrente no controlada con embolización. Además, es importante recordar que las mujeres y los pacientes con una edad inferior a los 18 años tienen peor pronóstico<sup>(21,22)</sup> (Tabla 3).

### **Hipertensión pulmonar primaria**

Es una enfermedad grave y progresiva cuyo pronóstico ha mejorado debido a los avances terapéuticos aparecidos en los últimos años<sup>(23)</sup>.

Dada su complejidad terapéutica, se recomienda que estos pacientes sean controlados en unidades especializadas.

El momento del trasplante en esta enfermedad no está aún bien establecido, aunque se han descrito factores pronósticos que pueden



**TABLA 4. Criterios de trasplante en la hipertensión pulmonar y primaria**

- **Derivación:** pacientes con uno o más de los siguientes criterios:
  - Clase funcional III o IV de la NYHA y mala respuesta al tratamiento
  - Enfermedad rápidamente progresiva
  - Necesidad de tratamiento con prostaciclina vía parenteral
- **Inclusión en lista de espera:**
  - Persistencia en clase funcional III o IV de la NYHA con tratamiento máximo
  - Distancia recorrida inferior a 350 m en la prueba de caminar 6 minutos
  - Fracaso terapéutico con epoprostenol IV o equivalente
  - Índice cardiaco  $< 2 \text{ L/min/m}^2$
  - Presión en la aurícula derecha  $> 15 \text{ mmHg}$

NYHA: escala New York Heart Association.

ayudar a tomar esta decisión. Así, pacientes que se mantienen en clase funcional III/IV de la NYHA a pesar de tratamiento o que recorren menos de 350 metros en la prueba de caminar 6 minutos presentan peor pronóstico<sup>(24)</sup>.

Por lo tanto, se recomienda remitir a una Unidad de Trasplante a los pacientes en clase funcional III o IV y mala respuesta al tratamiento, enfermedad rápidamente progresiva o necesidad de tratamiento con prostaciclina vía parenteral.

Se recomienda incluir en lista de espera a los pacientes con persistencia en clase funcional III o IV a pesar de tratamiento médico máximo, distancia recorrida inferior a 350 m en la prueba de caminar 6 minutos, fracaso terapéutico con epoprostenol vía parenteral o equivalente y la presencia de parámetros hemodinámicos de mal pronóstico (Tabla 4).

### Otras patologías

El trasplante pulmonar es una opción terapéutica en otras enfermedades respiratorias

**TABLA 5. Criterios de trasplante en otras patologías respiratorias**

- **Derivación:** pacientes con uno ó más de los siguientes criterios:
  - Disnea de pequeños a moderados esfuerzos
- **Inclusión en lista de espera:**
  - Insuficiencia respiratoria que precisa oxigenoterapia
  - Afectación funcional y disnea de pequeños esfuerzos

crónicas y progresivas como las bronquiectasias, la sarcoidosis, la linfangioleiomiomatosis o la histiocitosis.

Los criterios para enviar a estos pacientes a una unidad de trasplante y para incluirlos en lista de espera son similares a los de otras patologías (Tabla 5).

### Tiempo en lista de espera

Otra de las variables que se debe tener en cuenta a la hora de incluir a un paciente en lista es el tiempo medio que permanecerá en ella. Esto, a su vez, depende de tres factores: la disponibilidad de órganos (que varía de unos países a otros), el grupo sanguíneo y el tamaño del receptor (pacientes del grupo O o baja estatura tienen esperas más prolongadas).

Debido a la elevada mortalidad en lista en algunos países, desde el año 2005 se emplea un sistema denominado *Lung Allocation Score*, que determina el lugar en la lista de espera que debe ocupar cada paciente teniendo en cuenta la ganancia en supervivencia estimada después del trasplante. Para ello, emplea variables que predicen tanto la supervivencia en lista como postrasplante<sup>(25)</sup>.

### ELECCIÓN DEL PROCEDIMIENTO

Tanto en los pacientes con fibrosis quística como en las bronquiectasias de otro origen, se debe realizar siempre un trasplante bilate-

**TABLA 6. Indicaciones según el tipo de trasplante**

**Pulmonar bilateral**

- Fibrosis quística
- Bronquiectasias
- Hipertensión pulmonar primaria
- Hipertensión pulmonar moderada-severa secundaria a enfermedad pulmonar
- Enfisema bulloso por deficit de A1AT y/o en pacientes < 50 años
- Síndrome de Eisenmenger con cardiopatía susceptible de corrección quirúrgica

**Pulmonar unilateral**

- EPOC (especialmente en pacientes de edad avanzada)
- Fibrosis pulmonar

**Cardio-pulmonar**

- Síndrome de Eisenmenger con cardiopatía no susceptible de corrección quirúrgica
- Hipertensión pulmonar con disfunción cardíaca severa asociada
- Patología pulmonar avanzada con disfunción ventricular izquierda asociada

*A1AT: alfa 1 antitripsina; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.*

ral secuencial. Esto se debe a que si se deja uno de los pulmones, este podría actuar como reservorio de patógenos y provocar complicaciones sépticas al administrar la inmunosupresión.

A los pacientes con FPI se les suele realizar un trasplante unilateral del pulmón menos funcionante. En el caso de la EPOC se suele hacer un trasplante unilateral, excepto en pacientes jóvenes con enfermedad bullosa que se realiza bilateral. En la HTP se ha realizado trasplante unilateral y bilateral, obteniéndose los mejores resultados con el segundo. En el resto de enfermedades, mucho menos frecuentes, se debe valorar cada caso de forma individualizada (Tabla 6).

**INDICACIONES PARA EL TRASPLANTE PULMONAR EN NIÑOS**

Al igual que en la población adulta, el trasplante pulmonar es una opción terapéutica en el paciente pediátrico con enfermedad pulmonar en estadio terminal. La indicación más frecuente en estos pacientes es la fibrosis quística, aunque también se pueden beneficiar otras patologías menos habituales como son<sup>(26,27)</sup>:

- La hipertensión pulmonar primaria o relacionada con cardiopatía congénita.
- La enfermedad pulmonar intersticial.
- Las anomalías primarias de la vascularización pulmonar.
- La bronquiolitis obliterante.
- La hernia diafragmática congénita.
- Otras indicaciones: displasia broncopulmonar, bronquiectasias, déficit de alfa 1 antitripsina, síndrome de distrés respiratorio agudo, bronquiolitis obliterante con neumonía organizada, lesiones pulmonares por inhalación, enfermedad injerto contra huésped, hemosiderosis pulmonar, histiocitosis, enfermedades del tejido conectivo con afectación pulmonar, pneumoconiosis, linfangiectasia pulmonar.

Los criterios para remitir a un paciente con FQ a una unidad de trasplante o para incluirlo en lista de espera no varían respecto a la población adulta que padece esta enfermedad.

Cuando se trata de otras patologías distintas de la FQ, no existen unos criterios tan claros por su escasa frecuencia. En estos casos se recomienda una valoración individualizada que evalúe el grado de afectación funcional, la necesidad de oxigenoterapia o de ventilación no invasiva, la falta de respuesta al tratamiento y la historia natural de la enfermedad. Así, la glucogenosis intersticial pulmonar y la hiperplasia de células neuroendocrinas tienen mejor pronóstico que el déficit de proteínas de surfactante.

Existen, además, algunas recomendaciones de derivación inmediata como son:

- Las alteraciones congénitas del metabolismo del surfactante con fallo respiratorio.

- La hipertensión pulmonar primaria con grado funcional III-IV o con evidencia de fallo cardiaco derecho.
- La displasia alveolo-capilar.
- La estenosis de las venas pulmonares.

A las hora de elegir el procedimiento hay que tener en cuenta algunas peculiaridades como que el trasplante de un solo pulmón solo se puede indicar si el crecimiento somático está casi completado y el órgano ofertado es de tamaño adecuado.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Charman SC, Sharples LD, McNeil KD, Wallwork J. Assessment of survival benefit after lung transplantation by patient diagnosis. *J Heart Lung Transplant.* 2002; 21: 226-32.
2. Coll E, Santos F, Ussetti P, Canela M, Borro J, De La Torre M, et al. Registro Español de Trasplante Pulmonar: Primer informe de resultados (2006-2010) (en prensa). *Arch Bronconeumol.*
3. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan JJ, 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.
4. Grossi PA. Update in HIV infection in organ transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2012; 17 (6): 586-93.
5. Nash EF, Coonar A, Kremer R, Tullis E, Hutcheon M, Singer LG, et al. Survival of Burkholderia cepacia sepsis following lung transplantation in recipients with cystic fibrosis. *Transpl Infect Dis.* 2010; 12 (6): 551-4.
6. Vos R, Vanaudenaerde BM, Geudens N, Dupont LJ, Van Raemdonck DE, Verleden GM. Pseudomonas airway colonisation: risk factor for bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Eur Respir J.* 2008; 31 (5): 1037-45.
7. Dobbin C, Maley M, Harkness J, Benn R, Malouf M, Glanville A et al. The impact of pan-resistant bacterial pathogens on survival after lung transplantation in cystic fibrosis: results from a single large referral centre. *J Hosp Infect.* 2004; 56 (4): 277-82.
8. Gupta MR, Valentine VG, Walker JE Jr, Lombard GA, LaPlace SG, Seoane L et al. Clinical spectrum of gram-positive infections in lung transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2009; 11 (5): 424-31.
9. Arthurs SK, Eid AJ, Deziel PJ, Marshall WF, Cassivi SD, Walker RC et al. The impact of invasive fungal diseases on survival after lung transplantation. *Clin Transplant.* 2010; 24 (3): 341-8.
10. Solé A, Salavert M. Fungal infections after lung transplantation. *Curr Opin Pulm Med.* 2009; 15 (3): 243-53.
11. Nash EF, Volling C, Gutiérrez CA, Tullis E, Coonar A, McRae K et al. Outcomes of patients with cystic fibrosis undergoing lung transplantation with and without cystic fibrosis-associated liver cirrhosis. *Clin Transplant.* 2012; 26 (1): 34-41.
12. Paccou J, Zeboulon N, Combescure C, Gossec L, Cortet B. The prevalence of osteoporosis, osteopenia, and fractures among adults with cystic fibrosis: a systematic literature review with meta-analysis. *Calcif Tissue Int.* 2010; 86 (1): 1-7.
13. Román A, Ussetti P, Solé A, Zurbano F, Borro JM, Vaquero JM et al. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Guidelines for the selection of lung transplantation candidates. *Arch Bronconeumol.* 2011; 47 (6): 303-9.
14. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Dobbels F et al; International Society of Heart and Lung Transplantation. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th adult lung and heart-lung transplant report-2012. *J Heart Lung Transplant.* 2012; 31 (10): 1073-86.
15. Fishman A, Martínez F, Naunheim K, Piantadosi S, Wise R, Ries A, et al; National Emphysema Treatment Trial Research Group. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med.* 2003; 348: 2059-73.
16. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity and health status. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 167: 544-9.
17. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Méndez RA 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.
18. Katzenstein AL, Fiorelli RF. Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis. Histologic features and clinical significance. *Am J Surg Pathol.* 1994; 18: 136-47.

19. Latsi PI, du Bois RM, Nicholson AG, Colby TV, Bisirtzoglou D, Nikolakopoulou A et al. Fibrotic idiopathic interstitial pneumonia: the prognostic value of longitudinal functional trends. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 168: 531-7.
20. Lama VN, Flaherty KR, Toews GB, Colby TV, Travis WD, Long Q et al. Prognostic value of desaturation during a 6-minute walk test in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 168: 1084-90.
21. Belkin RA, Henig NR, Singer LG, Chaparro C, Rubenstein RC, Xie SX et al. Risk factors for death of patients with cystic fibrosis awaiting lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 173 (6): 659-66.
22. Solé A, Ussetti P. Trasplante pulmonar. En: Salcedo Posadas A, ed. *Tratado de fibrosis quística*. Editorial Justim S.L.; 2012. p. 303-17.
23. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J.* 2009; 34: 1219-63.
24. Sitbon O, Humbert M, Nuñez H, Parent F, Garcia G, Hervás P et al. Long term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 21: 780-8.
25. Egan TM, Murray S, Bustami RT, Shearon TH, McCullough KP, Edwards LB et al. Development of the new lung allocation system in the United States. *Am J Transplant.* 2006; 6 (5 Pt 2): 1212-27.
26. Benden C, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Christie JD, Dipchand AI, Dobbels F, et al; International Society of Heart and Lung Transplantation. The registry of the international society for heart and lung transplantation: fifteenth pediatric lung and heart-lung transplantation-report-2012. *J Heart Lung Transplant.* 2012; 31: 1087-95.
27. Gruber S, Eiwegger T, Nachbaur E, Tiringier K, Aigner C, Jaksch P et al. Lung transplantation in children and young adults: a 20-year single-centre experience. *Eur Respir J.* 2012; 40: 462-9.



# PAPEL DE LA REHABILITACIÓN EN EL TRASPLANTE PULMONAR

Lourdes Juarros Monteagudo, Mercedes Ramos Solchaga, Sonsoles Guadalix Iglesias

## INTRODUCCIÓN

### Concepto de rehabilitación y medicina física

La rehabilitación nace como respuesta de la medicina a las necesidades de los pacientes enfermos con discapacidad. Aunque toda enfermedad produce restricción de función, esta puede ser tratada, aliviada, restituida o compensada desde un modelo médico. Este es el paradigma sobre el que se basa la rehabilitación desde hace más de un siglo. Nuestra especialidad afronta nuevos retos en el siglo XXI, entre ellos está el tratar a pacientes incluidos en programas de trasplante pulmonar en los Servicios de Rehabilitación Hospitalarios<sup>(1)</sup>. El plan estratégico 2008-2012 de la Sociedad Española de Medicina Física y Rehabilitación (SERMEF) describe cómo nuestra especialidad centra su actuación en el diagnóstico, evaluación, prevención y tratamiento de la discapacidad y dependencia. Los objetivos van encaminados a facilitar, mantener o devolver el mayor grado de capacidad funcional e independencia, coordinando un equipo multi-interdisciplinar de profesionales (médicos rehabilitadores, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionales y logoterapeutas). La Organización Mundial de la Salud, en el 2º Informe del Comité de Expertos (Ginebra, 1968), define rehabilitación como “Conjunto de medidas sociales, educativas y profesionales destinadas a restituir al paciente minusválido la mayor capacidad e independencia posibles”.

### Rehabilitación pulmonar. Definición

Con Ries<sup>(2)</sup> revisamos los conceptos de rehabilitación pulmonar (RP). La primera definición se desarrolló en 1974 en la reunión

anual del *American College of Chest Physicians* (ACCP). En 1981, *The American Thoracic Society* (ATS) publicó el primer informe exhaustivo sobre RP, actualizado en 1999 y nuevamente en 2006 en colaboración con la Sociedad Europea de Enfermedades Respiratorias. En 1990 una revisión sistemática de *American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation* (AACVPR) sienta las bases científicas de RP. En 1997, AACVPR y ACCP publican su primera guía de práctica clínica basada en evidencia sobre RP. En 2007 se ha publicado la última actualización de la guía de práctica clínica de la ACCP y AACVPR<sup>(3)</sup>. Estas directrices proporcionan un excelente resumen de la literatura que fortalece la base científica de la rehabilitación pulmonar<sup>(2)</sup>. Definición de rehabilitación pulmonar: “Intervención multidisciplinar e integral, basada en evidencia científica y dirigida a pacientes con enfermedades respiratorias crónicas sintomáticas que, con frecuencia, han reducido la actividad de su vida diaria. Es una intervención integrada en el tratamiento individualizado del paciente. Está diseñada para reducir síntomas, mejorar el estado funcional, aumentar la participación y reducir costes en cuidados de salud mediante la estabilización o reversión de las manifestaciones sistémicas de la enfermedad”<sup>(4)</sup>. Se centra en los tres aspectos que debe reunir un programa de RP:

- Adoptar un enfoque multidisciplinar del proceso.
- Diseñar un programa individualizado adaptado a las necesidades del paciente.
- Prestar atención al funcionamiento físico, psicológico y social.

Aunque la mayoría de los estudios publicados se han realizados en EPOC, estos

**TABLA 1. Fuerza de evidencia y grado de recomendación de las distintas afirmaciones y recomendaciones en RP<sup>(3)</sup>**

**Recomendación**

|   |         |
|---|---------|
| 1. Un programa de entrenamiento de los músculos de la deambulaci3n es un componente obligatorio de la RP en EPOC  | 1A      |
| 2. La RP mejora la disnea en pacientes con EPOC   | 1A      |
| 3. La RP mejora la calidad de vida relacionada con la salud en EPOC   | 1A      |
| 4. La RP reduce el n3mero de d3as de hospitalizaci3n y la utilizaci3n de otros servicios de atenci3n en salud en EPOC   | 2B      |
| 5. La rehabilitaci3n pulmonar es coste-efectivo en la EPOC  | 2C      |
| 6. No hay pruebas suficientes para determinar si la RP mejora la supervivencia en la EPOC   | Ninguna |
| 7. Hay beneficios psicosociales con los programas integrales de RP en la EPOC   | 2B      |
| 8A. Seis a 12 semanas de RP producen beneficios en distintos resultados, pero estos beneficios declinan gradualmente a los 12-18 meses  | 1A      |
| 8B. Algunos beneficios, como la CVRS, permanecen por encima del control a los 12-18 meses   | 1C      |
| 9. Los programas de rehabilitaci3n pulmonar m3s largos (> 12 semanas) producen mayores beneficios sostenidos que los m3s cortos   | 2C      |
| 10. Las estrategias de mantenimiento tras la rehabilitaci3n pulmonar tienen un efecto modesto sobre resultados a largo plazo  | 2C      |
| 11. El entrenamiento de las extremidades inferiores a una intensidad de ejercicio m3s alto produce mayores beneficios fisiol3gicos que los entrenamientos de m3s baja intensidad en EPOC  | 1B      |
| 12. El entrenamiento f3sico, tanto de baja como de alta intensidad produce beneficios cl3nicos para los pacientes con EPOC  | 1A      |
| 13. La adici3n de un componente de entrenamiento de la fuerza con la rehabilitaci3n pulmonar aumenta la fuerza y la masa muscular   | 1A      |
| 14. La evidencia actual no apoya el uso rutinario de agentes anab3licos en RP   | 2C      |
| 15. Los ejercicios de entrenamiento en resistencia de miembros superiores benefician a pacientes con EPOC y deber3an ser incluidos  | 1A      |
| 16. La evidencia actual no apoya el uso rutinario de entrenamiento muscular inspiratorio como un componente esencial  | 1B      |
| 17. La educaci3n es un componente integral de la RP, debe incluir informaci3n sobre colaboraci3n en autocuidados, prevenci3n y tratamiento de las exacerbaciones  | 1B      |
| 18. Una m3nima evidencia apoya los beneficios de la intervenci3n psicosocial como modalidad terap3utica 3nica   | 2C      |
| 19. Aunque se carece de pruebas, la pr3ctica actual y la opini3n de expertos apoyan la inclusi3n de la intervenci3n psicosocial en pacientes con EPOC   | Ninguna |
| 20. Utilizar ox3geno suplementario en entrenamiento f3sico de RP en pacientes con severa hipoxemia inducida por el ejercicio  | 1C      |
| 21. En pacientes sin hipoxemia inducida por el ejercicio, el ox3geno suplementario durante un programa de ejercicio de alta intensidad puede mejorar la ganancia en resistencia al ejercicio  | 2C      |
| 22. En pacientes seleccionados con EPOC severa, el uso de ventilaci3n mec3nica no invasiva puede mejorar con moderaci3n el rendimiento del ejercicio  | 2B      |
| 23. No hay pruebas suficientes para apoyar el uso rutinario de suplementos nutricionales en RP de pacientes con EPOC  | Ninguna |
| 24. Se han encontrado beneficios con RP en algunos pacientes con enfermedades respiratorias cr3nicas distintas a la EPOC  | 1B      |
| 25. Aunque se carece de pruebas, la pr3ctica actual y la opini3n de expertos sugieren que la RP de pacientes con enfermedades respiratorias cr3nicas distintas a EPOC debe modificarse e incluir estrategias de tratamiento espec3fico por enfermedad y paciente, adem3s de los tratamientos utilizados en pacientes con EPOC | Ninguna |

RP: rehabilitaci3n pulmonar; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva cr3nica; CVRS: calidad de vida relacionada con la salud.

programas se aplican con éxito a enfermedades distintas a ella y que llevan a pacientes a programas de trasplante (enfermedades intersticiales, fibrosis quística, bronquiectasias o HTP). La evidencia científica en la práctica de la RP ha logrado superar el escepticismo inicial e implicar a organismos e instituciones de salud en la implantación de los programas e incluirlos en las guías de práctica clínica como estándar de buen tratamiento. En la tabla 1 se resume la fuerza de la evidencia y grado de recomendación de las distintas afirmaciones y recomendaciones de las directrices en RP.

### REHABILITACIÓN PULMONAR EN EL TRASPLANTE

En rehabilitación tratamos a pacientes discapacitados por neumopatía con severo descondicionamiento físico asociada al uso de fármacos como corticoesteroides, inmovilidad prolongada por disnea, ingresos hospitalarios y falta de participación social. La mayoría con amiotrofia severa y osteoporosis que ya ha provocado aplastamientos vertebrales u otro tipo de fracturas cuando los valoramos en la primera consulta. La cirugía va a suponer en ellos una demanda fisiológica elevada por tratarse de una intervención compleja, larga y que requiere mantener al paciente en una posición fija durante horas, con posibles complicaciones neuromusculares. En ocasiones, el uso de la circulación extracorpórea puede producir daño del sistema nervioso central. A todo lo anterior, sumamos el hecho de que el estado catabólico quirúrgico debilita aún más al paciente que, con frecuencia, ya presentaba cierto grado de desnutrición previa. Necesitarán por ello un tratamiento específico de rehabilitación postoperatoria. El pulmón denervado sin reflejo tusígeno y con disminución del transporte mucociliar (secundaria a factores como la ventilación mecánica, anestesia o fármacos) presenta complicaciones tempranas postrasplante como atelectasias e infecciones sobreañadidas del parénquima pulmonar que requerirán tratamiento preventivo por parte de rehabilitación mediante ejercicios de fisioterapia respiratoria

intensiva. Aunque el trasplante de pulmón bilateral alcanza una capacidad pulmonar total relativamente normal, inicialmente está limitada por la toracotomía. Se ha comprobado que la capacidad de ejercicio puede aumentar hasta transcurridos 10 años después del TxP, atribuyéndose a la recuperación de la musculatura periférica la capacidad de ejercicio final. Los pacientes presentan discapacidad por debilidad en la musculatura de las extremidades inferiores y en los músculos respiratorios, con menor proporción de fibras musculares del tipo I y mayor dependencia del metabolismo anaeróbico. En resumen, las limitaciones persistentes en la capacidad aeróbica y de ejercicio no se deben al rendimiento cardiopulmonar que está restaurado poco después del trasplante. Es la afectación del músculo periférico la causante de la limitación en capacidad de ejercicio<sup>(5)</sup>.

### Cambios a considerar en la rehabilitación postrasplante

Siguiendo la actualización de Nador y cols.<sup>(6)</sup>, sabemos que la capacidad pulmonar está disminuida tras el TxP por debilidad de músculos respiratorios (malnutrición, descondicionamiento físico, uso de corticoesteroides), derrame pleural y, en ocasiones, por afectación del nervio frénico con paresia diafragmática. Si bien en pretrasplante tienen muy disminuida la capacidad de incrementar el volumen pulmonar inspiratorio durante el pico máximo de ejercicio, una vez trasplantados los volúmenes finales de inspiración y espiración con ejercicio alcanzan valores similares a los controles sanos. Los factores que pueden afectar a los volúmenes pulmonares estáticos y dinámicos en el periodo post-trasplante en el pulmón trasplantado son infección, rechazo agudo y crónico, estenosis de anastomosis, dehiscencia de sutura, malacia o recurrencia de la enfermedad y en el pulmón nativo hiperinsuflación o progresión de la enfermedad. Puede haber limitación restrictiva por dolor, aumento del IMC, debilidad muscular respiratoria, fracturas costales, derrame pleural o recurrencia de



la enfermedad. Otras posibles causas son el desarrollo de síndrome restrictivo del injerto o la bronquiolitis obliterante.

Los trastornos orofaríngeos y gastroesofágicos con disfagia orofaríngea, reflujo gastroesofágico o gastroparesia pueden requerir la intervención de la Unidad de rehabilitación especializada en disfagia. A la lesión de recurrente, laríngeo superior, se suma el daño localizado por intubación endotraqueal o la ecocardiografía transesofágica intraoperatoria. La parálisis de las cuerdas vocales ha llegado a identificarse en un 25% de los pacientes con estudio específico de deglución.

### **Capacidad de ejercicio en pacientes trasplantados**

Si no hay complicaciones experimentan una gran mejora en capacidad funcional aunque persistirá la limitación al ejercicio, ya sea en TxP uni o bilateral. Sin embargo, hay cambios en respuesta al ejercicio. Se reduce del 40 al 60% el consumo pico de oxígeno ( $VO_2$ ), se alcanza anticipadamente el umbral anaeróbico (a  $VO_2$  submáximo), el intercambio gaseoso es normal, hay una reserva adecuada en la frecuencia cardiaca, el rendimiento cardiaco es suficiente para mantener la carga de trabajo alcanzada, no habiendo factores limitantes cardiacos o ventilatorios. La limitación al ejercicio es por disfunción del músculo esquelético, con deterioro de la capacidad oxidativa por descondicionamiento previo al trasplante, atrofia muscular y la suma de los efectos adversos por fármacos inmunosupresores y glucocorticoides. La respuesta ventilatoria a hipercapnia postrasplante disminuida durante la primera semana se recupera en tres semanas, permaneciendo la respuesta a la hipoxia isocápnic normal. Antes del trasplante, los pacientes adaptan sus patrones de respiración para compensar la enfermedad; tras la cirugía observaremos durante nuestras sesiones de rehabilitación cómo el patrón respiratorio que veíamos previamente se normaliza. La paresia diafragmática alcanza del 3 al 9% en distintas series. Según algunos autores hasta el 30% de los casos, siendo más

común en trasplante cardiopulmonar (hasta en el 40% de ellos). Aunque esta complicación alarga el tiempo de hospitalización no parece producir graves secuelas a largo plazo. En EPOC sin afectación del nervio frénico se recupera la fuerza del diafragma tras la cirugía por beneficiarse de la disminución de volúmenes pulmonares que configura un diafragma más eficiente, no siendo, por tanto, debido al aumento de la fuerza muscular en sí misma.

La disfunción del músculo esquelético y respiratorio es causada por descondicionamiento físico, polineuropatía del paciente crítico, miopatía esteroidea y lesión del frénico. La debilidad muscular de miembros inferiores es independiente de la situación pretrasplante, del diagnóstico que lleva al TxP y del tipo de cirugía. Una disminución significativa en la fuerza del cuádriceps se correlaciona directamente con el tiempo en la Unidad de Reanimación. La rehabilitación consigue mejorar la fuerza del músculo esquelético y la tolerancia al ejercicio, pero la limitación persiste a los tres meses del trasplante cuando se compara con los valores de fuerza muscular previos a la cirugía. La tolerancia al ejercicio está más comprometida en mujeres, incluso en aquellas con programas de rehabilitación intensiva, su recuperación es más lenta. La dosis acumulada de glucocorticoides es predictor independiente de atrofia muscular de cuádriceps, otro factor negativo sobre la capacidad oxidativa del músculo esquelético son los fármacos inhibidores de la calcineurina.

Wickerson<sup>(7)</sup> realiza una revisión sistemática de publicaciones sobre entrenamiento físico en receptores de TxP. Los trabajos analizados describen como el entrenamiento muscular es beneficioso en la capacidad de ejercicio, con mejorías significativas de la capacidad de ejercicio máximo, funcionalidad del paciente, fuerza del músculo esquelético, densidad mineral ósea lumbar y calidad de vida relacionada con la salud. Aún así, remarcan la necesidad de más estudios para determinar el potencial de entrenamiento, optimizar los resultados funcionales y elaborar directrices consensua-

das para la prescripción de ejercicio. Esta revisión concluye que el ejercicio debe incluirse regularmente antes y después del trasplante para tratar el desacondicionamiento físico y los efectos secundarios de inmunosupresores, con programas estructurados de ejercicio aeróbico y de resistencia. Es preciso incorporar en nuestra práctica de rehabilitación la evaluación de dichos programas midiendo la capacidad de ejercicio, fuerza, funcionalidad y los cambios en la CVRS que experimentan los pacientes.

### Objetivos de la rehabilitación

Miopatías, neuropatías, osteoporosis, afectación del SNC, fracturas, dependencia y discapacidad son campos de actuación propios de los Servicios de Rehabilitación. Nuestra especialidad ofrece técnicas con las que podemos prevenir y tratar complicaciones pulmonares y, a través del diseño de programas individualizados de ejercicio, logramos mejorar la capacidad ósea y muscular, facilitando una recuperación más temprana, disminuyendo el tiempo de hospitalización y, por tanto, el coste del proceso. El médico rehabilitador valora la situación clínica y la discapacidad y elabora el plan de tratamiento. Prestamos especial atención a complicaciones músculo-esqueléticas y neurológicas por fármacos, inmovilidad y cirugía.

El **objetivo fundamental** de la rehabilitación en trasplante es optimizar y mantener el mejor estado funcional posible del paciente y su independencia funcional. Incluye el tratamiento durante todo el periodo de estudio hasta la inclusión y mantenimiento en lista de espera, continuando una vez que el paciente ya ha sido intervenido<sup>(8)</sup>. Los objetivos específicos en el periodo pre y postrasplante pulmonar se describen en la tabla 2.

### Fases del programa de rehabilitación

#### **Fase 1. Evaluación clínica médica y tratamiento del candidato a trasplante**

En la consulta médica realizamos anamnesis, valoración del estado funcional y de discapacidad mediante historia clínica completa



**FIGURA 1.** Sesión de rehabilitación de la Unidad de Trasplante Pulmonar.

con análisis de la situación basal, grado de actividad, medida de independencia funcional, entorno doméstico, laboral, familiar y disponibilidad de cuidador primario. La exploración física incluye el análisis de la marcha y disnea (escala del *Medical Research Council* modificada). Se realiza una exploración cardiorrespiratoria, óseo-muscular y neurológica. Medimos rangos articulares de columna, extremidades, el balance muscular, analizamos el patrón ventilatorio, índice de masa corporal y detectamos alteraciones del SNC o periférico. Para medir la calidad de vida relacionada con la salud en nuestro centro aplicamos dos cuestionarios genéricos y uno específico<sup>(9)</sup>.

- EuroQol 5D (EuroQol Group 1990)<sup>(10,11)</sup>.
- SF12 (Health Survey SF-36 Ware 1992)<sup>(12-14)</sup>.
- Cuestionario respiratorio de Saint George. (SGRQ) (Jones 1991)<sup>(15,16)</sup>.

Peticiones en la primera consulta de rehabilitación: prueba de los 6 minutos marcha<sup>(17)</sup> que realizamos en la primera sesión de RP, protocolo de osteoporosis completo, estudio electrofisiológico con electromiografía si hay sospecha de neuropatía periférica.

#### *Diseño y prescripción del plan de tratamiento de rehabilitación*

El **médico rehabilitador** elabora un programa de tratamiento individualizado y comenzamos las sesiones de tratamiento. Emite un informe con el estado funcional del paciente y la discapacidad para decidir en sesión clínica conjunta la idoneidad del candidato. Diseña el

TABLA 2. Objetivos de la rehabilitación en el trasplante pulmonar<sup>(8)</sup>

| Pretrasplante   | Postrasplante  |
|---|--|
| Establecer una relación de confianza entre el paciente y el equipo de rehabilitación que facilite la implicación en el tratamiento        | Prevenir atelectasias, sobreinfecciones pulmonares y recuperar el patrón ventilatorio diafragmático  |
| Mejorar el conocimiento del paciente acerca de su enfermedad  | Frenar el desacondicionamiento físico postoperatorio   |
| Conseguir una valoración funcional exhaustiva que colabore en la fase de selección de los candidatos                                      | Mejorar fuerza, resistencia muscular y capacidad aeróbica. Recuperar recorridos articulares completos en columna, caja torácica y extremidades |
| Asegurar una correcta prescripción de ejercicio individualizado   | Prevenir y tratar complicaciones musculares, esqueléticas y neurológicas   |
| Tratar las secuelas de enfermedades neurológicas u ortopédicas previas así como la osteopenia y osteoporosis                              | Frenar la pérdida de densidad mineral ósea asociada al tratamiento e inmovilidad   |
| Detectar agravamientos en su situación basal, complicaciones óseas, musculares o neurológicas. Monitorizar la progresión de su enfermedad | Lograr que el paciente sea dado de alta con independencia funcional  |
| Aumentar la tolerancia al ejercicio mediante reacondicionamiento físico al esfuerzo con programas individualizados                        | Implicar al paciente en el tratamiento de rehabilitación de forma activa, marcando objetivos individuales claros y realizables                 |
| Disminuir disnea y número de hospitalizaciones  | Mejorar la calidad de vida relacionada con la salud  |
| Optimizar la higiene bronquial y corregir patrones ventilatorios anómalos mediante las técnicas de fisioterapia respiratoria              | Conseguir que el paciente realice ejercicio físico regularmente  |
| Lograr el aprendizaje de técnicas de ahorro energético en las sesiones de terapia ocupacional   | Integrar al paciente en la vida social y en la laboral   |

tratamiento que se aplicará en nuestro Servicio por parte del equipo compuesto por médicos rehabilitadores, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionales y logoterapeutas. El paciente firma un consentimiento informado antes de iniciar las sesiones.

El **terapeuta ocupacional** educa al paciente en las técnicas de ahorro de energía y le asesora en las adaptaciones precisas en el hogar.

El **fisioterapeuta** trata al paciente con las técnicas de fisioterapia respiratoria, corrección postural, elongaciones y potenciación global. El rentrenamiento al esfuerzo es supervisado en la sala por el médico rehabilitador y el fisioterapeuta.

En esta primera fase tratamos a pacientes con un grave desacondicionamiento físico y disnea severa a niveles muy bajos de ejercicio. Este ciclo adverso provoca deficiencia funcional, discapacidad y, habitualmente, desánimo o depresión. El ejercicio es una intervención efectiva para disminuir la discapacidad y los beneficios se obtienen a través de las adaptaciones en el sistema cardiovascular y músculo esquelético, que reducen el estrés sobre el sistema pulmonar en ejercicio. Para prescribir el protocolo individualizado analizamos la capacidad cardiopulmonar, función pulmonar y la determinación de los gases arteriales en sangre. Seguimos las recomendaciones de Ramón

Coll<sup>(18)</sup> para tomar la decisión de utilizar un test de esfuerzo máximo o submáximo que depende de la disponibilidad del material necesario para la prueba. Con las pruebas de esfuerzo cardiopulmonar conseguimos una medida objetiva de la capacidad de ejercicio, información sobre el mecanismo que limita la tolerancia al ejercicio, índices relacionados con el pronóstico del paciente y el perfil de progresión de la enfermedad y respuesta a intervenciones terapéuticas. La ergometría o prueba de esfuerzo incremental limitada por síntomas y con análisis de gases espirados es el patrón oro para valorar la capacidad de ejercicio. Son reproducibles en sujetos sanos y en situaciones en las que el ejercicio está limitado por disnea o fatiga muscular. Se ha demostrado su utilidad en la evaluación pronóstica de pacientes con patología pulmonar como EPOC, fibrosis quística, enfermedad intersticial difusa, hipertensión pulmonar y en enfermedades cardíacas como insuficiencia cardíaca crónica (ICC). Sin embargo, en EPOC e ICC se prefiere que el índice de intolerancia al ejercicio se relacione más con las actividades de la vida diaria y para ello empleamos el test de los 6 minutos marcha.

#### *Componentes del ejercicio de RP*

Seguimos los principios generales del *American College of Sports Medicine* con las adaptaciones ajustadas a pacientes con enfermedad pulmonar<sup>(19)</sup>. Véanse tablas 3 y 4. Cada día, al recibir al paciente en la Sala de Rehabilitación se les valora clínicamente. Realizaremos un programa que incluye calentamiento, elongaciones, fisioterapia respiratoria y reentrenamiento al esfuerzo con los miembros inferiores que se trabajan en cicloergómetro. La potenciación muscular de los miembros superiores se ejercita contra gravedad y progresivamente con resistencias de 0,5, 1 y 2 kg. Al principio presentan disnea por compromiso de la musculatura accesoria respiratoria, la mejoría posterior en resistencia muscular de la cintura escapular reducirá limitaciones de la vida diaria como lavarse, peinarse o afeitarse. Monitorizamos la saturación de O<sub>2</sub>, tensión

arterial y el EKG, manteniendo saturación de oxígeno por encima del 85 % y, en caso de hipertensión pulmonar > 90 %. La velocidad y resistencia se incrementan progresivamente en las sesiones, manteniendo el umbral 12/20 en la escala de percepción subjetiva de esfuerzo de Borg. Para cada paciente el programa es distinto según tolerancia individual en cicloergómetro, con perfil interválico o a carga constante. Aprenden a controlar el nivel de esfuerzo con el que posteriormente entrenarán en su domicilio. La electroestimulación muscular es eficaz en los pacientes con amiotrofia severa. Muchos pacientes nunca han realizado programas de rehabilitación previamente y podremos observar una mejoría en la calidad de vida y la tolerancia al esfuerzo a pesar de su deterioro físico inicial. En fibrosis quística las medidas preventivas son rigurosas en cuanto al aislamiento de contacto y respiratorio para minimizar la exposición a bacterias multirresistentes<sup>(20)</sup>. Los **pacientes con hipertensión pulmonar**<sup>(21-23)</sup> requieren un cuidado especial ya que toleran peor el ejercicio. Se enseñan las técnicas de fisioterapia respiratoria y se anima a caminar o pedalear con el nivel de esfuerzo descrito. Los miembros superiores trabajan contra gravedad. En cicloergómetro entrenamos con carga constante, evitando el ejercicio interválico que provoca rápidos cambios hemodinámicos y aumenta el riesgo de síncope. El ejercicio debe ser lento, a baja intensidad y de corta duración en el inicio. Basándonos en los síntomas y la oximetría se incrementa progresivamente la intensidad y duración. El objetivo de entrenamiento es a nivel submáximo aunque podremos incluir ejercicios con resistencia ligera cuando el paciente sea capaz de practicarlos con un correcto patrón ventilatorio que evite la maniobra de Valsalva. Los pacientes con HTP pueden realizar ejercicios de flexibilización y elongaciones. Debemos estar alertas en pacientes con fibrosis pulmonar, suelen presentar desaturaciones bruscas de oxígeno con el esfuerzo, de igual modo ha de progresarse muy lentamente en la resistencia y duración del ejercicio, según tolerancia individual.

TABLA 3. Programa de ejercicios en rehabilitación<sup>(19)</sup>

| Fase  | Descripción   |
|---|---|
| <b>Calentamiento</b><br>5-10 minutos                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>•Ejercicio a baja intensidad, aeróbico y ejercicios de resistencia que incrementan la temperatura corporal, reducen el dolor muscular tras ejercicio y las lesiones</li> <li>•Es una fase de transición necesaria para ajustar los cambios fisiológicos, biomecánicos y energéticos del cuerpo a la fase de entrenamiento</li> </ul> |
| <b>Elongaciones/estiramientos</b><br>Al menos 10 minutos            | <ul style="list-style-type: none"> <li>•Asociadas a corrección postural de columna, caja torácica, cinturas pélvica y escapular</li> </ul>  |
| <b>Acondicionamiento físico</b><br>Llegar a 40 minutos de ejercicio | Incluye ejercicio aeróbico y de resistencia   |
| <b>Fase de enfriamiento</b><br>Al menos 10 minutos                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>•Ejercicio aeróbico y de resistencia muscular a baja intensidad, permite la recuperación gradual de frecuencia cardiaca y la presión arterial</li> <li>•Elimina de los músculos productos finales del metabolismo producidos en las fases más intensas del ejercicio</li> </ul>  |

TABLA 4. Características del ejercicio en el programa de rehabilitación pulmonar<sup>(19)</sup>

|                   |   |
|-------------------|---|
| Frecuencia        | <ul style="list-style-type: none"> <li>•2 o 3 sesiones por semana</li> <li>•24 sesiones en fase 1</li> </ul>  |
| Intensidad        | <ul style="list-style-type: none"> <li>•60-80 % del pico de carga máxima o</li> <li>•Ajustado al grado de disnea 12/20 Borg</li> <li>•FC 80 % (&lt; 220-edad)</li> </ul>              |
| Duración          | <ul style="list-style-type: none"> <li>•Duración progresiva según tolerancia individual hasta llegar a los 40 minutos de entrenamiento</li> </ul>                                     |
| Tipo de ejercicio | <ul style="list-style-type: none"> <li>•Tapiz rodante y/o cicloergómetro</li> <li>•Pesas de miembros superiores</li> <li>•Ejercicios de flexibilidad, fuerza y resistencia</li> </ul> |

**Duración del programa:** 24 sesiones, dos o tres días por semana. Posteriormente continuarán los ejercicios en casa, con revisiones en consulta de rehabilitación cada dos meses, salvo complicaciones. Si el paciente tiene vida limitada a su domicilio o bien se trata de pacientes desplazados desde otras comunidades, la periodicidad de la fase 1 será diaria hasta mejorar al máximo su situación funcional. Ocasionalmente ocurre empeoramiento clínico

brusco durante la rehabilitación pretrasplante, sin relación con infecciones, con mayor necesidad de O<sub>2</sub> y disnea. Suele ocurrir en casos de fibrosis pulmonar, en estos casos se informará al resto del equipo de trasplante.

### **Fase 2. Tratamiento de rehabilitación en lista de espera**

Mantenemos el programa hasta el día del trasplante, para ello acude una semana de cada

mes al hospital con sesiones diarias con el fisioterapeuta y médico rehabilitador. Se revisa bimensualmente en consulta y cada 3 meses se repite el test de los 6 minutos marcha para objetivar la progresión del estado funcional del paciente. Continuamos el programa de osteoporosis según protocolo específico. En esta fase se informará puntualmente al resto del equipo de trasplante pulmonar si detectamos cambios en la situación clínica.

### **Fase 3**

#### *Postrasplante inmediato en unidad de reanimación<sup>(24,25)</sup>*

Tras la estabilización hemodinámica y la valoración clínica, el médico rehabilitador prescribe el plan de tratamiento. Se valoran complicaciones músculo-esqueléticas y neurológicas secundarias a cirugía o fármacos, estableciendo un tratamiento específico temprano. El fisioterapeuta trata en sesiones diarias mañana y tarde, colaborando en el destete. En el pulmón denervado, la expulsión de secreciones resulta más difícil y, por ello, exige intensificación del tratamiento. Hay que iniciar precozmente las movilizaciones articulares para evitar complicaciones vasculares y edema. Prestamos especial atención a articulaciones gleno-humerales y escapulo-torácicas para evitar capsulitis secundarias a toracotomía e inmovilidad. La higiene postural en pacientes sin movilidad activa requiere colocar las articulaciones en posición funcional. Con miembros inferiores en rotación neutra de caderas, rodillas en extensión y tobillos en ángulo recto en prevención de equinismo. Los miembros superiores con alternancia de abducción y adducción de hombros y flexión y extensión de codos. Hay que evitar edemas por posiciones declives de extremidades, manos y muñecas en posición funcional. En trasplante unilateral se alterna el decúbito supino con semidecúbito lateral y pulmón trasplantado en posición superior, así evitamos el hiperflujo sanguíneo y el edema de reperfusión. En trasplante bilateral, la posición de semidecúbito lateral de 30° sobre cada lado

se alterna con decúbito supino. Los drenajes bronquiales y la tos asistida se realizarán cada tres o cuatro horas, respetando la noche. La sedestación es precoz con control dinámico del tronco y bipedestación estable al borde de la cama lo antes posible, iniciando la marcha ya en la unidad de reanimación. La prevención de la pérdida rápida de densidad mineral ósea se relaciona con la carga temprana en bipedestación, hasta lograr paseo estable que evite el riesgo de caídas. Seguimos protocolo de osteoporosis. Colaboraremos en el control del dolor con electroestimulación transcutánea analgésica, no provoca depresión respiratoria ni interfiere con otros tratamientos farmacológicos.

#### *Fase postrasplante en la planta<sup>(20)</sup>*

Evaluación médica diaria, exploración y prescripción de cambio de tratamiento rehabilitador con protocolo de osteoporosis si no se inició en reanimación. Los fisioterapeutas realizan al menos dos sesiones diarias, con ejercicios respiratorios, cinesiterapia de extremidades, bipedestación con reeducación de equilibrio y control postural, deambulación en pasillo bajo estricta supervisión hasta que el paciente pueda caminar de forma segura con la familia. Fortalecimiento de extremidades superiores e inferiores. El rentrenamiento al esfuerzo con sesiones de ejercicio aeróbico y potenciación en resistencia de las extremidades con control de pulsioxímetro para prevenir desaturación al esfuerzo, trabajando siempre con saturación > 90 % administrando O<sub>2</sub> en los casos necesarios. Se realizará tratamiento de rehabilitación específica en caso de complicaciones osteoarticulares o neurológicas y, en cuanto el estado clínico del paciente lo permite, comenzamos el reentrenamiento al esfuerzo en la sala de rehabilitación pulmonar. El día del alta hospitalaria se entrega informe médico de rehabilitación con el plan de cuidados y recomendaciones médicas, la prescripción del tratamiento ambulatorio, petición de las pruebas complementarias y programación de revisión en consulta.

TABLA 5. Prevalencia de la osteoporosis y fractura en TXP comparada con otro tipo de trasplantes<sup>(27)</sup>

| Tipo de trasplante | Prevalencia después del trasplante |   | Pérdida ósea primer año postrasplante       | Incidencia de fracturas                 |
|--------------------|------------------------------------|---|---|---|
|                    | Osteoporosis                       | Fracturas                               |   |   |
| Renal              | 11-56 %                            | Vertebral 3-29 %<br>Periféricas 11-22 % | Columna 4-9 %<br>Cadera 8 %                 | Vertebral 3-10 %<br>Periféricas 10-50 % |
| Corazón            | 25-50 %                            | Vertebral 22-35 %                       | Columna 3-8 %<br>Cadera 6-11 %              | 10-36 %                                 |
| Hígado             | 30-46 %                            | Vertebral 29-47 %                       | Columna 0-24 %<br>Cadera 2-4 %              | Vertebral 24-65 %                       |
| <b>Pulmonar</b>    | <b>57-73 %</b>                     | <b>42 %</b>                             | <b>Columna 1-5 %</b><br><b>Cadera 2-5 %</b> | <b>18-37 %</b>                          |
| Médula ósea        | 4-15 %                             | 5 %                                     | Columna 2-9 %<br>Cadera 6-11 %              | 1-16 %                                  |

TxP: trasplante pulmonar.

#### Fase 4. Tratamiento ambulatorio<sup>(26)</sup>

Continuamos dos días a la semana el tiempo necesario según la evolución de cada paciente. El paciente pasa consulta de rehabilitación al mes del inicio de las sesiones ambulatorias y al segundo mes para valorar el alta de sesiones y prescribir plan de cuidados y revisiones. Se planifica el programa de ejercicios domiciliarios y programamos nuestras consultas coincidiendo con las revisiones por neumología, salvo complicaciones. Al cabo de 2 o 3 meses, recomendamos el retorno a la actividad normal, sexo, ocio, deporte y trabajo en función de la valoración de cada caso. Instruimos al paciente en la práctica del ejercicio diario con consejos para la protección de columna y ergonomía para evitar fracturas secundarias a la osteoporosis.

#### Fase de mantenimiento a largo plazo<sup>(26)</sup>

Su objetivo es mantener una buena condición física. Los pacientes conocen el nivel de esfuerzo en el que han de trabajar y continúan el programa de tratamiento domiciliario. En el 6º mes, al año y en años sucesivos se analiza

la calidad de vida relacionada con la salud, test de los 6 minutos marcha, escala de disnea. La educación a pacientes en esta fase debe priorizar el mantenimiento de ejercicio regular con correcta alimentación para mantener el IMC en niveles saludables y el reconocimiento temprano de infecciones, rechazo y los efectos adversos de inmunosupresores como la neuropatía, las alteraciones en la marcha o la osteoporosis.

#### PROTOCOLO DE PREVENCIÓN Y CONTROL DE LA OSTEOPOROSIS

La mayor supervivencia de los pacientes trasplantados conlleva un aumento de complicaciones, la osteoporosis y fracturas se producen en un porcentaje importante de pacientes. Muchos candidatos ya presentan una densidad mineral ósea (DMO) pretrasplante baja. La enfermedad previa asociada al uso de esteroides e inmunosupresores desarrolla una pérdida ósea acentuada que afectará a la calidad de vida futura. En la tabla 5 se describe la prevalencia de osteoporosis y fractura en TXP comparada con los de otro tipo<sup>(27)</sup>.

**TABLA 6. Tratamiento de osteopenia y osteoporosis según resultado de la densitometría ósea**

| Tratamiento de osteoporosis basado en los resultados de la DMO |  |
|--|--|
| T-score > -1,0:  | Sin recomendaciones adicionales<br>El uso de bifosfonatos orales o intravenosos en pacientes con DMO normal no está recomendado  |
| T-score de -1,0 a -2,5:  | Bifosfonato oral<br>Podemos utilizar zolendronato intravenoso en lugar del bifosfonato oral.<br>Con dosis de 5 mg una vez al año<br>Otra opción es la teriparatida (PTH 1-34) subcutánea diaria en osteoporosis severa o con escasa respuesta a los bifosfonatos |
| T-score < -2,5:  | Está indicado tratamiento con bifosfonatos orales o intravenosos   |

### Objetivos del protocolo de osteoporosis

- Prevenir fracturas osteoporóticas y sus complicaciones en TxP.
- Disponer de pautas de actuación preestablecidas para valoración y tratamiento.
- Garantizar un correcto diagnóstico, seguimiento y tratamiento.

### Factores de riesgo de osteoporosis pre y post TxP

- Esteroides: factor de riesgo más importante.
- Ciclosporina y tacrolimus producen mayor resorción que formación en el remodelado óseo, con pérdida de masa ósea. La ciclosporina, además, disminuye los valores séricos de testosterona.
- Bajo peso. Hábito tabáquico. Inactividad física. Déficit de vitamina D<sup>(34)</sup>.
- En fibrosis quística, asocian hipogonadismo, malnutrición y malabsorción.

El manejo adecuado de la patología ósea postrasplante implica la optimización de la salud ósea antes de la cirugía y la prevención de la pérdida después.

### Valoración osteoporosis en pretrasplante<sup>(28)</sup>

Las pruebas complementarias que se solicitan en la primera consulta de rehabilitación son: fosfatasa alcalina total y ósea, proteínas totales, creatinina, albúmina, calcio, fósforo, creatinina. Calcio en orina de 24 horas. Estudio

de remodelado óseo: osteocalcina, parathormona (PTH), 25OH vitamina D y beta *cross-laps*. Densitometría ósea lumbar y femoral y, posteriormente, anual hasta el trasplante. En caso de diagnosticarse osteoporosis, descartaremos una causa secundaria, pediremos: TSH, proteinograma, testosterona y LH en varones. FSH y estradiol en mujeres. En todos ellos pedimos radiografía de columna dorsal y lumbar en proyección antero posterior y lateral, las fracturas vertebrales se miden con el método semicuantitativo de Genant. Ortopantomografía y valoración de cirugía maxilofacial en prevención de osteonecrosis de mandíbula por bifosfonatos en pacientes de alto riesgo. El tratamiento rehabilitador con actuación preventiva osteopenia/osteoporosis, indicamos ejercicios con carga de peso corporal<sup>(36)</sup>, ejercicios isométricos y específicos de columna. Educación para evitar actividades que puedan desencadenar caídas. Mantener buen estado nutricional y adecuado índice de masa corporal (IMC). Valorar la consulta de nutrición en casos necesarios. Prevenir hiperparatiroidismo secundario y, en caso de presentarse, restringir la ingesta de sodio a 3 gramos al día (135 mEq/día) para disminuir la hipercalciuria y mejorar la absorción de calcio. Mantener suplementos de calcio en 1.500 mg/día. Conseguir 25-Hidroxivitamina D en niveles altos de normalidad suplementando con 800 UI/día. En casos de déficit: 16.000 UI (266 microgramos) cada 15



TABLA 7. Tratamiento de la osteoporosis postrasplante<sup>(31,33)</sup>

| Protocolo postrasplante de osteoporosis |   |
|---|---|
| Postrasplante inmediato                 | <p>Tratamiento precoz con calcio y vitamina D en cuanto el paciente tolere administración oral</p> <p>Asegurar niveles plasmáticos adecuados de 25-OH vitamina D y calcio</p> <p>Administración de zolendronato intravenoso 5 mg postrasplante, tras una semana de calcio y vitamina D oral y una vez confirmados niveles plasmáticos adecuados de calcio, vitamina D y aclaramiento de creatinina</p> <p>Es fundamental iniciar el ejercicio físico con carga de peso y deambulación ya en la unidad de reanimación</p> <p>Recordar las medidas de prevención por riesgo de caídas</p> |
| 2ª dosis de zolendronato postrasplante  | <p>Al 6º mes de la primera, una vez medidos los niveles plasmáticos de calcio, vitamina D, calciuria de 24 horas y aclaramiento de creatinina</p> <p>Continuar con calcio y vitamina D oral</p>   |
| Seguimiento posterior                   | <p>Zolendronato i.v. se administra anualmente en función de la densitometría ósea si precisa tratamiento de osteoporosis</p>  |

días en ampollas bebibles hasta normalizar sus valores. Prevenir la hipercalciuria: si el paciente no está tomando diuréticos de asa y tiene hipercalciuria (> 250 mg en orina de 24 horas), añadir 25 miligramos de hidrocortisida al día y volver a medir la calciuria en orina de 24 horas en un mes. En caso de persistir la hipercalciuria, incrementar la hidrocortisida tanto como sea necesario. Si el paciente está tomando diuréticos de asa y tiene hipercalciuria, no añadir diuréticos tiazídicos. Tratar el hipogonadismo en caso de presentarse solicitando interconsulta a Endocrinología.

Para el tratamiento de osteoporosis según los resultados de la DMO, véase la tabla 6.

### Valoración osteoporosis postrasplante

Deben tener ya realizada la densitometría ósea y un seguimiento adecuado anual antes del trasplante, con una DMO estable<sup>(32)</sup>. Si no, se realizará en postrasplante inmediato. Repetimos estudio basal excepto radiografía de columna y densitometría ósea si se ha realizado 3 meses antes del trasplante. La radiografía de columna se repetirá si hay sospecha de fractura vertebral comparándola con las basales pretrasplante<sup>(35)</sup>.

Si hay sospecha de osteonecrosis avascular de cadera, pedimos radiografía de pelvis en proyecciones anteroposterior y axial valorando la necesidad de gammagrafía ósea y resonancia magnética. Medimos niveles de calcio en orina de 24 horas y bioquímica a los 3, 6 y 12 meses el primer año y cada 6 meses hasta el segundo año, excepto complicaciones que requieran monitorización más estricta. Posteriormente, los controles dependerán del tratamiento que estemos realizando. Estudio de remodelado óseo con beta *cross-laps*: post-trasplante inmediato, a los 6 meses y al año y, posteriormente, cada 6 meses hasta el 2º año. A partir del 2º año, control anual en pacientes en tratamiento por osteoporosis. La densitometría ósea a los 3 meses del TxP excepto si se realizó en los 3 meses anteriores, en cuyo caso se esperará al 6º mes. Y cada año los dos primeros años. A partir del 2º año estos controles se realizan anualmente a pacientes con osteoporosis.

### Tratamiento postrasplante de la osteoporosis<sup>(29,30)</sup>

Dada la pérdida acelerada de masa ósea que ocurre inmediatamente después del tras-

plante, se recomienda tratamiento preventivo para todos los pacientes, independientemente de la DMO pretrasplante (véase Tabla 7).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Climent Barberá JM. La rehabilitación como especialidad médica. Manual SERMEF de Rehabilitación y Medicina Física. Capítulo 1.1. Ed. Médica Panamericana; 2006. p. 3-6.
2. Ries AL. Pulmonary rehabilitation: summary of an evidence-based guideline. *Respir Care*. 2008; 53 (9): 1203-7.
3. Ries AL, Bauldoff GS, Carlin BW, Casaburi R, Emery CF, Mahler DA et al. Pulmonary rehabilitation: joint ACCP/AACVPR evidence based clinical practice guidelines: update. *Chest*. 2007; 131 (5 Suppl): 4S-42S.
4. Nici L, Donner C, Wouters E, Zuwallack R, Ambrosino N, Bourbeau J et al. American Thoracic Society; European Respiratory Society. ATS/ERS statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 173 (12): 1390-413.
5. Zafonte RD, Pippin B, Munin M, Thai N. Transplantation medicine: a rehabilitation perspective. En: DeLisa JA, Gans BM, et al. *Physical Medicine & Rehabilitation: Principles and Practice*, Volume 2. Cap 88. 4<sup>th</sup> edition. Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
6. Nador RG, Singer LG. Physiologic changes following lung transplantation. *UpToDate*. Up-to-date: sep 14, 2012.
7. Wickerson L, Mathur S, Brooks D. Exercise training after lung transplantation: a systematic review. *J Heart Lung Transplant*. 2010; 29: 497-503.
8. Guidelines for Pulmonary Rehabilitation Programs. 3<sup>rd</sup> ed. American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. 2004.
9. Badía X, Alonso J. La medida de la salud. Guía de escalas de medición en español. 2007. 4<sup>a</sup> ed. Colección medicina eficiente. Fundación Lilly. p. 165-73; 185-93; 388-94.
10. Ussetti P, Carreño MC, de Pablo A. El EuroQol (EQ5), un cuestionario sencillo para monitorizar la calidad de vida en los candidatos y receptores a trasplante pulmonar. *Arch Bronconeumol*. 2002; 38: 159.
11. Anyanwu Ac et al. Assessment of quality of life in lung transplantation, using a simple generic tool. *Thorax*. 2001; 56 (3): 218-22.
12. Alonso J, Prieto L, Ferrer M et al. Testing the measurement properties of the Spanish version of the SF36. Health survey among male patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of clinical epidemiology*. 1998; 51: 1087-94.
13. Vilagut G, Ferrer M, Rajmil L et al. Red-irryss El cuestionario de salud SF-36 español: una década de experiencia y nuevos desarrollos. *Gaceta sanitaria*; 2005; 19: 135-50.
14. Alonso J, Prieto L, Antó JM. La versión española del SF-36: un instrumento para la medida de los resultados clínicos. *Medicina Clínica*. (Barc) 1995; 104: 771-6.
15. Ferrer M, Alonso J et al. Validity and reliability of the SGRQ after adaptation to a different language and culture. The Spanish example. *Eur Respir J*. 1996; 9: 1160-6.
16. Jones PW. The Saint George's Respiratory Questionary. *Respiratory Medicine*. 1991; 85 (Suppl B): 25-31.
17. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166: 111-7.
18. Coll R. "¿Es necesaria la ergometría para diseñar un programa de RP?" En: Monografía de Actualización en EPOC. SORECAR. 2012.
19. Exercise prescription on pulmonary diseases. American College of Sports Medicine. Guidelines for exercise testing and prescription. 8<sup>th</sup> ed. Section III. Lippincott Williams & Wilkins; 2010. p. 260-4.
20. Ramos Solchaga M, Ussetti Gil P, Balibrea Cantero JL et al. Medicina Física y Rehabilitación en trasplantes pulmonares. En: Ponencia Oficial. 15 European Congress of Physical and Rehabilitation Medicine. Abstracts Book. Madrid, 2006. p. 21-40.
21. Desai SA, Channick RN. Exercise in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2008; 28 (1): 12-6.
22. Derliz Mereles et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2006; 114: 1482-9.
23. Newman JH, Robbins IM. Exercise training in pulmonary hypertension. Implications for the evaluation of drug trials. *Circulation*. 2006; 114: 1448-9.
24. Chabot F, Siat J, Giménez M, Polu JM. Trasplante pulmonar: educación ventilatoria y entrenamiento muscular pre y postoperatorio.

- En: Prevención y rehabilitación en patología respiratoria crónica. 2ª ed. Editorial Medica Panamericana; 2004. p. 481-91.
25. Celli BR. Rehabilitación en el paciente candidato a cirugía torácica. En: Güell Rous R, de Lucas Ramos P. Tratado de Rehabilitación Respiratoria. SEPAR. Ars Médica; 2005. p. 279-88.
  26. Munro PE, Holland AE, Bailey M, Button BM, Snell GI. Pulmonary rehabilitation following lung transplantation. *Transplant Proc.* 2009; 41 (1): 292-5.
  27. Cohen A et al. Osteoporosis postrasplante. En: Favus MJ, ed. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 6th ed. Spanish edition. Editado por Medical Trends; 2007. p. 369-77.
  28. Guadalix Iglesias S, Martínez Díaz-Guerra G, Hawkins Carranza F. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2012; 1: 37-46.
  29. Stein E, Ebeling P, Shane E. Post-transplantation osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2007; 36: 937-63.
  30. Epstein S. Post-transplantation bone disease: the role of immunosuppressive agents and the skeleton. *J Bone Miner Res.* 1996; 11 (1): 1-7.
  31. Bronwyn AL, Crawford et al. Zolendronic acid prevent bone loss after liver transplantation. *Ann Intern Med.* 2006; 144: 239-48.
  32. Shane E, Rosen HN. Osteoporosis after solid organ or stem cell transplantation. Up to date version feb 2012. Last updated: Dic 20, 2011.
  33. Misof BM, Bodigbaver M. Short term effects of high-dose Zolendronic Acid treatment on bone mineralization density distribution after orthotopic liver transplantation. *Calcif tissue int.* 2008; 83 (3): 167-75.
  34. González J, Hawkins F, Jódar E. Guías de práctica clínica en la osteoporosis. *Rev Clín Esp.* 2008; 208 (Sup 1): 1-24.
  35. Shane E, Papadopoulos A, Staron RB, Adesso V, Donovan D, McGregor C et al. Bone loss and fracture after lung transplantation. *Transplantation.* 1999; 68 (2): 220-7.
  36. Mitchell MJ, et al. Resistance training prevents vertebral osteoporosis in lung transplant recipients. *Transplantation.* 2003; 76 (3): 557-62.
  37. McCort JT, Van Harrison R, Nicholson JM, Vélez L, et al. Osteoporosis: prevention and treatment. University of Michigan Guidelines for Health System Clinical Care. Updated July 2010.

# SELECCIÓN DEL DONANTE. AMPLIACIÓN DEL POOL DE DONACIÓN: DONACIÓN EN ASISTOLIA Y PERFUSIÓN PULMONAR EX VIVO

F. Javier Moradiellos Díez, Silvana Crowley Carrasco, Daniel Valdivia Concha, Andrés Varela de Ugarte

## SELECCIÓN DE DONANTES

En los últimos 25 años, el trasplante pulmonar se ha consolidado como un tratamiento aceptado para los pacientes con enfermedades pulmonares en fase terminal, con supervivencias de 75 y 50 %, a uno y cinco años respectivamente<sup>(1)</sup>.

Uno de los factores limitantes continúa siendo la escasez de donantes. Esta escasez impacta negativamente en los tiempos en lista de espera de los receptores, repercutiendo sobre su mortalidad. La mortalidad de los pacientes en lista varía entre los distintos países y centros trasplantadores pero, a nivel mundial, se sitúa entre el 10 y el 15 %<sup>(2)</sup>. En el año 2011, la mortalidad para los pacientes en lista de espera para trasplante pulmonar en España fue del 4,6 %<sup>(3)</sup>.

Existen tres tipos de donantes pulmonares: donantes en muerte cerebral, donantes tras parada cardíaca (asistolia) y donantes vivos (poco utilizados en el mundo occidental).

Actualmente, la gran mayoría de los pulmones para trasplante provienen de donantes en muerte encefálica, bien de causa traumática o, más frecuentemente, secundaria a hemorragia cerebral. Sólo un 10-20 % de los donantes multiorgánicos terminan siendo también donantes de pulmón. Esto es debido a que los pulmones de donantes en muerte cerebral son frágiles y más sensibles a situaciones traumáticas, comparados con otros órganos, y pueden resultar dañados antes y después de la muerte encefálica, ya sea por trauma directo, maniobras de reanimación, edema neurogénico, broncoaspiración y neumonía o barotrauma secundario a la ventilación mecánica<sup>(1-5)</sup>.

A continuación, revisaremos una serie de puntos importantes relacionados con la selección de donantes.

## Cambios fisiológicos durante la muerte cerebral y consecuencias en la función pulmonar

Inmediatamente después de la muerte cerebral se produce una descarga simpática intensa que eleva los niveles de catecolaminas en la sangre. A esto se le conoce como *tormenta simpática*, que produce vasoconstricción intensa, hipertensión, taquicardia y aumento de la demanda miocárdica de oxígeno.

Simultáneamente se produce un daño pulmonar directo provocado por el incremento de la presión en los capilares pulmonares que deriva en daño endotelial y aumento de la permeabilidad de la membrana alvéolo-intersticial, precipitando la aparición de edema pulmonar<sup>(1,2,5)</sup>.

La descarga simpática, tras una fase de hipertensión inicial, es seguida por un periodo prolongado de hipotensión lo que, junto con el desarrollo de un síndrome inflamatorio sistémico con activación de neutrófilos a nivel pulmonar, contribuye sinérgicamente al daño del órgano<sup>(6)</sup>.

El sistema hormonal también sufre alteraciones a consecuencia de la muerte encefálica. Se produce una depleción de hormona anti-diurética (ADH), con el desarrollo de diabetes insípida en el 80 % de los casos. La diuresis inapropiada, la hipovolemia severa, la hipernatremia y la hiperosmolaridad secundarias pueden exacerbar el edema pulmonar neurogénico.

**TABLA 1. Criterios de selección del donante ideal para trasplante de pulmón**

- Edad < 55 años
- Radiografía de tórax normal
- PaO<sub>2</sub> > 300 mmHg con una FiO<sub>2</sub> de 1 y una PEEP de 5 cm H<sub>2</sub>O durante 5 minutos
- Fibrobroncoscopia libre de secreciones purulentas o signos de aspiración
- Ausencia de contusión pulmonar, traumatismo torácico o cirugía previa del pulmón a extraer
- Ausencia de antecedentes personales de malignidad (exceptuando tumores cerebrales no metastatizantes) ni otras enfermedades sistémicas
- ABO compatible o isogrupo
- Tabaquismo de menos de 20 paquetes-año
- Ausencia de microorganismos en la tinción de Gram

Además se produce una disminución en los niveles de cortisol, alterando la respuesta del donante al estrés<sup>(1,7)</sup>.

### Criterios de selección del donante

Durante la primera década del éxito inicial del trasplante pulmonar en los años ochenta, los criterios de selección del donante fueron conservadores y estrictos. Se conocen como *criterios estándar o del donante ideal* y se exponen en la tabla 1<sup>(1,2,8)</sup>.

El problema de la escasez de donantes, que aparece cuando se amplían las indicaciones del trasplante y aumenta la demanda de receptores, motiva a algunos grupos a relajar estos criterios. Se comienzan a utilizar pulmones de donantes que no cumplen alguno de los criterios del donante ideal, más conocidos como “donantes marginales o extendidos”, publicándose las correspondientes series de resultados<sup>(1,2,4,8)</sup>. La mayoría de los autores concluyen que la utilización de donantes “subóptimos” puede ser útil y aceptable en determinadas circunstancias como, por ejemplo, en receptores que llevan mucho tiempo en lista

de espera y con un acusado deterioro, cuando el tiempo de isquemia no sea excesivo (no más de 6 horas), en receptores bilaterales o en receptores unilaterales si existiese una clara asimetría funcional en el receptor<sup>(4)</sup>.

Los trabajos y revisiones en los que se analiza la utilización de estos injertos en cuanto a las complicaciones y supervivencia global han brindado, en general, resultados dispares: desde resultados similares a los de los donantes óptimos hasta índices de morbilidad peores, que solo justificarían su uso en casos muy seleccionados<sup>(1,2,4,9)</sup>. La mayoría de los trabajos coinciden, sin embargo, en que los donantes subóptimos deben valorarse de forma cuidadosa e individualizada y que la coincidencia aditiva de factores de “marginalidad” puede conllevar resultados inaceptables.

En relación con la edad, los criterios clásicos del donante ideal establecen el límite en 55 años. Sin embargo, muchos centros utilizan ya como límite 60 años o más, dependiendo de su presión de lista de espera y oferta de donantes. Aunque pequeños estudios de series unicéntricas no han demostrado una desventaja en la supervivencia con el uso de donantes de mayor edad, los grandes estudios de registro muestran un efecto negativo a mediano y largo plazo en cuanto a la supervivencia, especialmente cuando se combina el uso de estos injertos con un tiempo de isquemia mayor de seis horas<sup>(1,2,9-11)</sup>.

Sin embargo, la edad en sí misma no debe ser un único factor a tener en cuenta a la hora de rechazar injertos pulmonares ya que, macroscópica-, microscópica- y funcionalmente, los pulmones de no fumadores añosos pueden estar en mejores condiciones que los de pacientes más jóvenes fumadores. La valoración cuidadosa e integral del equipo trasplantador resulta especialmente importante a la hora de aceptar estos órganos<sup>(2)</sup>.

La capacidad de oxigenación de los pulmones en el donante se considera el indicador más importante de la calidad funcional del pulmón. No obstante, la relación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> que se utiliza para esta valoración puede verse fácil-

mente afectada por procesos potencialmente reversibles como atelectasias, secreciones retenidas o edema pulmonar. En algunos casos esta afectación puede estar claramente localizada en un solo pulmón. En estas situaciones, la determinación de gases arteriales con toma de muestras directamente a nivel de las venas pulmonares permite constatar la diferencia de oxigenación en cada órgano. Por todo lo anterior, una relación  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  por debajo de 300 mmHg no debería descartar inmediatamente, por sí misma, un posible donante pulmonar que, en cuanto al resto de características, fuera un donante “ideal”, sin verificar que la afectación gasométrica no sea debida a una causa reversible o a una alteración específica de un solo pulmón<sup>(1,2,8,9,11)</sup>.

Una radiografía de tórax normal es un requisito clásico de aceptación de un donante pulmonar. Sin embargo, las anormalidades en la radiografía de tórax no son infrecuentes y pueden deberse a causas diversas. Las atelectasias basales, potencialmente recuperables con estrategias de reclutamiento alveolar, pueden confundirse con infiltrados bilaterales, expresión tanto de edema pulmonar como de neumonía. Los esfuerzos, al momento de evaluar las alteraciones radiológicas, deben estar enfocados a descartar neumonía o broncoaspiración como causa del infiltrado. Hay que tener en cuenta que la valoración de este criterio tiene un componente subjetivo importante que depende del equipo extractor<sup>(2,9,12)</sup>.

La historia de tabaquismo y, en concreto, un consumo acumulado mayor de 20 paquetes/año, ha sido un criterio de rechazo desde los inicios del trasplante pulmonar y su efecto deletéreo sobre los injertos es conocido. Sin embargo, no hay estudios que determinen exactamente un punto de corte a partir del cual la exposición al tabaco hace que un pulmón deje de ser seguro para ser trasplantado. Un reciente estudio británico sobre un registro prospectivo concluyó que los receptores de pulmones provenientes de donantes con antecedentes de tabaquismo obtenían peores supervivencias. Sin embargo, estas seguían

siendo mejores que si esperasen en lista a recibir unos pulmones sin tabaquismo previo<sup>(13)</sup>.

Otro criterio estándar de aceptación es la ausencia de microorganismos en la tinción de Gram de las muestras de esputo. Los donantes en muerte encefálica tienen un riesgo elevado de colonización bacteriana debido a la intubación orotraqueal, a la ventilación mecánica y al tiempo prolongado de estancia en UCI. Algunos estudios han demostrado que un resultado positivo en la tinción de Gram no predice, necesariamente, una neumonía en el postoperatorio. Sin embargo, la colonización de la vía aérea inferior puede indicar mayor riesgo de infección del injerto y disfunción del mismo en el postoperatorio. En cualquier caso, es fundamental realizar cultivos seriados de la vía aérea y ajustar el tratamiento antibiótico a los resultados obtenidos<sup>(1,2,9,15)</sup>.

Finalmente, además de los criterios de selección estándar, otros criterios a tener en cuenta son el tiempo de isquemia previsto y la relación de tamaño entre donante y receptor. En cuanto al primero, las guías recomiendan un tiempo menor a 6 horas, sin embargo, se han evidenciado pocos problemas con tiempos de isquemia menores a 8 horas. Por otro lado, como expresión de la sinergia negativa cuando coinciden factores desfavorables se ha descrito que tiempos de isquemia superiores a 6 horas en pulmones provenientes de donantes mayores de 55 años tienen un efecto negativo en la supervivencia<sup>(2,9)</sup>.

La discordancia de tamaño cuando el donante es más grande que el receptor no debe suponer un problema irresoluble *per se*, ya que se pueden realizar técnicas de resección como resecciones segmentarias, lobectomías e, incluso, otras más complejas como el *split*, que consiste en la utilización de dos lóbulos de un mismo pulmón para su implante bilateral, aunque esta técnica no se realiza en todos los centros<sup>(2,9)</sup>.

### Manejo de donante en muerte cerebral

En el caso del donante pulmonar en muerte cerebral, resulta crítico el manejo hemodi-

**TABLA 2. Donantes pulmonares subóptimos**

- Edad entre 60 y 65 años
- Tabaquismo de 20-30 paquetes-año
- PaO<sub>2</sub> entre 250 y 300 mmHg (con FiO<sub>2</sub> de 1 y PEEP de 5 cmH<sub>2</sub>O durante, al menos, 5 minutos)
- Ventilación mecánica de más de 72 horas

námico y ventilatorio. Debe monitorizarse la presión venosa central y mantenerla en torno a los 8-10 cm de H<sub>2</sub>O. Además, habrá que evitar la sobrecarga de fluidos que puede contribuir al edema pulmonar. La administración de vasopresina es útil para corregir la diabetes insipida, además de contribuir a la estabilización de la tensión arterial. Es también muy importante mantener una correcta oxigenación, inclusive realizando un reclutamiento manual del parénquima pulmonar de forma periódica. Existen algunos protocolos de manejo que consideran medidas más agresivas para evitar la pérdida de potenciales donantes debido a estancias en UCI y ventilación mecánica prolongadas. Éstos incluyen terapia antibiótica, profilaxis de la colonización bacteriana, manejo estricto de fluidos, fibrobronoscopias programadas de limpieza y el uso de estrategias de ventilación protectora. Además, la administración de corticosteroides a altas dosis tras la muerte cerebral mejora tanto el edema cerebral como el pulmonar, beneficiando también la oxigenación<sup>(1,2,4,12,14)</sup>.

#### **AMPLIACIÓN DEL POOL DE DONACIÓN: DONACIÓN EN ASISTOLIA**

Frente al problema ya mencionado de la escasez de donantes pulmonares, se han propuesto varias estrategias para ampliar el número de injertos válidos para trasplante: optimización del manejo en las unidades de cuidados intensivos de los potenciales donantes<sup>(16)</sup>, extensión de los criterios de selección para aceptar los ya mencionados donantes “subóptimos” (Tabla 2), realización de trasplantes

pulmonares lobares, utilización de donantes vivos o incorporación de la perfusión *ex vivo* de los injertos pulmonares como medio de recuperación de órganos. Además de las anteriores, existe un creciente interés en la utilización de donantes en asistolia como fuente adicional de pulmones y, tanto la evidencia experimental como la clínica disponible, sugieren su fiabilidad como donantes óptimos.

Fue James D. Hardy quien en 1963 llevó a cabo el primer trasplante pulmonar en humanos y lo realizó gracias a un donante en asistolia fallecido por un infarto de miocardio. Desde entonces, el trasplante pulmonar se fue consolidando como un procedimiento seguro para el tratamiento final de ciertas enfermedades pulmonares incurables, utilizando como donantes a pacientes en muerte cerebral.

Durante la década de 1990, Thomas M. Egan comienza a interesarse por los donantes a corazón parado y publica sus trabajos experimentales en perros sobre la viabilidad de los pulmones procedentes de este tipo de donantes. Sus estudios demostraron que el intercambio gaseoso sigue siendo bueno tras dos horas de isquemia caliente (sin circulación pulmonar)<sup>(17)</sup>. Otros estudios añaden que este periodo de isquemia puede prolongarse hasta cuatro horas si el donante es correctamente anticoagulado<sup>(18)</sup>. Por otro lado, se ha demostrado que el enfriamiento tóxico (entre 4 y 10°C) es la mejor manera de preservar estos injertos en ausencia de ventilación.

Como consecuencia de este renovado interés, en el primer Workshop Internacional sobre donantes en asistolia celebrado en Maastricht (1995) se definieron 4 categorías diferentes de donantes en asistolia divididas en 2 bloques: donantes controlados y no controlados<sup>(19)</sup> (Tabla 3). Desde el punto de vista clínico, Love RM y cols.<sup>(20)</sup> publicaron en 1995 los resultados del primer trasplante unipulmonar de un donante en asistolia controlada. Más tarde Steen, en 2001, comunica el primer trasplante pulmonar con injertos pulmonares procedentes de un donante en asistolia no controlada<sup>(21)</sup>.

**TABLA 3. Clasificación de Maastricht de donantes en asistolia****No controlados:**

- Tipo I: fallecido antes de la llegada al hospital, con un tiempo de parada cardiopulmonar (PCR) conocido
- Tipo II: fallecido en el hospital, por PCR tras intento de reanimación infructuoso

**Controlados:**

- Tipo III: fallecido tras la retirada de la ventilación mecánica en situaciones de gran daño neurológico irreversible
- Tipo IV: fallecido durante el periodo de mantenimiento del donante en muerte cerebral, en el que la asistolia se produce antes de proceder a la extracción

**Donantes en asistolia no controlada**

Nuestro grupo puso en marcha en 2002, junto con el Hospital Clínico San Carlos (HCSC) de Madrid, un protocolo de evaluación de donantes en asistolia no controlados procedentes del ambiente extra-hospitalario (tipo I y tipo II de Maastricht), creando un programa pionero en el mundo (Tabla 4). De este modo, se consiguieron aumentar entre un 6 y un 8% cada año nuestros donantes pulmonares. Solo en Madrid, disponemos de más de 60 potenciales donantes a corazón parado cada año<sup>(22)</sup>, pero no todos son válidos como donantes pulmonares. En el año 2008, el HCSC había valorado un total de 331 potenciales donantes en asistolia, de los cuales sólo 32 fueron válidos para trasplante pulmonar<sup>(23)</sup>. El HCSC envía, además, parte de los pulmones extraídos a los Hospitales Marqués de Valdecilla en Santander y Juan Canalejo de La Coruña.

Recientemente, hemos publicado los resultados de los primeros 29 trasplantes realizados por nuestro grupo con este tipo de donantes<sup>(24)</sup>. A día de hoy, nuestra experiencia acumulada es de 39 trasplantes pulmonares a partir de donantes en asistolia no controlados. En todos ellos, la relación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> antes de la extracción pulmonar fue mayor de 400 mmHg

y el tiempo medio de isquemia caliente de los injertos fue de 114 minutos. A pesar de haber observado un elevado índice de disfunción precoz del injerto grado 3 (37%) en los receptores tras el trasplante, los porcentajes de aparición de bronquiolitis obliterante son menores y la supervivencia a 1, 3 y 5 años (68, 57 y 53%) es comparable a la de aquellos pacientes que han recibido los órganos de donantes en muerte cerebral, resultados que avalan el protocolo y nos permite seguir utilizándolo con seguridad.

**Donantes en asistolia controlada**

El grupo de donantes tras parada cardiaca controlada engloba a los llamados donantes tipo III o tipo IV de Maastricht. Varios grupos han publicado su experiencia con este tipo de donantes con unos resultados muy satisfactorios.

Mason y cols. publicaron en el año 2008, la experiencia de EE.UU. con 36 donantes en asistolia controlada<sup>(25)</sup> y compararon los resultados con los de aquellos receptores que habían recibido el órgano de un donante en muerte cerebral. Observaron que la supervivencia a los 2 años del trasplante era ligeramente mayor en el grupo de donantes en asistolia.

En junio del 2006, el grupo canadiense del Hospital de Ottawa anunciaba su primer donante en asistolia controlada. Seis meses después, se unía a esta experiencia el grupo del Hospital General de Toronto, publicando en el año 2009 los resultados de los primeros 10 trasplantes pulmonares realizados a partir de este tipo de donantes. Observaron una supervivencia a los 3 años del trasplante del 100% y unos índices de disfunción precoz del injerto y aparición de bronquiolitis obliterante (BOS) temprana muy bajos. Estos resultados son mejores que los observados con donantes en asistolia no controlada debido, seguramente, al menor tiempo de isquemia caliente (momento desde la parada cardiaca hasta la perfusión de solución de preservación fría a través de la arteria pulmonar) al que están sometidos los pulmones de este tipo de donantes (90 minutos frente a 150 minutos). Además, el grupo de Toronto realiza valoración *ex vivo* de los



TABLA 4. Protocolo de donación en asistolia no controlada

- Identificación de posibles donantes\*
- Traslado al HCSC con medidas de compresión cardiaca y certificación de la muerte una vez llegue a Urgencias
- Solicitud al juez de guardia de permisos para comenzar la preservación de los órganos
- Se toman muestras para estudios serológicos y se realiza una radiografía de tórax
- Traslado a quirófano, administración de heparina (3-5 mg/kg) y conexión vía femoral a un sistema de oxigenación de membrana extracorpórea (ECMO) para el mantenimiento de los órganos abdominales introduciendo, a su vez, un catéter Fogarty a través de la arteria femoral con el balón inflado a través de la aorta torácica descendente
- Suspensión de la ventilación mecánica y colocación de un tubo endotorácico en cada hemitórax para enfriamiento tóxico de los pulmones con solución de preservación de Perfadex® (Vitrolife, Uppsala, Suecia) a 4 grados (tiempo máximo de isquemia caliente de 150 minutos)
- Permiso de la familia para la donación y al juez para la extracción
- Se vacían los hemitórax de Perfadex® y se comienzan a ventilar nuevamente los pulmones con una FiO<sub>2</sub> del 100 % y una PEEP de 5 para comenzar la extracción pulmonar que se realizará de manera convencional añadiendo una valoración gasométrica de cada vena pulmonar tras el paso de 300 ml de sangre del donante a través de la cánula de la arteria pulmonar (pO<sub>2</sub> > 400 mmHg, tiempo máximo de preservación desde el enfriamiento tóxico hasta la infusión de solución por la arteria pulmonar de 240 minutos)

*\*Criterios de selección de donantes en asistolia:*

- Edad entre 7 y 65 años
- Exclusión de cadáveres con traumatismo torácico (valorar trasplante unilateral) o hemorragia masiva
- PCR presenciada e inicio de las maniobras de resucitación cardiopulmonar (RCP) en un tiempo no superior a 15 minutos

pulmones procedentes de aquellos donantes en los que la parada cardiaca ocurre pasados más de 30 minutos desde el cese de la ventilación para obtener información adicional sobre su funcionamiento<sup>(26)</sup>.

Erasmus y cols. publicaron en el año 2010, su experiencia con los primeros 21 trasplantes con donantes tipo III de Maastricht, encontrando incidencias similares de disfunción precoz del injerto, episodios de rechazo agudo y BOS en comparación con donantes en muerte encefálica e, incluso, una mejor supervivencia a 2 años (95 frente a 86 %)<sup>(27)</sup>. El grupo de Wisconsin (De Oliveira, Love y cols.) obtuvo resultados igualmente alentadores con sus primeros 18 trasplantes con estos donantes<sup>(28)</sup>. Para el grupo australiano, liderado por G. Snell, este tipo de donantes suponen un 16 % extra de pulmones

válidos para su programa de trasplante con unos resultados muy satisfactorios<sup>(29)</sup>.

La necesidad de potenciar la búsqueda de donantes nos ha impulsado a poner en marcha un programa de donación tras la limitación de las técnicas de soporte vital en nuestro Hospital. En noviembre de 2011, creamos un protocolo de donación multiorgánica de donantes en asistolia controlada (Tabla 5), que ha sido definitivamente aprobado en el año 2012. A la espera de realizar el primer trasplante pulmonar, ya se han comenzado a utilizar injertos renales como órganos válidos para trasplante.

## PERFUSIÓN PULMONAR *EX VIVO*

### Descripción de la técnica

La perfusión pulmonar *ex vivo* se ha convertido en los últimos cuatro años en una de

TABLA 5. Protocolo de donación tras asistolia controlada

- Identificación de potenciales donantes y comunicación a la familia del mal pronóstico y de la opción de la donación multiorgánica (consentimiento)\*\*
- Obtención de permisos legales
- Radiografía de tórax, gasometría, fibrobroncoscopia
- Limitación de las técnicas de soporte vital (extubación)
- Traslado del potencial donante monitorizado al quirófano
- Certificación de la muerte y valoración del tiempo máximo de isquemia caliente para aceptar la validez de los órganos (para el protocolo australiano *Nacional Protocol for Donation after Cardiac Death* de julio de 2010 el tiempo de isquemia caliente se debe contar a partir de una PAS < 50 mmHg y no debe superar 30 minutos para el hígado y el páncreas, 60 minutos para el riñón y 90 minutos para el pulmón). Si el potencial donante no fallece pasado este tiempo, se reiniciar las medidas de soporte vital y se traslada de nuevo a la UCI

\*\**Criterios de inclusión:* pacientes en los que se decide la retirada de todas las medidas de soporte vital y en los que se espera que su fallecimiento sea rápido (lesiones neurológicas irreversibles, enfermedades neuromusculares terminales, lesiones espinales altas)

*Criterios de exclusión y contraindicaciones:* los mismos que para los donantes en muerte encefálica

las técnicas en desarrollo más prometedoras en el campo de los trasplantes pulmonares. Conceptualmente consiste en situar los pulmones provenientes de donantes en un sistema *ex vivo* (fuera del organismo) que reproduce las condiciones y la fisiología cardiorrespiratoria y permite su funcionamiento durante varias horas. A nivel práctico, esto se consigue conectando los injertos a un circuito extracorpóreo por el que circula una solución especialmente diseñada para este procedimiento denominada solución de Steen (XVIVO, Suecia). Esta solución contiene glucosa, electrolitos y aminoácidos –para el mantenimiento del metabolismo celular–, así como albúmina y polímeros como el Dextrano-40, que le confieren una alta presión oncótica, propiedades de tapizado endotelial y de secuestro de tóxicos. La solución de perfusión se infunde a través de la arteria pulmonar con unas presiones parciales de gases similares a las de la sangre venosa (solución “desoxigenada”). Los pulmones están intubados y se ventilan mecánicamente con bajos volúmenes y presiones y durante la perfusión desarrollan su función de intercambio con normalidad devolviendo una solución “oxigenada” a través de las venas pulmonares. El sistema se

completa con un complejo sistema de sensores que miden multitud de parámetros (presiones parciales de gases en las líneas de entrada y salida, pH, temperatura, flujos, presiones de perfusión, parámetros ventilatorios, etc.) que cuantifican la función del pulmón en tiempo real y durante un periodo prolongado de tiempo de hasta 12 horas, teóricamente. Durante la perfusión *ex vivo*, la evaluación es, por tanto, continua y multiparamétrica y proporciona un conjunto de datos muy completo acerca del funcionamiento de los órganos.

La estrategia de la perfusión *ex vivo* se basa, en la mayoría de los protocolos disponibles, en el concepto de perfusión y ventilación protectoras. Las perfusiones se realizan con flujos bajos y manteniendo controladas y limitadas las presiones de infusión a través de la arteria pulmonar. En la ventilación protectora también se utilizan volúmenes corrientes reducidos, PEEP moderada, FiO<sub>2</sub> bajas (salvo en las evaluaciones), reclutamientos alveolares periódicos y limitación de las presiones de la vía aérea. El protocolo más completo fue descrito con detalle en 2008 por el grupo de Toronto y continua siendo, con modificaciones, una referencia esencial<sup>(30)</sup>.

## Evaluación de los pulmones mediante perfusión *ex vivo*

La evaluación pulmonar, especialmente la realizada *in situ* en el hospital donante, es un procedimiento caracterizado por la urgencia impuesta por una extracción que, habitualmente, es multiorgánica e implica a varios equipos y diferentes órganos. En ocasiones, la información es incompleta o confusa –gasometrías discordantes– o existen datos contradictorios que hacen, en conjunto, dudar de la bondad de los injertos. Por otro lado, la presencia simultánea de factores límite tampoco ayuda a tomar una decisión –la de implantar– cuyos resultados solo se van a confirmar en el receptor trasplantado.

La perfusión pulmonar *ex vivo*, gracias a los múltiples parámetros que puede registrar permite, no solo retrasar esa decisión, sino tomarla de manera más fundamentada. Los pulmones “dudosos” se trasladarían al hospital implantador preservados del modo convencional para ser perfundidos allí durante un periodo de tiempo no inferior a cuatro horas. Los aspectos clave a evaluar durante esta perfusión son: estabilidad o mejoría de los parámetros de perfusión (fundamentalmente, la presión en la arteria pulmonar), estabilidad o mejoría de los parámetros de ventilación (fundamentalmente, la complianza como marcador sensible del edema de reperfusión), aspecto macroscópico, ganancia de peso, broncoscopia, radiología periódica de los pulmones en perfusión *ex vivo* y capacidad de oxigenación. El reproducir las condiciones fisiológicas y monitorizar la respuesta de los injertos permite, en definitiva, predecir cuáles se van a comportar correctamente durante el implante sin exponer al receptor a este riesgo, “asegurando” de esta manera la bondad de los pulmones a trasplantar.

En el año 2011 el grupo de Toronto publicó su experiencia inicial con la utilización de la perfusión pulmonar *ex vivo* para la evaluación de pulmones considerados de “alto riesgo” por el equipo, con una alta tasa de aprovechamiento y buenos resultados iniciales<sup>(31)</sup>.

Del mismo modo, nuestro equipo comunicó en 2011 la primera serie de trasplantes pulmonares tras la utilización de la perfusión *ex vivo* para la evaluación de pulmones procedentes de donantes en parada cardíaca no controlada<sup>(32)</sup>. Esta técnica demostró su capacidad para disminuir la incertidumbre inherente a estos órganos mediante una evaluación prolongada. Los resultados obtenidos mostraron una muy baja incidencia de disfunción precoz del injerto con una supervivencia del 100 % a los 90 días del trasplante.

Siguiendo con esta línea de investigación y como se ha mencionado anteriormente, otros grupos han decidido también incorporar la perfusión *ex vivo* de forma rutinaria para la evaluación pre-implante de los pulmones de donantes en asistolia –en este caso controlados– de sus programas.

## Recuperación y optimización de los pulmones mediante perfusión *ex vivo*

El potencial de la perfusión *ex vivo* para recuperar pulmones que resultaban inaceptables en el momento de la extracción fue sugerido desde el comienzo de la experiencia clínica<sup>(33)</sup>. La estrategia de ventilación y perfusión protectoras, junto con la alta presión oncótica de la solución de perfusión, permitirían la recuperación progresiva especialmente de pulmones afectados por edema pulmonar neurogénico asociado a la muerte cerebral. Este edema es una causa frecuente de rechazo de pulmones que, por lo demás, pueden ser estructuralmente excelentes. Un porcentaje de estos pulmones rechazados podrían ser recuperados mediante perfusión *ex vivo*, contribuyendo a paliar la escasez de donantes pulmonares válidos. Una experiencia reciente en este sentido ha sido publicada por Aigner y cols. en 2012, con buenos resultados<sup>(34)</sup>. Los resultados propios de nuestro grupo en un modelo porcino de edema pulmonar neurogénico también apoyan la capacidad de esta estrategia para recuperar aquellos órganos con daños estructurales no irreversibles.

Por otro lado, la posibilidad de mantener los pulmones durante varias horas en perfusión

abre la puerta a tratamientos cuyo mecanismo de acción requiera periodos de tiempo más largos. Se trata de “optimizar” o mejorar los pulmones donantes, previamente a su implantación. En este terreno, las posibilidades son innumerables y tan solo estamos comenzando a descubrirlas. Lo más evidente es la posibilidad de aplicar tratamientos “convencionales” como antibioterapia o inmunoterapia sobre unos pulmones metabólicamente activos; también la posibilidad de realizar cirugía de ajuste de tamaño del injerto con mayor precisión. Sin embargo, el que los pulmones mantengan su metabolismo normal abre la puerta a tratamientos mucho más avanzados como la terapia génica o la terapia con células madre. En cuanto a la terapia génica, el grupo de Shaf Keshavjee del Hospital General de Toronto ya ha comenzado la fase preclínica con la transfección durante perfusión *ex vivo* de pulmones humanos del gen de la interleucina antiinflamatoria IL-10. Estos experimentos han demostrado una mejoría funcional (capacidad de oxigenación y parámetros de perfusión), bioquímica (perfil de citocinas más favorable) y estructural (restablecimiento de la integridad alveolocapilar) notable en los injertos. La terapia con células madre, un campo todavía no explorado en conjunción con la perfusión *ex vivo*, podría tener implicaciones positivas tanto en la disminución de la disfunción precoz del injerto, como en la mejora de la cicatrización bronquial o incluso en la disminución de la bronquiolitis obliterante a largo plazo.

### Perfusión *ex vivo* pulmonar portátil (PEPP)

Los sistemas convencionales de perfusión pulmonar *ex vivo* son complejos, estáticos, no estándar y con importantes requisitos tanto de espacio como de personal entrenado. Por otro lado, la preservación pulmonar convencional y la isquemia fría del transporte son necesarios para llegar al centro de perfusión y su efecto deletéreo se une a cualquier daño previo pulmonar, dificultando la recuperación.

Sin embargo, desde 2011 se encuentra disponible un dispositivo de perfusión *ex vivo*



FIGURA 1. Sistema de perfusión *ex vivo* pulmonar portátil (PEPP, OCS-Lung) con pulmones humanos.

pulmonar portátil (PEPP) (OCS-Lung, Transmedics Inc., EE.UU.) que ha concentrado en un sistema transportable casi todas las capacidades de los sistemas *ex vivo* estáticos tradicionales (Fig. 1).

La ventaja fundamental de este sistema es que se traslada al hospital donante y la reperfusión se realiza inmediatamente tras la extracción pulmonar. Durante el transporte y hasta el momento del implante se mantiene la perfusión normotérmica, lo que supone la eliminación de casi la totalidad de la isquemia fría y –teóricamente– de su efecto deletéreo. Durante la perfusión, el PEPP monitoriza los parámetros fundamentales de la fisiología pulmonar (presión de la arteria pulmonar, resistencias vasculares pulmonares, presiones de la vía aérea, complianza, etc.) bajo una estrategia de ventilación y perfusión protectora. El sistema también permite diferentes modos de evaluación para probar la capacidad de oxigenación pulmonar así como la realización de broncoscopias y otras pruebas como el test del colapso pulmonar.

En febrero de 2011 el equipo de Puerta de Hierro realizó el primer trasplante pulmonar mundial con unos injertos que habían sido preservados mediante perfusión *ex vivo* pulmonar portátil, con éxito. Experimentalmente se ha conseguido mantener pulmones animales durante un periodo de hasta 24 horas bajo perfusión, con excelente funcionamiento y

clínicamente se ha alcanzado el tiempo más largo de preservación normotérmica con una perfusión de 11 horas y 42 minutos seguida de un trasplante pulmonar con éxito. La experiencia inicial de nuestro grupo, junto con la del grupo de trasplante pulmonar de la Facultad de Medicina de Hannover se ha publicado recientemente (Warnecke G/ Moradiellos FJ y cols.)<sup>(35)</sup> con un 100% de supervivencia inicial. Como continuación de esta experiencia, el ensayo clínico multicéntrico internacional INSPIRE pretende confirmar la superioridad del sistema PEPP para mejorar la preservación de los injertos pulmonares respecto a la preservación y almacenamiento en frío convencionales, y ha reclutado hasta octubre de 2012 un total de 55 pacientes de un total previsto de 264.

Asimismo, la capacidad de perfusión y ventilación protectoras, junto con la utilización de una solución hiperoncótica del PEPP, podrían permitir también la recuperación de pulmones dañados por edema u otras causas reversibles, así como la optimización de los mismos mediante el uso de tratamientos de larga duración (horas). Los primeros resultados de estos intentos verán la luz a lo largo de 2013.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Filosso PL et al. Lung donors selection criteria: A review. *J Cardiovasc Surg.* 2006; 47: 361-6.
2. Van Raemdock D et al. Lung donor selection and management. *Am Thorac Soc.* 2009; 6: 28-38.
3. Organización Nacional de Trasplante. ONT: Memoria de Actividad 2011. Accesible desde: <http://www.ont.es/infesp/Memorias/MemPulmon2011.pdf>
4. Burgos R et al. Extracción multiorgánica de órganos torácicos para trasplante. En: Cuervas-Mons V. Introducción al trasplante de órganos y tejidos. Madrid: Ed. Tile Von S.L.; 2009. p. 64-81.
5. Avlonitis VS et al. Pulmonary transplantation: The role of brain death in donor lung injury. *Transplantation.* 2003; 75: 1928-33.
6. Fisher AJ et al. Enhanced pulmonary inflammation in organ donors following fatal non-traumatic brain injury. *Lancet.* 1999; 353: 1412-3.
7. Chen EP et al. Hormonal and hemodynamic changes in a validated model of brain death. *Crit Care Med.* 1996; 24: 1352-9.
8. Reyes KG et al. Guidelines for Donor Lung Selection: Time for Revision? *Ann Thorac Surg.* 2010; 89: 1756-65.
9. Aigner C et al. Extended donor criteria for lung transplantation—a clinical reality. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005; 27: 757-61.
10. Meyer DM et al. Effect of donor age and ischemic time on intermediate survival and morbidity after lung transplantation. *Chest.* 2000; 118 (5): 1255-62.
11. De Perrot M et al. Impact of donors aged 60 years or more on outcome after lung transplantation: Results of an 11-year single-center experience. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007; 133: 525-31.
12. Botha P et al. Extended donor criteria in lung transplantation: impact on organ allocation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006; 131: 1154-60.
13. Bonser RS et al. Effect of donor smoking on survival after lung transplantation: a cohort study of a prospective registry. *Lancet.* 2012; 380 (9843): 747-55.
14. De Perrot M et al. Report of the ISHLT Working Group on primary lung graft dysfunction Part III: donor-related risk factors and markers. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 1460-7.
15. Avlonitis VS et al. Bacterial colonization of the donor lower airways is a predictor of poor outcome in lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003; 24: 601-7.
16. Del Río F, Escudero D, De la Calle B, Gordo Vidal F et al. Evaluación y mantenimiento del donante pulmonar. *Med Intensiva.* 2009; 33 (1): 40-9.
17. Egan TM, Lambert CJ, Reddick R et al. A strategy to increase the donor pool: use of cadaver lungs for transplantation. *Ann Thorac Surg.* 1991; 52: 1113-21.
18. Ulicny KS Jr, Egan TM, Lambert CJ Jr, Reddick RL, Wilcox BR. Cadaver lung donors: effect of preharvest ventilation on the graft function. *Ann Thorac Surg.* 2001; 71: 458-61.
19. Kootstra G, Daemen JH, Oomen AP. Categories of nonheart-beating donors. *Transplant Proc.* 1995; 27: 2893-4.
20. Love RB et al. Successful lung transplantation using a nonheart-beating donor. *J Heart Lung Transplant.* 1995; 14: s88.
21. Steen S et al. Transplantation of lungs from a nonheart-beating donor. *Lancet.* 2001; 357: 825-9.

22. Gómez de Antonio D, Varela A. Non-heart-beating donation in Spain. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2011; 59: 1-5.
23. Rodríguez D, Del Río F, Fuentes M. Lung transplantation with uncontrolled non-heart-beating donors. Donor prognostic factor and immediate evolution post transplant. *Arch Bronconeumol*. 2011; 47 (8): 403-9.
24. Gómez de Antonio D et al. Clinical lung transplantation from uncontrolled non-heart-beating donors revisited. *J Heart Lung Transplant*. 2012; 31 (4): 349-53.
25. Mason DP et al. Should lung transplantation be performed using donation after cardiac death? The United States experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008; 136 (4): 1061-6.
26. Cypel M et al. Initial experience with lung donation after cardiocirculatory death in Canada. *J Heart Lung Transplant*. 2009; 28: 753-8.
27. Erasmus ME et al. Lung transplantation from nonheparinized category III non-Heart-beating donors. A single-centre report. *Transplantation*. 2010; 89: 452-7.
28. De Oliveira NC et al. Lung transplantation with donation after cardiac death donors: long-term follow-up in a single center. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010; 139 (5): 1306-15.
29. Snell GI et al. Early lung transplantation success utilizing controlled donation after cardiac death donors. *Americ J Transplant*. 2008; 8: 1282-9.
30. Cypel M et al. Technique for prolonged normothermic ex vivo lung perfusion. *J Heart Lung Transplant*. 2008; 27: 1319-25.
31. Cypel M et al. Normothermic ex vivo lung perfusion in clinical lung transplantation. *N Engl J Med*. 2011; 364 (15): 1431-40.
32. Moradiellos FJ et al. Clinical lung transplantation after ex vivo evaluation of uncontrolled non heart-beating donors lungs: initial experience. *J Heart Lung Transplant*. 2011; 4S (39): S38.
33. Steen S et al. First human transplantation of a nonacceptable donor lung after reconditioning ex vivo. *Ann Thorac Surg*. 2007; 83: 2191-4.
34. Aigner C et al. Clinical ex vivo lung perfusion - pushing the limits. *Am J Transplant*. 2012; 12 (7): 1839-47.
35. Warnecke G, Moradiellos J et al. Normothermic perfusion of donor lungs for preservation and assessment with the Organ Care System Lung before bilateral transplantation: a pilot study of 12 patients. *Lancet*. 2012; 380 (9856): 1851-8.



# CUIDADOS PERIOPERATORIOS. CIRUGÍA. SOPORTE EXTRACORPÓREO COMO PUENTE AL TRASPLANTE Y EN EL POSTRASPLANTE (NOVALUNG, ECMO)

Pablo Gámez García, Andrea Mariscal de Alba, Olga González González

## INTRODUCCIÓN

El acto quirúrgico del trasplante pulmonar es un procedimiento de alta complejidad que requiere un profundo conocimiento de las características de estos pacientes y del procedimiento en sí por parte de todos los profesionales implicados. Asimismo, la coordinación entre los mismos debe ser exquisita, evitando de esta forma tiempos de isquemia prolongados.

## PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO

### Posición del paciente

La posición en la que se coloca al paciente depende de: tipo de trasplante (unipulmonar o bipulmonar), características del receptor y predicción de la necesidad de circulación extracorpórea durante la cirugía.

Para trasplantes pulmonares bilaterales, el paciente se coloca en decúbito supino con los brazos, ya sea pegados al cuerpo o abiertos en abducción.

Para trasplantes unilaterales, el receptor puede ser posicionado en decúbito lateral (toracotomía posterolateral) o decúbito supino (toracotomía anterior o *hemiclamshell*). Si el paciente está colocado en supino para un trasplante unilateral, el esternón puede ser o no seccionado para mejorar la exposición de la aorta y la aurícula en caso de que sea necesario el *bypass* cardiopulmonar.

### Incisión

El tipo de incisión depende también del tipo de trasplante (uni o bipulmonar), las características antropométricas del paciente y la

predicción de necesidad de *bypass* cardiopulmonar.

En trasplantes pulmonares bilaterales se realiza toracotomía anterior bilateral sin o con esternotomía transversa (*clamshell*) (Fig. 1). Este tipo de apertura ofrece una excelente exposición del corazón, mediastino y ambos espacios pleurales.

Para trasplantes unipulmonares con el paciente colocado en decúbito lateral se realiza una toracotomía posterolateral. Si el receptor está colocado en decúbito supino el tipo de incisión es una toracotomía anterior submamaria con o sin sección del esternón.

## Cirugía

La apertura al espacio pleural se realiza normalmente a través del cuarto espacio intercostal. Se deben disecar y ligar los vasos mamarios a la altura del esternón si la incisión elegida es *clamshell* o *hemiclamshell*.

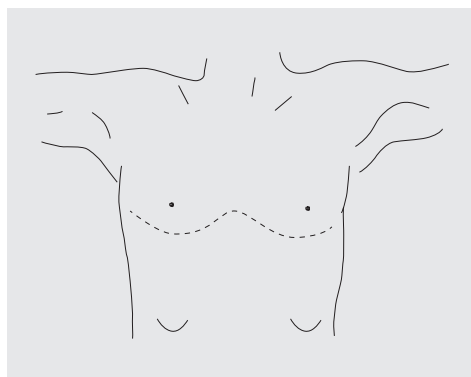


FIGURA 1. Incisión tipo *clamshell*.



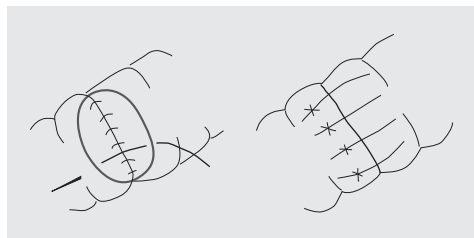


FIGURA 2. Anastomosis bronquial.

Como norma general, en los trasplantes bipulmonares secuenciales se debe comenzar con el pulmón que presenta menor perfusión (determinado de manera preoperatoria por un estudio de gammagrafía ventilación-perfusión).

Una vez abierto el tórax se deben cauterizar todas las adherencias entre el pulmón y la pared torácica. Se procede a disecar y dividir las estructuras hiliares (arteria y venas pulmonares) con endograpadoras o ligaduras. La última estructura en ser disecada y dividida es el bronquio inmediatamente antes de la salida del bronquio del lóbulo superior. Se debe tener especial cuidado en la hemostasia tanto de la pared como de las estructuras peribronquiales.

Antes de implantar el injerto se prepara el hilio pulmonar para las anastomosis (bronquio, venas pulmonares y arteria)<sup>(1)</sup>. La primera anastomosis que se realiza es la bronquial pues se trata de la estructura más posterior a nivel hilar. La pared posterior se sutura de manera continua y la pared anterior cartilaginosa con puntos simples (Fig. 2).

La siguiente anastomosis es la de la arteria pulmonar. Se coloca un clamp lo más cerca posible del tronco principal. Antes de iniciar la anastomosis se debe localizar la salida de la arteria mediastínica en el receptor para asegurar que la arteria pulmonar no se torsione. Se sutura de manera continua iniciando por la pared posterior. El clamp arterial se mantendrá en esa posición hasta la reperfusión (Fig. 3).

Las dos venas pulmonares se retraen del mediastino y se coloca un clamp vascular a la altura de la aurícula, distal a la base de las venas pulmonares. Las venas se unen quedando un pastilla común.

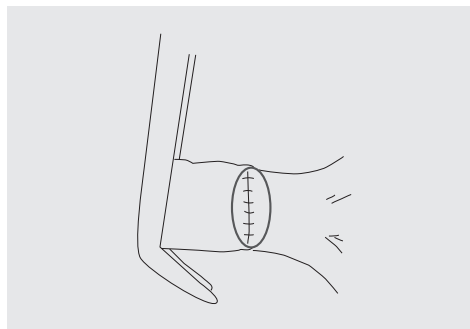


FIGURA 3. Anastomosis arteria pulmonar.

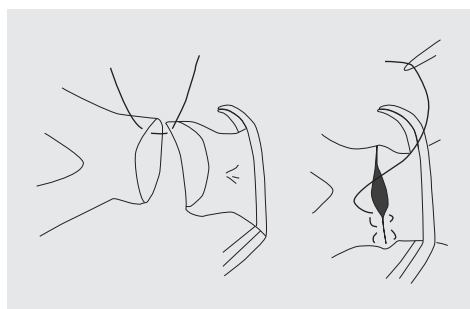


FIGURA 4. Anastomosis VVPP.

do un pastilla común. Se inicia siempre con la pared posterior asegurando que la íntima del donante se encuentra en contacto con la íntima del receptor. Se puede realizar con sutura continua simple o continua evertida<sup>(2)</sup>. La cara anterior de la aurícula se mantiene sin atar para permitir la salida del aire en el momento de la reperfusión. El pericardio del donante puede ser utilizado para realizar técnicas reconstructivas en los casos en los que las venas del donante estén separadas<sup>(3)</sup> o la pared auricular sea insuficiente. Se puede realizar también anastomosis de las venas de manera independiente<sup>(4)</sup>.

El clamp venoso se mantiene en esa posición hasta ese momento (Fig. 4).

Antes de reperfundir se inicia la ventilación del injerto lentamente, se abre el clamp arterial de manera parcial permitiendo la salida de sangre a través de la anastomosis venosa para asegurar que no queda aire dentro de la aurícula

antes de proceder a anudar. Se retira el clamp venoso (auricular). El clamp arterial se va soltando lentamente (durante aproximadamente 10 minutos) para controlar la reperfusión. Con esta maniobra disminuye la incidencia de disfunción primaria del injerto (DPI).

En algunos casos en los que el tamaño del injerto es mayor que la cavidad torácica del receptor puede ser necesario realizar cirugía de reducción de volumen o incluso trasplantar un solo lóbulo pulmonar<sup>(1)</sup>.

El mismo procedimiento se repite en el pulmón contralateral en el caso de que se trate de un trasplante bipulmonar. Se comprueba nuevamente la hemostasia de manera cuidadosa, se colocan los drenajes endotorácicos (habitualmente, un drenaje apical y otro basal), y se procede al cierre de la pared torácica.

## MANEJO ANESTÉSICO

### Visita preoperatoria. Preparación del quirófano

El paciente sometido a un trasplante pulmonar es un paciente de alto riesgo. La visita preoperatoria incluye una evaluación global: etiología de la enfermedad pulmonar, presencia o no y grado de hipertensión pulmonar, revisión de analíticas (creatinina, iones, hemoglobina y gasometrías), y confirmación de la administración de antibioterapia e inmunosupresión. La medicación habitual deberá continuarse para optimizar la condición del paciente hasta el momento de la intervención: broncodilatadores, antiarrítmicos, antihipertensivos, vasodilatadores pulmonares (se mantendrán hasta la entrada en CEC), oxígeno o la ventilación no invasiva. No se recomienda premedicación de rutina. La sedación se realizará en quirófano con el paciente monitorizado.

Al tratarse de un procedimiento complejo, es necesario preparar y comprobar con antelación todo el material necesario (Tabla 1).

### Inducción anestésica. Monitorización

Una vez anunciada la validez del órgano, el paciente se traslada a quirófano. Es importante que, previamente a la inducción anestésica, el

TABLA 1. Preparación del quirófano

1. Confirmación de la reserva de concentrados de hematíes, plasma y plaquetas
2. Preparar y verificar el correcto funcionamiento de los equipos:
  - Máquina de anestesia
  - Sistema de CPAP externo
  - Monitor
  - Bombas de infusión
  - Calentador de aire
  - Infusor rápido de líquidos
  - Desfibrilador con palas externas e internas
  - Marcapasos externo
  - Bomba CEC
  - Analizador de gases, iones, glucosa, calcio y lactato
  - Máquina y bombona de óxido nítrico
  - Nebulizador de prostaglandinas inhaladas
3. Preparar material:
  - Material de intubación: laringoscopio, tubos convencionales, doble luz, Univent, Frova
  - Fibrobroncoscopio
  - Catéteres de vía central
  - Catéter de arteria pulmonar de gasto cardiaco continuo y FEVD
  - Catéteres arteriales (radial y femoral)
  - BIS
  - SNG
4. Medicación:
  - Drogas vasoactivas: adrenalina, noradrenalina, efedrina, fenilefrina, dobutamina, milrinona
  - Prostaglandinas inhaladas
  - Drogas anestésicas
  - Cloruro cálcico, sulfato de magnesio, lidocaína, bicarbonato, insulina, heparina, protamina
  - Antifibrinolíticos: ácido tranexámico

equipo completo se encuentre presente en quirófano (anestesiólogo, cirujano, perfusionista y enfermera de quirófano). La **monitorización básica** del paciente incluye:

1. Electrocardiografía de seis derivaciones con análisis del ST, visualizando en el monitor las derivaciones II (identificación de arritmias supraventriculares) y V5 (identificación de isquemia miocárdica). Además, se colocan 3 electrodos adicionales para el monitor del desfibrilador.
2. TA incruenta.
3. Pulsioximetría.
4. Análisis biespectral BIS para monitorización de la profundidad anestésica.
5. Línea arterial para monitorización de la presión arterial (PA) latido a latido previo a la inducción.

Se canaliza vía venosa periférica de grueso calibre y se procede a la inducción anestésica de forma lenta y progresiva, utilizando habitualmente etomidato junto a fentanilo a dosis de 10-15 µg/kg. El relajante muscular utilizado puede ser cisatracurio o rocuronio. La ventilación del paciente previa a la intubación es realizada, si fuera necesario, a través de la mascarilla facial empleando ventilación manual con bajos flujos siempre con la válvula abierta para evitar hiperinsuflación pulmonar.

La intubación se realiza siempre con tubo de doble luz izquierdo tipo Robertshaw, con posterior comprobación con fibroscopio<sup>(5)</sup>, tomando muestras en ese momento para cultivos. En pacientes con fibrosis quística se utilizará de inicio tubo orotraqueal convencional para aspiración de secreciones y toma de muestras, reemplazándose a continuación por tubo de doble luz izquierdo. Tras la intubación se realiza conexión a ventilación mecánica, teniendo en cuenta las características del paciente según su patología respiratoria.

Tras la inducción se completará la **monitorización avanzada** del paciente:

1. Línea central.
2. Catéter Swan-Ganz de gasto cardiaco continuo para monitorización de presiones pulmonares, PVC, índice cardiaco, fracción

de eyección del ventrículo derecho (FEVD), saturación venosa mixta y temperatura central. Durante el procedimiento, el cirujano palpará el catéter previo al clampaje de la arteria pulmonar por si fuera necesario retirarlo momentáneamente. En los pacientes con riesgo alto de inestabilidad hemodinámica en la inducción anestésica (presencia de hipertensión pulmonar), la colocación de este catéter se realizará previo a la misma con el paciente despierto.

3. Ecocardiografía transesofágica: que permite monitorizar la función del ventrículo derecho e izquierdo, el llenado biventricular, la presencia de foramen oval permeable y el flujo a través de las venas pulmonares.
4. Monitorización respiratoria: capnografía, medidas de volúmenes espiratorios e inspiratorios, presiones pico y meseta en vía aérea, resistencia y *compliance*, curvas de flujo-volumen, presión-volumen y flujo-tiempo.
5. Sondaje vesical para monitorización gasto urinario. Asimismo, se colocará SNG, calentador de fluidos y mantas conectadas a convectores de aire caliente.

La duración de la intervención quirúrgica varía desde las 5 horas para un trasplante unipulmonar hasta las 8-10 horas en el caso del bipulmonar. El mantenimiento anestésico se realiza con sevoflurane inhalado y una mezcla de oxígeno-aire, evitando en todo momento el óxido nitroso, que inhibe la vasoconstricción pulmonar hipóxica<sup>(6)</sup>. Cada 1-2 horas se administrará una dosis suplementaria de fentanilo (5 µg/kg).

### **Manejo respiratorio y hemodinámico.**

#### **Momentos críticos intraoperatorios**

El manejo respiratorio depende de la patología pulmonar subyacente, siendo necesario un profundo conocimiento de las implicaciones fisiológicas de la misma. Los pacientes con *enfermedad pulmonar obstructiva* (OCFA), enfisema por déficit de alfa1-antitripsina, bronquiectasias, bronquiolitis obliterante y fibrosis quística) presentan atrapamiento aéreo

importante y pueden tener episodios de broncoespasmo. Además, la ventilación con presión positiva puede condicionar hiperinsuflación pulmonar con repercusión hemodinámica y pueden cursar con disfunción ventricular derecha. Estos pacientes requieren:

- Volúmenes tidal bajos y tiempos espiratorios prolongados para evitar el atrapamiento aéreo (I:E 1:4, 1:5)<sup>(7)</sup>. El test de apnea (desconexión del respirador) es una maniobra diagnóstica y terapéutica en casos de repercusión hemodinámica por hiperinsuflación pulmonar.
- Tratamiento del broncoespasmo y succión frecuente de las secreciones (sobre todo en fibrosis quística).

Los pacientes con *enfermedad del parénquima pulmonar* (fibrosis pulmonar, sarcoidosis, linfangoiomiomatosis, enfermedades del colágeno, granulomatosis eosinofílica, histiocitosis...) presentan una reducida *compliance* y tienen un reducido intercambio gaseoso, gran predisposición a la hipoxia y a la hipercapnia. No presentan atrapamiento aéreo por lo que la relación I:E puede ser más elevada (1:2, 1:1,7) y toleran niveles moderados de PEEP. Asimismo, presentan una cavidad torácica pequeña, que dificulta la disección, por lo que la manipulación mediastínica puede ser, hemodinámicamente, mal tolerada<sup>(8)</sup>.

Hay que tener en cuenta, tanto en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva como en los pacientes con enfermedad del parénquima pulmonar que:

- Es necesario un respirador capaz de proporcionar flujos inspiratorios elevados. En algunas ocasiones son requeridas presiones pico elevadas<sup>(7)</sup>.
- El pH es el mejor determinante de una ventilación adecuada, mejor que la presión parcial de CO<sub>2</sub>. La hipercapnia permisiva es, habitualmente, bien tolerada. La hipercapnia progresiva o la acidosis (pH < 7,20 con inestabilidad hemodinámica) o la hipoxia en ventilación unipulmonar son indicaciones de entrada en CEC<sup>(9)</sup>.

En los pacientes con *enfermedad de la vasculatura pulmonar* (hipertensión pulmonar primaria), es importante recordar:

- Las presiones en la arteria pulmonar pueden estar próximas a las presiones sistémicas.
- Presentan nula tolerancia al aumento de las resistencias vasculares pulmonares y a la depresión miocárdica, por lo que los anestésicos, episodios de hipoxemia o hipercapnia y la hiperinsuflación pulmonar pueden desencadenar un colapso cardiovascular<sup>(10)</sup>. En estos pacientes la CEC se realiza de forma programada.
- Es aconsejable utilizar volúmenes tidal moderados, FiO<sub>2</sub> elevadas y frecuencias respiratorias altas para mantener la normocapnia.

Es muy importante en todos ellos evitar presiones intratorácicas excesivamente elevadas, intentando obtener el mejor intercambio gaseoso con el menor compromiso hemodinámico.

Durante la ventilación unipulmonar se recomienda FiO<sub>2</sub> de 1,0, volumen tidal y frecuencia respiratoria igual a las previas<sup>(11)</sup>. La hipoxia durante la ventilación unipulmonar es debida al *shunt* que se produce, y se corrige tras el clampaje de la arteria pulmonar del mismo lado.

La ventilación del injerto se realizará con una ventilación protectora, limitando presiones meseta a 30 cm H<sub>2</sub>O, PEEP moderada (5-10 cm H<sub>2</sub>O) y FiO<sub>2</sub> adecuada para mantener saturación de O<sub>2</sub> > 92%. La ventilación del injerto reperfundido se mantendrá incluso en CEC.

El **manejo hemodinámico** comprende el conocimiento de las distintas fases del procedimiento ya que, durante el mismo, se distinguen varios momentos críticos, en los que pueden surgir importantes alteraciones hemodinámicas<sup>(12)</sup>:

1. Paso de respiración espontánea a ventilación mecánica.
2. Ventilación a un solo pulmón.
3. Clampaje de la arteria pulmonar.
4. Compresión mecánica del mediastino durante el implante.
5. Reperfusion del injerto.

Los objetivos hemodinámicos son: precarga adecuada (PCP 6-8), PAM > 50 mmHg, IC entre 2,5-3,0, SpO<sub>2</sub> > 85%, SvO<sub>2</sub> > 60%, pH > 7,20. Hay que tener en cuenta que, incluso con función miocárdica conservada y presiones pulmonares ligeramente elevadas, estos pacientes presentan una hiperrespuesta de la vasculatura pulmonar debido a la hipertrofia de la media. Esta condición les hace especialmente susceptibles al desarrollo de hipertensión pulmonar y disfunción del VD. El fenómeno de dependencia interventricular hace referencia al fracaso izquierdo por fracaso de llenado del mismo cuando el VD falla.

Para mejorar la función del VD se aconseja el uso de inotrópicos como dobutamina o milrinona y vasodilatadores pulmonares, preferentemente inhalados para evitar la hipotensión sistémica que producen si se administran de forma intravenosa. Se incluyen:

- Óxido nítrico (ON) a dosis de 5-40 ppm. Algunos estudios documentan efectos beneficiosos del mismo, disminuyendo la lesión por reperfusión<sup>(13)</sup>.
- Prostaglandinas inhaladas<sup>(14)</sup>.

La hipotensión arterial se maneja con perfusión de noradrenalina, iniciándose a 0,5 µg/kg/min y titulando hasta conseguir el efecto. Grupos como el de Toronto asocia vasopresina a dosis de 1-4 U/h por su efecto vasodilatador de la arteriola aferente renal (no disponible en España). Los fármacos presores consiguen aumentar la presión de perfusión sistémica, mejorando la perfusión del VD, que en estos pacientes no es bifásica (durante sístole y diástole) como en individuos normales, sino que se realiza durante la fase diastólica del ciclo cardiaco, como ocurre con el flujo coronario del lado izquierdo<sup>(12)</sup>.

### **Circulación extracorpórea (CEC)**

Aproximadamente un 40% de los casos requieren CEC. En presencia de hipertensión pulmonar moderada-severa, ya sea primaria o secundaria, la CEC se realizará de forma programada. En ausencia de ella, si no se cumplen los objetivos hemodinámicos ya descritos, se

indicará CEC según los Criterios de Dinardo<sup>(9)</sup>: IC < 2 l/min/m<sup>2</sup>, SvO<sub>2</sub> < 60%, PAM < 50 mmHg, SatO<sub>2</sub> < 85% y pH < 7,0.

Previo a la canulación se administra dosis de heparina de 300-400 U/kg para alcanzar tiempos de coagulación activados (TCA) > 480 segundos. Si no hay cirugía cardíaca, el corazón permanece latiendo en normotermia. El respirador se mantendrá en modo CEC (presión positiva continua de 5 cm H<sub>2</sub>O) hasta la primera reperfusión.

Se administra bolo y perfusión de antifibrinolítico (ácido tranexámico) y se realiza un control glucémico mediante la administración de insulina<sup>(15)</sup>. A la salida de la bomba, se administra protamina según TCA y se valora estudio de coagulación, cifra y función plaquetarias (si es posible, mediante tromboelastografía). Se recomienda la administración de sulfato de magnesio<sup>(16)</sup>, cloruro cálcico y mantener K entre 3,5-5,0.

La activación del complemento y el desarrollo de una respuesta inflamatoria sistémica puede contribuir al desarrollo de disfunción primaria tras la reperfusión<sup>(17)</sup>.

### **Disfunción primaria del injerto (DPI)**

El injerto pulmonar presenta un riesgo incrementado de edema debido a la alteración del endotelio por la isquemia, a la lesión por reperfusión y a la ausencia de drenaje linfático. El manejo de fluidos durante la intervención debe evitar la administración excesiva de cristaloideos.

La DPI es un edema no cardiogénico que representa una importante causa de mortalidad y morbilidad en los primeros 30 días tras el trasplante. La *International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT) ha dado una definición que combina la alteración de la oxigenación según pO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> y la presencia o no de infiltrados en la placa del tórax<sup>(18)</sup>, estableciendo grados desde 0 (pO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> > 300 sin infiltrados) hasta 3 (pO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 200 con infiltrados). El manejo de esta entidad incluye: restricción hídrica, manejo ventilatorio similar al de pacientes con SDRA, utilizando ventila-

ción protectora<sup>(19)</sup>, ON a dosis de 10-20 ppm y, en casos severos, el soporte extracorpóreo con ECMO.

### CUIDADOS POSTOPERATORIOS

El tubo de doble luz es reemplazado por un tubo convencional al final de la cirugía. Se recomienda un periodo de observación de unas 4 horas antes de plantear la extubación del paciente. En caso de hipertensión pulmonar, fracaso del VD o inestabilidad hemodinámica, el periodo de observación será mayor, valorando la situación hemodinámica y la función del injerto. En caso de trasplante unipulmonar que no requiere CEC, se puede plantear la colocación de un catéter paravertebral para analgesia. En los trasplantes bipulmonares, se recomienda la colocación de una bomba de analgesia controlada por el paciente cuando se plantee la retirada de la sedación.

El manejo ventilatorio incluye la utilización de una ventilación protectora utilizando niveles moderados de PEEP. En caso de trasplante unipulmonar en paciente obstructivo hay que evitar la sobredistensión del pulmón nativo. Es fundamental la fisioterapia precoz. En casos de sospecha de ventilación mecánica prolongada se indicará la traqueostomía precoz.

Una vez alcanzada la estabilidad hemodinámica, es primordial conseguir un balance negativo con el uso racional de diuréticos. Cuando la respuesta a los mismos no es adecuada, algunos grupos proponen la utilización de ultrafiltración continua con buenos resultados, evitando siempre la depleción excesiva de volumen que podría ocasionar fracaso renal prerrenal o el desarrollo de arritmias supraventriculares.

### SOPORTE EXTRACORPÓREO: EXTRACORPOREAL MEMBRANE OXYGENATION (ECMO) Y NOVALUNG®

#### Definición y descripción de los circuitos.

##### Anticoagulación

SopORTE extracorpóreo incluye todos aquellos dispositivos con un circuito más o menos complejo capaz de conducir la sangre fuera del

organismo hasta una membrana y, posteriormente, devolverla al paciente, proporcionándole soporte respiratorio parcial (Novalung®, elimina CO<sub>2</sub>) o respiratorio total (ECMO, oxigena y elimina CO<sub>2</sub>) con o sin soporte cardiovascular.

Según la localización de la cánula de retorno al paciente distinguimos:

- Cánula de retorno en vena: **circuito venovenoso**: soporte respiratorio.
- Cánula de retorno en la arteria: **circuito veno-arterial**: soporte respiratorio y cardiovascular.

El circuito ECMO se compone de:

1. **Cánula de drenaje**: desde el paciente al circuito. Siempre estará colocada en una vena en el circuito ECMO.
2. **Bomba centrífuga**: capaz de succionar la sangre desde la vena y conducirla al oxigenador. Incluye una consola, donde se controlan las revoluciones por minuto (rpm) que desarrolla la bomba para alcanzar el flujo de sangre deseado, y un medidor de flujo que atraviesa el circuito. Uno de los grandes avances ha sido la sustitución de las bombas de rodillo y el desarrollo de las bombas centrífugas de última generación que reducen la hemólisis mecánica observada en los primeros diseños y evitan el riesgo de rotura del circuito observado con aquellas<sup>(20)</sup>.
3. **Oxigenador**: membrana de polimetilpenteno que lleva a cabo la oxigenación de la sangre que pasa a su través.
4. **Caudalímetro**: conectado, a su vez, al oxigenador para suministrar un flujo de oxígeno a la membrana, denominado gas de arrastre o *sweep gas* que es el encargado de eliminar CO<sub>2</sub>. Además lleva incorporado un rotámetro donde se controla la FiO<sub>2</sub>.
5. **Calentador**: conectado al oxigenador para minimizar la pérdida de calor de la sangre y mantener la normotermia.
6. **Cánula de retorno**: puede estar colocada en una vena, proporcionando soporte respiratorio, o en una arteria, proporcionando de esta forma soporte cardiorrespiratorio. La

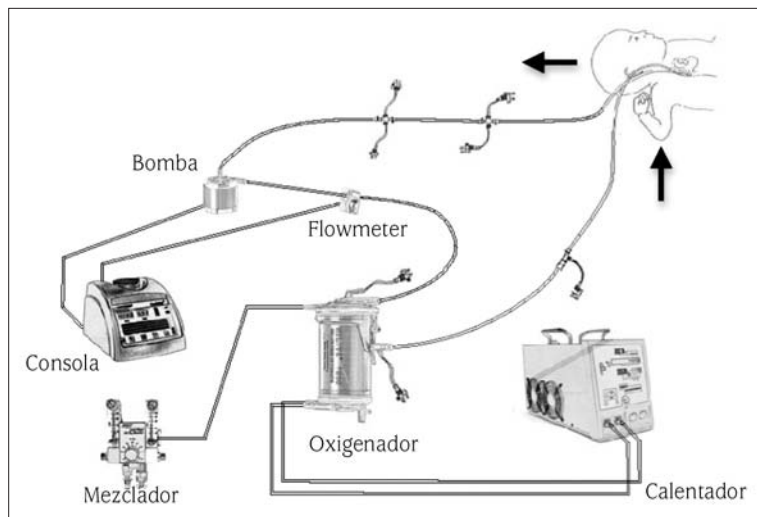


FIGURA 5. Circuito ECMO.

tabla muestra las cánulas recomendadas según peso y altura del paciente.

7. **Tubos de conexión** entre las cánulas, la bomba y el oxigenador.

El circuito se describe en la figura 5.

El funcionamiento es el siguiente: la sangre es drenada desde una vena hacia la membrana gracias a la succión que realiza la bomba centrífuga, que funciona según las revoluciones por minuto (rpm) programadas en la consola. El flujo de sangre alcanzado depende así del tamaño de la cánula, de las rpm programadas y de la volemia del paciente. La sangre es oxigenada en la membrana en mayor o menor medida dependiendo del flujo de sangre que atraviesa la membrana. La eliminación de CO<sub>2</sub> depende del gas de arrastre que se selecciona en el caudalímetro. Habitualmente, la selección es 1:1 (flujo gas de arrastre: flujo bomba de sangre). Es decir, si la bomba está desarrollando 4 L/min deberán seleccionarse 4 L/min en el caudalímetro del gas de arrastre. Este flujo debe modificarse en función de las cifras de CO<sub>2</sub>. Tras atravesar la membrana, la sangre es calentada y devuelta al paciente.

El circuito Novalung® es más sencillo. Es un dispositivo que solo elimina CO<sub>2</sub> y apenas es capaz de oxigenar<sup>(21)</sup>. La colocación de las

cánulas es diferente a la ya comentada en el circuito ECMO. La cánula de drenaje se coloca en una arteria, preferentemente la femoral. La cánula de retorno se coloca en vena femoral. De esta forma no precisa bomba, ya que el impulso es producido por el corazón. Requiere PAM > 70 mmHg para su correcto funcionamiento. El circuito Novalung® solo se compone de las cánulas, la membrana, que tiene una superficie menor que la membrana ECMO, y los tubos de conexión entre los diferentes componentes, que incluyen una conexión entre la rama arterial y la rama venosa denominada puente. Al tratarse de una canulación arterial, se han descrito episodios de isquemia en un 10% de casos<sup>(21)</sup>.

Algunos autores proponen la interposición de una bomba centrífuga en el circuito Novalung®, colocando ambas cánulas en vena y haciendo un circuito veno-venoso, que en este caso sí sería capaz de oxigenar<sup>(22)</sup>.

La exposición de la sangre a los materiales no biológicos que componen estos circuitos pone en marcha la cascada de la coagulación e inicia una respuesta inflamatoria. Para evitar la coagulación del circuito, se requiere anticoagulación del mismo mediante infusión de heparina sódica. El grado de anticoagulación se mide mediante el TCA, precisando ser mante-

TABLA 2. Diferencias entre ECMO V-V y ECMO V-A

| ECMO | Cánula drenaje | Cánula de retorno | Eliminación CO <sub>2</sub> | Oxigenación | Flujo recomendado | Soporte cardiovascular |
|------|----------------|-------------------|-----------------------------|-------------|-------------------|------------------------|
| VV   | Vena           | Vena              | Sí                          | Sí          | 60 ml/kg/min      | No                     |
| VA   | Vena           | Arteria           | Sí                          | Sí          | 50 ml/kg/min      | Sí                     |

nido entre 160-180 segundos. Algunos autores proponen utilizar el tiempo de cefalina como control, manteniendo este entre 40 y 60 segundos<sup>(23)</sup>. El INR debe ser < 1,5 y el recuento plaquetario debe mantenerse por encima de 75.000.

#### ECMO veno-venoso (VV) y veno-arterial (VA). Cánulas. Recirculación

En el apartado anterior se describe la importancia de la localización de la cánula de retorno desde el circuito para proporcionar mayor o menor soporte extracorpóreo. En la tabla 2 se resumen las diferencias básicas entre la ECMO VV y la VA.

Previo a la canulación, es aconsejable la administración de antibióticos profilácticos<sup>(24)</sup>. La selección del tamaño de las cánulas se realiza según el peso del paciente (Tabla 3). El abordaje a los vasos suele ser periférico (canulación periférica), aunque en algunas ocasiones es necesaria una canulación central, colocando la cánula de drenaje en la aurícula derecha y la cánula de retorno en la raíz aórtica.

En la canulación periférica, tanto en la ECMO VV como en la ECMO VA, se suele utilizar, habitualmente, una **cánula larga de drenaje** en la vena femoral, de tal forma que el extremo distal de la cánula quede posicionado en vena cava inferior. La **cánula de retorno** va a ser siempre una cánula corta que se posicionará según se trate de una ECMO VV o ECMO VA.

- ECMO VV: hemos visto que la cánula de retorno es posicionada en una vena, que habitualmente es la yugular interna derecha. En los últimos años se ha comercializado una cánula de doble luz para el circuito veno-venoso (Avalon® Bicaval Dual

TABLA 3. Tamaño de las cánulas según peso y altura

| Peso paciente | Cánula de drenaje | Cánula de retorno |
|---------------|-------------------|-------------------|
| 60 kg         | 20                | 14-16             |
| 70 kg         | 22                | 14-16             |
| > 100 kg      | 2 x 22            | 16                |

Lumen)<sup>(25)</sup>, que presenta 3 orificios: el proximal y el distal quedan posicionados en la vena cava superior e inferior, respectivamente y desde ambas venas drena la sangre al circuito. El orificio medial debe quedar posicionado en aurícula derecha, donde retorna la sangre una vez oxigenada. Esta cánula debe ser colocada bajo control fluoroscópico o ecocardiográfico para una correcta colocación y posicionamiento de los orificios. La ventaja de esta cánula es que permite una canulación única. Su principal inconveniente es el elevado precio y la posibilidad de recirculación. Se define **recirculación** como la fracción de sangre ya oxigenada que, una vez vuelta al paciente, vuelve a ser succionada de nuevo por el catéter de drenaje. Es un fenómeno que solo ocurre en la ECMO veno-venosa.

- ECMO VA: la cánula de retorno es posicionada en una arteria que suele ser femoral. En algunos centros canulan arteria y vena del mismo lado. Para evitar isquemias del miembro inferior, habitualmente se coloca un *bypass* que proporciona flujo al miembro inferior canulado.



## Indicaciones

Durante muchos años, la ECMO y la ventilación mecánica eran consideradas contraindicaciones para la realización del trasplante pulmonar<sup>(26)</sup>. En cambio, en los últimos años se ha producido un avance cualitativo en el desarrollo de los circuitos extracorpóreos, mejorando significativamente su simplicidad y su seguridad. De esta forma se ha facilitado en gran medida el manejo del paciente en ECMO. Todo ello, unido a un mejor entendimiento de la lesión pulmonar asociada a la ventilación mecánica y a un mejor pronóstico del paciente trasplantado, ha hecho posible el uso con éxito de estos circuitos como puente al trasplante y en el postoperatorio como tratamiento de la disfunción primaria del injerto.

Dado que la conexión a un dispositivo extracorpóreo es un procedimiento invasivo y con riesgo de numerosas complicaciones, es importante disponer de un consentimiento informado, así como explicar detalladamente al paciente o a la familia en qué consiste.

## Como puente al trasplante

1. Pacientes en lista de trasplante y episodio de reagudización sobreañadido, con fallo respiratorio hipercápnico y/o hipoxémico, habitualmente  $p\text{CO}_2 > 80$  mmHg y  $p\text{O}_2/\text{FiO}_2 < 80$ . Si no hay compromiso hemodinámico se indica una ECMO VV<sup>(27)</sup>.
2. Pacientes en lista de espera de trasplante con hipertensión pulmonar severa que desarrollan fracaso del ventrículo derecho. En este caso se indica una ECMO VA, aunque algunos grupos proponen una descarga completa del VD colocando un Novalung® desde la arteria pulmonar hacia aurícula izquierda. Otro procedimiento que se propone es la colocación de una ECMO VV y la realización de una septostomía, provocando así un *shunt* derecha-izquierda de sangre oxigenada. Tanto este como el primero son procedimientos que producen una significativa mejoría del paciente<sup>(26,27)</sup>.

## En el periodo postoperatorio

1. Fallo cardíaco severo con imposibilidad de desconexión del *bypass* cardiopulmonar intraoperatorio, indicándose en este caso una ECMO VA. Grupos como el de Viena, con amplia experiencia en el empleo de ECMO VA intraoperatoria en sustitución del *bypass* cardiopulmonar, utilizan la ECMO postoperatoria profiláctica en pacientes con hipertensión pulmonar<sup>(28)</sup>.
2. Disfunción primaria del injerto severa, con  $p\text{O}_2/\text{FiO}_2 < 100$  a pesar del soporte ventilatorio con  $\text{FiO}_2 > 0,6$  y  $\text{PEEP} > 10$  o imposibilidad para ventilar con Pmeseta  $< 35$  cm H<sub>2</sub>O<sup>(27)</sup>.

## Contraindicaciones

Las principales contraindicaciones son: *shock* séptico, fallo multiorgánico, arteriopatía severa, trombocitopenia inducida por heparina y todas aquellas contraindicaciones de la anticoagulación.

Factores de mal pronóstico previo a la conexión son: fracaso renal agudo, altos requerimientos de drogas vasoactivas, ventilación mecánica de larga duración, edad avanzada y obesidad.

## Complicaciones

Las complicaciones pueden aparecer durante la canulación, durante el mantenimiento del circuito o durante la desconexión del mismo, y pueden estar relacionadas con el paciente, con las cánulas o con el circuito en sí. Durante la canulación, las complicaciones más importantes son las lesiones vasculares.

Las complicaciones hemorrágicas son las más frecuentes y son, además, la principal causa de mortalidad y de morbilidad. Es por ello muy importante monitorizar los posibles focos de sangrado (puntos de inserción de las cánulas, cirugía reciente...), mantener unos niveles rigurosos de anticoagulación, así como mantener INR normal, plaquetas  $> 75.000$  y fibrinógeno al menos por encima de 100 mg/dl.

Otro grupo son las **complicaciones infecciosas**, por lo que en estos pacientes debe mantenerse un alto nivel de sospecha y realizar hemocultivos al menos cada 3-4 días. Las **complicaciones neurológicas** son más frecuentes cuando se realiza una canulación arterial.

Otras complicaciones menos frecuentes, pero no por ello menos importantes, son las **relacionadas con el circuito**: formación de coágulos o entrada de aire, malfuncionamiento de la bomba centrífuga o del oxigenador. Según los centros, además de la enfermería de la Unidad de Cuidados Críticos encargada del paciente, existe una perfusionista de presencia física o localizada que realiza revisiones diarias del funcionamiento del circuito.

Por todo ello, el abordaje de un paciente conectado a ECMO previo al trasplante o tras él, debe ser multidisciplinar, con alto nivel de sospecha de las posibles complicaciones a las que hacer frente en este tipo de soportes y teniendo en cuenta que podrían ser frecuentes. Asimismo, la escasez de órganos hace que la selección de pacientes deba ser cuidadosa. En general, pacientes jóvenes, en ausencia de fallo multiorgánico y con posibilidades de realizar rehabilitación tras el trasplante, presentan un buen pronóstico.

## BIBLIOGRAFÍA

- Boaquevisque CH, Yi dirim E, Waddell TK, Keshavjee S. Surgical techniques: lung transplant and lung volume reduction. *Proc Am Thorac Soc*. 2009; 6 (1): 66-786.
- De Perrot M, Keshjavee S. Everting Mattress running suture: an improved technique of atrial anastomosis in human lung transplantation. *Ann Thorac Surg*. 2002; 73 (5): 1663-4.
- Gámez P, Álvarez R, Hernández H, Córdoba M, de Pablo A. Lung transplantation: How to do the venous anastomosis when the pulmonary graft has no auricular cuff. *J Heart Lung Transplant*. 2005; 24 (8): 1123-5.
- Yarbrough W, Bates M, Deuse T, Tang DG, Robbins RC, Reitz BA et al. Alternative technique for salvage of donor lungs with insufficient atrial cuffs. *Ann Thorac Surg*. 2009; 88 (4): 1374-6.
- Campos JH. Lung isolation techniques. *Anesthesiol Clin North America*. 2001; 19 (3): 455-74.
- Choice of anesthetic drugs and techniques. En: Benumoff. *Anesthesia for Thoracic Surgery*. 2ª ed. Saunders Company; 1995.
- Ramos Briones. Manejo respiratorio intraoperatorio en el trasplante pulmonar. En: de Vicente R. *Tratado de trasplante de órganos*. Madrid: Arán Ediciones; 2006.
- Pierre AF, Keshavjee S, De Perrot M, Mc Rae K. Surgical procedure. En: *Lung Transplantation Manual*. Canadá: Editorial Elsevier; 2007.
- Dinardo JA. Anesthesia for heart, heart-lung and lung transplantation. En: *Anesthesia for Cardiac Surgery*. 3ª ed. Oxford: Blackwell; 2008.
- Castillo M. Anesthetic management for lung transplantation. *Current Opinion Anesthesiol*. 2011; 24: 32-6.
- Lohser J. Evidence-based management of one-lung ventilation. *Anesthesiology Clin*. 2008; 26: 241-72.
- Myles PS. Pulmonary transplantation. En: Kaplan JA, Slinger PD. *Thoracic anesthesia*. 3ª ed. Philadelphia PA: Churchill Livingstone; 2003.
- Pasero D, Martin EL, Davi A et al. The effects of inhaled nitric oxide after lung transplantation. *Minerva Anesthesiol*. 2010; 76: 353-61.
- Della Rocca G, Coccia C, Pugliese F, Costa MG et al. Inhaled aerosolized prostacyclin and pulmonary hypertension during anesthesia for lung transplantation. *Transplant Proc*. 2001; 33: 1634-6.
- Carvalho G, Moore A, Qizilbash B, Lachapelle K, Schricker T. Maintenance of normoglycemia during cardiac surgery. *Anesth Analg*. 2004; 99: 319-24.
- Nussmeier NA, Hauser MC, Sarwar MF, et al. Anesthesia for cardiac surgical procedures. En: *Miller's Anesthesia*. 7ª ed. Churchill Livingstone Elsevier; 2010.
- Nieman G, Searles B, Carney D et al. Systemic inflammation induced by cardiopulmonary bypass: a review of pathogenesis and treatment. *J Extra Corpor Technol*. 1999; 31: 202-10.
- Christie JD et al. Report of the ISHLT Working Group on primary graft lung dysfunction part II: Definition. A Consensus Statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2005; 24: 1454-9.

19. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network: Ventilation with lower tidal volumes as compares with traditional tidal volumes for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2000; 342 (18): 1301-8.
20. Toomasian J, Lawson S, Harris W. The circuit. En: Annich GM, Lynch WR, McLaren G, et al. eds. *ECMO Extracorporeal Cardiopulmonary Support in Critical Care.* 4<sup>a</sup> ed. ELSO. 2012.
21. Fischer S, Hoepfer M et al. Interventional lung assist: a new concept of protective ventilation in bridge to lung transplantation. *ASAIO J.* 2008; 54 (1): 3-10.
22. Fischer S, Hoepfer M et al. Bridge to Lung Transplantation with the Extracorporeal Membrane Ventilator Novalung in the Venovenous Mode: the Initial Hannover Experience. *ASAIO J.* 2007; 53 (2): 168-70.
23. Brodie D, Bacchetta M. Extracorporeal membrane oxygenation for ARDS in adults. *N Engl J Med.* 2011; 365: 1905-14.
24. Sun HY, Ko WJ, Tsai PR, Sun CC, Chang YY, Lee CW et al. Infections occurring during extracorporeal membrane oxygenation use in adult patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010; 140: 1125-32.
25. Reeb J, Falcoz PE, Santelmo N, Massard G. Double lumen bi-cava cannula for veno-venous extracorporeal membrane oxygenation as bridge to lung transplantation in non-intubated patient. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2012; 14 (1): 125-7.
26. Keshavjee S, Cypel M. Extracorporeal life support pre and post lung transplantation. En: Annich GM, Lynch WR, McLaren G et al. *ECMO Extracorporeal Cardiopulmonary Support in Critical Care.* 4<sup>a</sup> ed. ELSO; 2012.
27. Hoepfer M, Granton J. Intensive care unit management of patients with severe pulmonary hypertension and right heart failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 184: 1114-24.
28. Aigner C, Wisser W, Taghavi S et al. Institutional experience with extracorporeal membrane oxygenation in lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007; 31: 468-74.

# COMPLICACIONES PRECOCES POSTQUIRÚRGICAS Y RETRASPLANTE

*José M<sup>a</sup> Borro Maté, Rosario Vicente Guillén, Gabriel Sales Badía*

## INTRODUCCIÓN

El trasplante pulmonar está actualmente establecido como un tratamiento eficaz para un grupo seleccionado de pacientes con enfermedad pulmonar en estadio avanzado y sin tratamiento alternativo<sup>(1)</sup>.

A pesar de la mejora en la técnica, y en el conocimiento del funcionamiento de los distintos aspectos del órgano trasplantado, persisten complicaciones postoperatorias precoces con un importante impacto en la supervivencia, evolución y calidad de vida del paciente trasplantado.

La disfunción primaria del injerto (DPI) es una forma de lesión pulmonar aguda, que se presenta como consecuencia de eventos inherentes en el proceso del trasplante pulmonar. Según la Sociedad Internacional (ISHLT), el fracaso del injerto pulmonar es la principal causa de morbilidad en el postoperatorio inmediato<sup>(2)</sup>. La causa y la profilaxis son multifactoriales y estarán dirigidas a evitar barotraumas en el donante, optimizar la preservación pulmonar y minimizar los tiempos de isquemia. La estrategia del tratamiento DPI tendrá como objetivo mejorar la oxigenación y el soporte hemodinámico. Su posible relación con una disminución de la función pulmonar y con un mayor riesgo de desarrollar bronquiolitis obliterante obliga a considerarla una entidad de gran relevancia en el manejo perioperatorio de los trasplantados pulmonares.

Las complicaciones de la vía aérea pueden afectar, según diferentes series, hasta a un 20% de los pacientes<sup>(3)</sup>, siendo menos frecuentes, pero no menos importantes, las complicaciones de las anastomosis vasculares<sup>(4)</sup>. Otras complicaciones postoperatorias son las

complicaciones pleurales, hemorragia postoperatoria, lesión del nervio frénico y problemas mecánicos derivados de diferencia de tamaño entre pulmón y cavidad torácica<sup>(5)</sup>.

Por otra parte, se nos ha encomendado en este capítulo, revisar el estado actual del trasplante pulmonar como solución ocasional de las complicaciones del postoperatorio inmediato, y más frecuentemente, de aquellas relativas a la mala función del órgano trasplantado a largo plazo, debido principalmente al desarrollo de la disfunción tardía del injerto, que no responda a otros tratamientos.

## DISFUNCIÓN PRIMARIA DEL INJERTO PULMONAR

La DPI se define por la presencia de un edema pulmonar no cardiogénico, en las primeras 72 horas de la reperusión, debido a una alteración sufrida en el parénquima pulmonar que se acompaña de un incremento de las resistencias vasculares pulmonares, disminución de la distensibilidad, incremento de la permeabilidad capilar, edema alveolo-intersticial y alteración de la oxigenación. En la clínica se manifiesta con una progresiva hipoxia, deterioro de la ventilación con hipercapnia e hipertensión pulmonar. En casos severos de disfunción se suele acompañar de importantes alteraciones hemodinámicas, por fallo ventricular derecho, que empeoran el pronóstico. En el año 2005 se publica la clasificación de la DPI, dependiendo de la relación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> y de la presencia o no de imágenes alveolonasales en las radiografías de tórax (Tabla 1), excluidas la sobrecarga de fluidos, el rechazo precoz, la neumonía y la obstrucción venosa pulmonar. La frecuencia de presentación es muy elevada,

**TABLA 1. Grados de disfunción primaria del injerto**

| Grado | PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> | Edema pulmonar |
|-------|------------------------------------|----------------|
| 0     | > 300                              | Ausente        |
| 1     | > 300                              | Presente       |
| 2     | 200-300                            | Presente       |
| 3     | < 200                              | Presente       |

trabajos recientes indican una incidencia que oscila entre un 15,4-22,1 %<sup>(6)</sup>.

### Patogénesis y factores de riesgo

Actualmente<sup>(7)</sup> sabemos que, cuando se realiza la reperfusión del pulmón, tras un periodo de isquemia, se va a producir una activación celular, sobre todo de los neutrófilos, y su posterior acumulación en el tejido reperfundido, produciéndose liberación de radicales libres de oxígeno y de enzimas proteolíticas. Asimismo, aumenta la permeabilidad microvascular pulmonar por lesión de la célula endotelial y se inicia la respuesta inflamatoria con activación de monocitos/macrófagos, liberación de citocinas proinflamatorias TNF, IL1, IL6, IL8 y otros mediadores como el factor activador de plaquetas (PAF) y leucotrienos B4 (LTB4), activación del sistema complemento, etc. Se induce la activación de las células endoteliales y de moléculas de adhesión intercelular (ICAM) tipo 1 y 2, la molécula de adhesión linfocito-endotelial (ELAM) tipo 1, así como la molécula de adhesión vascular de la célula (VCAM) tipo 1 y glucoproteínas<sup>(7,8)</sup>. Todos estos acontecimientos determinarían alteraciones en el endotelio capilar y la producción de edema. Hay que tener en cuenta que el déficit de oxígeno producido por la isquemia del órgano va a producir una depleción de los niveles de ATP que inhibe la actividad de la bomba Na/K ATPasa, condicionando lesiones a nivel celular. El restablecimiento del flujo sanguíneo tras la reperfusión del pulmón reanuda el O<sub>2</sub>, pero ocasionará un agravamiento de la lesión del órgano por liberación de radicales libres

de oxígeno, a través de la vía xantinoxidasa. Durante la isquemia aumenta el nivel de xantina por degradación de moléculas de ATP. Se produce conversión de xantina deshidrogenasa en xantina oxidasa, que utilizará el oxígeno del proceso de reperfusión para degradar xantina en hipoxantina, desprendiéndose con ello radicales libres de oxígeno, fundamentalmente superóxido y peróxido de hidrógeno.

El complemento también juega un papel importante en la DPI, así Westall y cols.<sup>(9)</sup> examinaron precozmente, después del trasplante, los factores del complemento C4d y C3d, y encontraron que el complemento se incrementó en los receptores de trasplante de pulmón que presentaron DPI.

El conocimiento de los factores de riesgo para el desarrollo del DPI permitiría tomar medidas preventivas<sup>(10)</sup>.

### Prevención

Las medidas preventivas irán enfocadas a optimizar los cuidados del donante, minimizar tiempos de isquemia, optimizar la preservación y mejorar la técnica quirúrgica y cuidados perioperatorios.

Tras la muerte cerebral, existe una tendencia al deterioro progresivo de la función pulmonar, relacionado con fenómenos de microembolización, de embolismo graso, atelectasias, o que puede ser secundario al aporte masivo de líquidos durante la fase inicial de resucitación, o consecuencia directa del propio daño cerebral, que provoca una descarga catecolamínica masiva, capaz de provocar en el pulmón la pérdida de la integridad de la membrana alveolo-capilar y favorece el paso hacia el alveolo de albúmina y otras macromoléculas. Aparece así el llamado edema pulmonar de origen neurogénico. La administración de corticosteroides (metilprednisolona 15 mg/kg) puede proteger al pulmón de la disregulación y de la activación de la cascada inflamatoria. La inestabilidad hemodinámica del donante hace que la administración de fluidos sea necesaria, pero siempre recordando la necesidad de un control exhaustivo de presiones pulmonares

y presiones venosas centrales para evitar el desarrollo del edema. Algunos autores postulan el empleo de hormona tiroidea, así como el uso de drogas vasoactivas de forma precoz para lograr una estabilidad hemodinámica. El tiempo de isquemia y las condiciones de preservación del injerto son factores directamente asociados a la aparición de la DPI.

La composición de solución de preservación es de gran importancia, ya que permite optimizar la función pulmonar después del trasplante permitiendo tiempos de isquemia más largos. Las soluciones de preservación extracelular han sido, generalmente, consideradas como las más eficaces para reducir la incidencia de DPI. Oto y cols.<sup>(11)</sup> compararon las tres soluciones de preservación más utilizadas (Perfadex, Euro-Collins y Papworth) en 157 trasplantes pulmonares consecutivos. Los primeros resultados clínicos como la oxigenación, grado de DPI, estancia en unidades de críticos y la mortalidad a los 30 días, no fueron significativamente diferentes entre las tres soluciones, aunque Perfadex tenía una superioridad en comparación con los otros dos, ya que se asociaba a una menor incidencia de DPI, grados 2 y 3, a las 48 horas después del trasplante. La clave para conseguir preservar un órgano es la hipotermia. El enfriamiento reduce el ritmo con el que las enzimas intracelulares degradan los componentes esenciales para la viabilidad celular. La hipotermia solo enlentece el metabolismo celular, hasta que pasa determinado lapso de tiempo en el que cesa totalmente su función y deja de ser viable (muerte celular), además conlleva efectos perjudiciales como aumento de la resistencia, supresión de los mecanismos activos de la bomba Na-K, ATPasa, redistribución del calcio, edema celular y daño de reperfusión. En el TP se considera una temperatura recomendable 4°C y tiempo de isquemia entre 4 y 6 horas, si bien se estudian diferentes sustancias que puedan mejorar y prevenir la DPI en periodos prolongados de isquemia fría<sup>(12)</sup>.

Existe una correlación entre la DPI y la necesidad de circulación extracorpórea (CEC).

Según Gammie y cols.<sup>(13)</sup> esta disfunción pulmonar aunque esté presente en un elevado porcentaje de pacientes, no influirá en la supervivencia, de hecho, la entrada en CEC presenta potenciales beneficios que deben ser considerados, al ser un método alternativo para el control y prevención del incremento de la presión arterial pulmonar tras la reperfusión.

La reperfusión después de la isquemia conduce a la migración de neutrófilos y la iniciación y propagación de una cascada inflamatoria que favorece el desarrollo de la DPI<sup>(14)</sup>.

La utilización del óxido nítrico inhalado (NOi) en la prevención de la DPI, se basa en su efecto sobre la vasodilatación pulmonar, la integridad capilar y la prevención de la adhesión de leucocitos y agregación de las plaquetas, aunque los estudios clínicos no han podido demostrar su utilidad<sup>(15)</sup>.

### Tratamiento

El tratamiento debe realizarse de forma precoz, ya que la persistente hipoxemia puede conllevar inestabilidad hemodinámica y disfunción multiorgánica. El tratamiento de DPI debe incluir medidas de ventilación protectora pulmonar para la prevención de barotrauma y volotrauma, así como evitar la administración excesiva de líquidos<sup>(16)</sup>, e irá enfocado a corregir la hipoxemia y la inestabilidad hemodinámica. Además, la hipoxemia debe ser tratada inicialmente con incrementos de la FiO<sub>2</sub>, manteniendo ventilación con PEEP. El tratamiento con vasodilatadores pulmonares (prostaciclina inhalada, óxido nítrico inhalado), e incluso la utilización del oxigenador de membrana extracorpórea (ECMO), pueden ser necesarios.

Mientras que el papel del NOi es discutido en la profilaxis contra el desarrollo de la DPI, este puede ser beneficioso una vez la DPI ya esté establecida, por sus efectos a nivel pulmonar, antiinflamatorios y modulador de la respuesta inmune. A nivel pulmonar, el NOi previene incrementos de RVP y PAP, así como la maldistribución de la V/P, mejorando por ello la oxigenación y el edema. Shargall y cols.<sup>(16)</sup> atribuyen a dicho fármaco una mejora en la

ventilación, disminución de las presiones pulmonares y una reducción del tiempo de ventilación. Sin embargo, esta terapia no está exenta de riesgo. El óxido nítrico puede combinarse con aniones superóxidos y formar peroxinitratos tóxicos, particularmente en presencia de altas concentraciones de oxígeno. La producción de dióxido de nitrógeno puede causar edema pulmonar. La metahemoglobinemia raramente ocurre si la concentración de óxido nítrico está monitorizada.

De manera similar, el uso de prostaciclina inhalada como vasodilatador pulmonar no se ha estudiado para la eficacia en el tratamiento DPI, pero se utiliza en casos de hipoxia refractaria después de trasplante de pulmón, a menudo concomitante con la dificultad en la recuperación del corazón derecho debido a hipertensión pulmonar severa.

Se ha demostrado que la administración exógena de surfactante mejora la oxigenación y la distensibilidad pulmonar en modelos animales. Así, Kermeen y cols., directamente instilaron surfactante mediante broncoscopia en seis pacientes que desarrollaron severa DPI. Los infiltrados radiográficos se resolvieron satisfactoriamente dentro de las 24 horas, y a los 19 meses, la supervivencia fue del 100 %<sup>(17)</sup>. Sin embargo, este estudio no fue un ensayo controlado, por lo tanto, un uso más extendido requiere más investigación.

En los casos de DPI severa, la terapia con ECMO (*Extracorporeal Membrane Oxygenation*) está instituida. Dependiendo de la finalidad podremos elegir ECMO venovenoso (ECMO VV) para el fallo respiratorio y/o venoarterial (ECMO VA) cuando, además, existe compromiso hemodinámico. Dahlberg y cols.<sup>(18)</sup> publican una aceptable supervivencia, a medio plazo, de 16 pacientes que fueron tratados con ECMO por DPI, después del TP. La supervivencia a 2 años era de un 46 *versus* 69 %, de los 172 pacientes que no necesitaron dicha asistencia. En este mismo estudio mostraron cómo la función del injerto del TP reflejados por el VEMS era al año, de un 59 +/- 13 % del predicho en el grupo ECMO frente al 60 +/- 15 % del predicho a

los 2 años. El grupo de Hartwig y cols.<sup>(19)</sup> publican su experiencia en pacientes que requirieron ECMO VV postrasplante debido a DPI. La supervivencia, al año y a los 5 años, fue del 64 y 49 %, respectivamente. Los supervivientes que necesitaron ECMO permanecieron libres de bronquiolitis obliterante, en un 88 %, a los 3 años, pero la función del injerto fue considerablemente mejor en el grupo de pacientes que no precisaron ECMO en el postoperatorio (VEMS 58 % en el grupo ECMO *vs* 83 % en el grupo ECMO). El grupo de Pittsburgh<sup>(20)</sup> publica los resultados a largo plazo (15 años), sobre la supervivencia y la calidad de los injertos, en los pacientes a los que se les implantaron ECMO VV o ECMO VA. Si bien la mortalidad era mayor en los pacientes que requirieron ECMO por DPI, en comparación con los pacientes que no lo requirieron, también verificaron que los pacientes que sobrevivieron tuvieron unos resultados similares de funcionalidad de los injertos, de aquellos otros pacientes que no precisaron dicha asistencia. Igualmente, no encontraron diferencias significativas entre los métodos de soporte empleados (ECMOVV *versus* ECMO VA).

## Resultados

Diferentes trabajos han señalado la repercusión de la DPI en la morbimortalidad de los pacientes. Se ha observado una mayor mortalidad y mayor deterioro de la función pulmonar, así como un mayor riesgo de presentación de bronquiolitis<sup>(21)</sup>. En 2006, Prekker y cols. validaron el sistema de clasificación ISHLT, al demostrar que la mortalidad a corto y largo plazo y la duración de la estancia hospitalaria se asociaban significativamente con el grado 3 de DPI, en las primeras 48 horas después del trasplante<sup>(22)</sup>. En 2007, también se publicaron una mayor mortalidad, a los 90 días, en el grupo de pacientes con DPI, en las primeras 12 horas después del trasplante<sup>(23)</sup>. Las tasas de supervivencia de pacientes, con grado 3 DPI, fueron del 51 %, a los 5 años y del 11 %, a los 10 años. Un estudio reciente realizado por Daud y cols. muestra una asociación entre

la DPI y aumento del riesgo de BOS, en un estudio retrospectivo de 337 trasplantados de pulmón<sup>(21)</sup>.

### Marcadores bioquímicos

La identificación y desarrollo de marcadores predictivos del desarrollo de la DPI es sumamente interesante. En la actualidad, no hay un marcador específico para determinarla. Sin embargo, existe un gran potencial para lograr este objetivo, dados los recientes avances que permiten la determinación molecular y genética de DPI. Ray y cols.<sup>(24)</sup> observaron cambios en la expresión genética a través de pulmones de donantes que desarrollaron DPI, *versus* aquellos que no lo presentaron, haciendo notar las diferencias en los genes implicados en la apoptosis. Calfee y cols.<sup>(25)</sup> identificaron un nuevo marcador de lesión tipo alveolar I. Los niveles elevados de estos marcadores, se asociaron significativamente con una mayor duración de la ventilación mecánica y una mayor estancia en la Unidad de Críticos, cuando se mide 4 horas después de la reperfusión. De manera similar, Krenn y cols. examinaron los niveles pretrasplante en suero del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), un regulador de la permeabilidad vascular, y mostraron que las concentraciones de VEGF fueron significativamente mayores en los pacientes con DPI grado 3, *versus* aquellos con grados 0-2 y sujetos control<sup>(26)</sup>. Otros estudios recientes que describen los posibles marcadores para predecir la DPI incluyen: los niveles de citocinas tales como IL-8 (56) y IL-6/IL-10<sup>(27)</sup>, activador del plasminógeno<sup>(28)</sup>, gasometría con reducción de la PO<sub>2</sub> en vena pulmonar del donante<sup>(29)</sup>.

### Conclusiones

La disfunción del injerto es una grave y frecuente complicación postrasplante que se manifiesta con un edema pulmonar no cardiogénico. Su presencia incrementa considerablemente la morbi-mortalidad postoperatoria. La etiología multifactorial dificulta su total control. Los estudios para identificar a los donantes y

receptores de mayor riesgo para DPI, a través de perfiles moleculares y genéticos, suponen un gran avance. El desarrollo de nuevas estrategias de prevención, así como medidas de soporte adecuadas, podrán mejorar los resultados.

### COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS

#### Complicaciones de la vía aérea

Las complicaciones de la vía aérea son una importante causa de mortalidad y morbilidad precoz tras el trasplante pulmonar. Su incidencia oscila entre el 7-18 %, con una mortalidad del 2 al 4 %<sup>(30)</sup>. El mejor conocimiento de los factores de riesgo y la mejora en la técnica quirúrgica han disminuido su incidencia en los últimos años.

La mala vascularización del bronquio donante, que recibe únicamente flujo retrogrado de baja presión, se ha considerado el principal factor de isquemia en el postoperatorio inmediato, y consecuencia directa de las complicaciones de la vía aérea<sup>(30)</sup>. Factores adicionales, como bajo gasto cardiaco, hipotensión, bajo nivel de oxigenación, se van a comportar como predisponentes de la isquemia.

La técnica quirúrgica ha evolucionado desde recubrir la sutura con epiplón<sup>(31)</sup>, que contribuyó al éxito en los momentos iniciales del trasplante, a telescopar el bronquio<sup>(32)</sup> o revascularizarlo mediante anastomosis de las arterias bronquiales. En el momento actual, se considera importante que el bronquio donante sea corto, para facilitar la vascularización por el tejido que lo rodea y la anastomosis término-terminal<sup>(33)</sup>. Se ha demostrado que una sutura lo más próxima posible a la carina secundaria, dejando uno o dos cartilagos, reduce la isquemia de la anastomosis<sup>(34)</sup>. Por otra parte, debemos evitar disecciones amplias y preservar el tejido peribronquial, del donante y del receptor, para evitar la desvascularización de la anastomosis. El telescopaje se utiliza principalmente cuando existen diferencias de calibre bronquial y, en cualquier caso, es aconsejable recubrir la sutura con grasa o pericardio próximos.



**TABLA 2. Clasificación de las complicaciones de la vía aérea**

|                                    |   |
|------------------------------------|---|
| Estenosis de la anastomosis        | Estenosis < 50 % del diámetro<br>Estenosis > 50 % del diámetro  |
| Estenosis distal a la anastomosis  |   |
| Necrosis y dehiscencia             | Grado I: no necrosis, buena cicatrización<br>Grado II: necrosis limitada a la mucosa<br>Grado III: necrosis con afectación de la pared bronquial segmentaria<br>Grado IV: necrosis con extensa afectación de la pared bronquial |
| Formación de tejido de granulación | Con estenosis < 50 %<br>Con estenosis > 50 %  |
| Malacia                            | Limitada a la anastomosis<br>Afectación del segmento extenso  |
| Fístula                            |   |
| Infección                          |   |

Otro factor implicado es el hecho de una sutura sobre un campo contaminado, como es el bronquio y, además, en ocasiones, con gérmenes multirresistentes<sup>(3)</sup>.

El tiempo de intubación post-trasplante, grandes diferencias de tamaño entre bronquio receptor y donante e infecciones postoperatorias, también son factores de riesgo significativos<sup>(35)</sup>.

En cuanto al efecto de los corticoides sobre la incidencia de complicaciones de la vía aérea, hay estudios que determinan que dosis bajas o moderadas de corticoides, en el periodo pretrasplante, no tienen efectos adversos. Asimismo, la mayoría de los autores están a favor de que los corticoides no suponen un detrimento para la cicatrización de la anastomosis bronquial, se les atribuye un efecto positivo en cuanto a la reducción de tejido de granulación, así como en el control de los episodios de rechazo<sup>(36)</sup>.

El sirolimus, derivado de la rapamicina, es una lactona macrocíclica con fuerte efecto inmunosupresor y propiedades antiproliferativas. Ensayos reandomizados han evidenciado, en pacientes tratados en la fase inicial posttrasplante, que presentan tasas inaceptables de complicaciones de la vía aérea, incluida la

dehiscencia de la sutura; sin embargo, utilizado a partir de los 90 días postrasplante no influye en el aumento de complicaciones de la anastomosis<sup>(37)</sup>.

No existe una única clasificación aceptada aunque, de modo práctico, podemos clasificar las lesiones, atendiendo al momento en que se presentan, como precoces, antes de 3 meses, o tardías, presentándose bien como: necrosis, dehiscencia, formación de excesivo tejido de granulación, malacia y estenosis. Frecuentemente las lesiones son mixtas, la necrosis extensa y la dehiscencia se diagnostican precozmente, mientras que la malacia y las estenosis pueden diagnosticarse a medio plazo, o como consecuencia de la evolución de las primeras. El grupo de *Ohio*<sup>(38)</sup> publica una clasificación basada en la clasificación de los hallazgos broncoscópicos de Couraud<sup>(39)</sup> de 1992, en el análisis que realiza Schmid<sup>(40)</sup> en 1997 y en la clasificación de Herrera en 2001<sup>(34)</sup> (Tabla 2).

El diagnóstico de certeza se realiza mediante fibrobroncoscopia. En ocasiones, la identificación de las complicaciones de la anastomosis se evidencian en las broncoscopias rutinarias postoperatorias, también se pueden diagnosticar por el hallazgo de aire

peribronquial o fallos de la continuidad de la pared bronquial, en la radiología convencional o en la tomografía computarizada (TC) con reconstrucción multiplanar, que se aconseja realizar como control en el primer mes de postoperatorio.

Las estenosis tardías suelen diagnosticarse por cuadro clínico de sibilancias localizadas, retención de secreciones bronquiales e infecciones de repetición, acompañado todo ello de un empeoramiento de la función pulmonar con disminución del FEV<sub>1</sub>. La confirmación diagnóstica se hace con TC y/o broncoscopia diagnóstica y/o terapéutica.

El manejo de la complicación de la vía aérea depende de la forma de presentación. La complicación más importante es la dehiscencia total o parcial de la sutura, habitualmente por necrosis de la misma. La actitud suele ser conservadora en los casos parciales sin comunicación pleural. Si la dehiscencia es amplia, suele fistulizar la cavidad pleural, por lo que requerirá drenaje de la misma, limpieza de la zona dehiscente con broncoscopia para mantener la luz bronquial permeable y valorar la colocación de endoprótesis expansible<sup>(41)</sup>, que facilita la cicatrización a medio plazo o el trasplante. Aunque es una complicación poco frecuente, su mortalidad es elevada.

La experiencia adquirida por los grupos de trasplante facilita el tratamiento de las otras complicaciones bronquiales mediante dilatación con balón, láser o endoprótesis, según los casos consiguiendo, habitualmente, buenos resultados.

### Complicaciones vasculares

Las complicaciones vasculares surgen con una incidencia baja, en torno al 4%. Suelen ser consecuencia de problemas técnicos, en la propia cirugía, que disminuyen o anulan el flujo sanguíneo del pulmón trasplantado. En la sutura arterial debemos evitar la estenosis de la propia anastomosis y prevenir las posibles angulaciones de una arteria demasiado larga<sup>(42)</sup>. Clínicamente, en el postoperatorio

inmediato, pueden cursar con dificultad para la extubación, hipoxemia e hipercapnia, hipertensión pulmonar e inestabilidad hemodinámica. La sospecha debe confirmarse con una exploración radiológica vascular, ya que es importante el tratamiento precoz con colocación de prótesis endovascular o reparación quirúrgica.

Las complicaciones de la sutura venosa deben prevenirse cuidando que en la extracción del pulmón donante, se conserve un rodete auricular que permita realizar la sutura sin tensión y, a ser posible, evertiente, para evitar la formación de coágulos debido al contacto de la sangre con el músculo auricular. La obstrucción del retorno venoso facilita el desarrollo de edema, que aumenta la tensión a nivel de la sutura, y la posible formación de trombos, lo que empeora el problema y conduce a la hepatización del pulmón trasplantado. La producción de sustancias vasoactivas conduce a una importante inestabilidad hemodinámica y a una masiva condensación pulmonar en el control radiológico. La ecografía transesofágica nos puede confirmar la sospecha diagnóstica. El tratamiento debe ser la corrección quirúrgica urgente del problema que, frecuentemente, implica la extirpación del lóbulo/pulmón consolidado o el trasplante pulmonar si estuviera indicado.

### Complicaciones mecánicas

La diferencia, no corregida en la intervención, del tamaño del órgano donante respecto de la cavidad del receptor puede generar complicaciones mecánicas serias. Atelectasias compresivas, retención de secreciones y sobreinfección en caso de pulmones grandes. Asimismo, pulmones excesivamente pequeños pueden originar hiperinsuflación con alteraciones hemodinámicas, intolerancia al ejercicio e hipertensión pulmonar.

En el trasplante unipulmonar, en pacientes con enfisema, se produce una situación particular, ya que deben seleccionarse pulmones donantes de tamaño mayor que el correspondiente por sexo y edad, para compensar la

hiperdistensión postoperatoria del pulmón nativo.

La torsión pulmonar es una complicación poco frecuente pero grave<sup>(43)</sup> que produce obstrucción de las estructuras vasculares o bronquial por acodamiento. Las características clínicas y radiológicas son dependientes de la estructura broncovascular estenosada y similar a las descritas previamente. El tratamiento es siempre quirúrgico de urgencia para deshacer la torsión antes de que se produzca un cambio irreversible en el órgano.

### **Otras complicaciones quirúrgicas**

La hemorragia postquirúrgica es una complicación habitual tras cualquier cirugía que, en el trasplante pulmonar, puede estar facilitada por la necesidad de CEC durante el implante y el tratamiento seguirá las normas de la cirugía torácica habitual. Considerando que siempre se realiza una hemostasia correcta, se debe ser especialmente cuidadoso en el trasplante bipulmonar en el espacio posterior al hilio, que es una zona ganglionar muy vascularizada y difícil de revisar una vez realizada la sutura de las estructuras hiliares.

De igual manera, el derrame pleural o la fuga aérea persistente se tratan con los criterios de la cirugía torácica convencional. Merece la pena destacar que el derrame pleural abundante puede ser un signo diagnóstico de rechazo. El empiema pleural, a pesar de la inmunosupresión y de la contaminación teórica del campo quirúrgico en la patología séptica, es poco frecuente. Por otra parte, la fuga aérea prolongada debe hacernos descartar una posible fístula bronquial.

La lesión del nervio frénico no es infrecuente, siendo las causas más comunes el estiramiento, pinzamiento o coagulación inadvertida durante la propia cirugía, o la parálisis por frío si se utilizan compresas para mantener la temperatura del órgano durante el implante. Habitualmente se recupera si no se ha producido una lesión importante, si bien puede condicionar la extubación del paciente y complicar el postoperatorio.

### **RETRASPLANTE**

El retrasplante pulmonar<sup>(44)</sup> es una opción terapéutica para un grupo seleccionado de pacientes que, habiendo recibido un trasplante pulmonar, por complicaciones del postoperatorio inmediato o tardío, no consiguen un correcto funcionamiento del mismo y sitúan al paciente dentro de las indicaciones de trasplante.

Si se quiere conseguir buenos resultados, parece necesario que la selección de pacientes deba seguir criterios similares al trasplante inicial.

Puede plantearse el problema ético de si un paciente que tuvo la oportunidad ya de un trasplante debe beneficiarse de un segundo o tercer trasplante. Sin embargo, si consideramos que el retrasplante se plantea como la solución última de una complicación del postoperatorio inmediato o tardío, parece que lo éticamente discutible podría ser si esos pacientes no pudieran recibir un tratamiento por haberlo recibido ya previamente, si sus posibilidades de supervivencia son aceptables y no existen contraindicaciones.

La frecuencia del retrasplante pulmonar se está manteniendo entre el 2-4 % en los últimos años<sup>(44,45)</sup>.

Aunque la indicación de retrasplante se realiza con una media ligeramente superior a los 3 años del postoperatorio, podemos considerar el retrasplante pulmonar en dos ocasiones esencialmente diferentes. La primera, el postoperatorio inmediato donde las principales causas son problemas quirúrgicos vasculares o de vía aérea, no solucionables con corrección quirúrgica o la DPI sin respuesta al tratamiento; y la segunda, que incluiría a pacientes en postoperatorio tardío, donde la principal causa es la bronquiolitis obliterante, y que supone aproximadamente el 80 % de los retrasplantes realizados en los últimos años.

El retrasplante pulmonar nos plantea, de forma similar al trasplante inicial, el tipo de trasplante a realizar, unipulmonar o bipulmonar. La presencia de colonización bacteriana o fúngica, o la presencia de bronquiectasias,

condiciona la realización de un trasplante bipulmonar, en el resto de los casos parece más aceptada la realización de trasplante unipulmonar. Si el trasplante inicial fue un trasplante unipulmonar, se puede plantear si el nuevo trasplante se realiza sobre el pulmón trasplantado o sobre el pulmón nativo. La revisión de la ISHLT sugiere que, considerando la supervivencia, se puede recomendar la realización de trasplante contralateral como primera opción.

Existen múltiples estudios de cohortes de pacientes retrasplantados, pero el mayor estudio retrospectivo<sup>(46)</sup> es un estudio reciente que recoge los retrasplantes realizados, en 79 centros de Estados Unidos, y compara los más recientes (2001-2006) con los trasplantes iniciales de esta misma época, y con la serie histórica de retrasplantes (1990-2000). La edad y algunos factores de riesgo como la hipertensión arterial, la insuficiencia renal o el uso de corticoides eran significativamente mayores en la serie actual de retrasplantes. La supervivencia a uno y cinco años, después de trasplante pulmonar, en la era moderna, fueron de 62 y 45%, respectivamente. Los pacientes sometidos a trasplante pulmonar tuvieron un riesgo significativamente menor de muerte, después del procedimiento, que el del trasplante histórico. Por otra parte, los pacientes sometidos a trasplante pulmonar en la era moderna tenían un riesgo 30% mayor de muerte, que los pacientes que recibían un trasplante inicial.

El retrasplante para BOS conduce a las mejores estimaciones de supervivencia, mientras que el trasplante precoz consigue habitualmente resultados muy pobres. La necesidad de ventilación mecánica pretrasplante es un importante factor de riesgo que solo consigue buenos resultados en casos muy seleccionados. Parece existir un riesgo aumentado de BOS después de retrasplante, lo que unido a la mayor incidencia de insuficiencia renal, podría explicar los peores resultados a largo plazo, cuando se compara con el grupo de trasplantes pulmonares iniciales.

## BIBLIOGRAFÍA

- 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.
- Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dobbels F, Kirk R et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-eighth Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report--2011. *J Heart Lung Transplant*. 2011; 30 (10): 1104-22.
- Murthy SC, Blackstone EH, Gildea TR et al. Impact of anastomotic airway complications after lung transplantation. *Ann Thorac Surg*. 2007; 84: 401-9.
- Griffith BP, Magee MJ, González IF et al. Anastomotic pitfalls in lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004; 107: 743-53. discussion 753-4.
- Borro JM, de la Torre M. Complicaciones del trasplante pulmonar. Manual sobre donación y trasplante de órganos, Madrid: ARAN ediciones SL; 2008. p. 415-29.
- Ng YL, Paul N, Patsios D et al. Imaging of lung transplantation: Review. *AJR*. 2009; 192 (3 suppl): S1-S13.
- Samano MN, Fernandes LM, Baranauskas JC, Correia AT, Afonso JE Jr, Teixeira RH et al. Risk factors and survival impact of primary graft dysfunction after lung transplantation in a single institution. *Transplant Proc*. 2012; 44 (8): 2462-8.
- Lee JC, Christie JD, Keshavjee S. Primary graft dysfunction: definition, risk factors, short- and long-term outcomes. *Semin Respir Crit Care Med*. 2010; 31 (2): 161-71.
- Moreno I, Vicente R, Ramos F, Vicente JL, Barbera M. Determination of interleukin-6 in lung transplantation: association with primary graft dysfunction. *Transplant Proc*. 2007; 39: 2425-6.
- Westall GP, Snell GI, McLean C, Kotsimbos T, Williams T, Magro C. C3d and c4d deposition early after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2008; 27: 722-8.
- Whitson BA, Nath DS, Johnson AC, Walker AR, Prekker ME, Radosevich DM et al. Risk factors for primary graft dysfunction after lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006; 131: 73-80.

12. Oto T, Griffiths AP, Rosenfeldt F, Levvey BJ, Williams TJ, Snell GI. Early outcomes comparing Perfadex, Euro-Collins, and Papworth solutions in lung transplantation. *Ann Thorac Surg.* 2006; 82: 1842-8.
13. Inci I, Erne B, Arni S, Jungraithmayr W, Inci D, Hillinger S et al. Prevention of primary graft dysfunction in lung transplantation by N-acetylcysteine after prolonged cold ischemia. *J Heart Lung Transplant.* 2010; 29 (11): 1293-301.
14. Gammie JS, Cheul Lee J, Pham SM, Keenan RJ, Weyant RJ, Hattler BG et al. Cardiopulmonary bypass is associated with early allograft dysfunction but not death after double-lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998; 115: 990-7.
15. Barr ML, Kawut SM, Whelan TP, Girgis R, Bottcher H, Sonett J et al. Report of the ISHLT working group on primary lung graft dysfunction: Part IV. Recipient-related risk factors and markers. *J Heart Lung Transplant.* 2005; 24: 1468-82.
16. Botha P, Jeyakanthan M, Rao JN, Fisher AJ, Prabhu M, Dark JH et al. Inhaled nitric oxide for modulation of ischemia-reperfusion injury in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2007; 26: 1199-205.
17. Shargall Y, Guenther G, Ahya VN, Ardehali A, Singhal A, Keshavjee S. Report of the ISHLT working group on primary lung graft dysfunction: Part VI. Treatment. *J Heart Lung Transplant.* 2005; 24: 1489-500.
18. Kermeen FD, McNeil KD, Fraser JF, McCarthy J, Ziegenfuss MD, Mullany D et al Resolution of severe ischemia-reperfusion injury post-lung transplantation after administration of endobronchial surfactant. *J Heart Lung Transplant.* 2007; 26: 850-6.
19. Dahlberg PS, Prekker ME, Herrington CS, Hertz MI, Park SJ. Medium-term results of extracorporeal membrane oxygenation for severe acute lung injury after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2004; 23: 979-84.
20. Hartwig MG, Walczak R, Lin SS, Davis RD. Improved survival but marginal allograft function in patients treated with extracorporeal membrane oxygenation after lung transplantation. *Ann Thorac Surg.* 2012; 93 (2): 366-71.
21. Bermúdez CA, Adusumilli PS, McCurry KR, Zalodis D, Crespo MM, Pilewski JM et al. Extracorporeal membrane oxygenation for primary graft dysfunction after lung transplantation: long-term survival. *Ann Thorac Surg.* 2009; 87: 854-60.
22. Daud SA, Yusef RD, Meyers BF, Chakinala MM, Walter MJ, Aloush AA et al. Impact of immediate primary lung allograft dysfunction on bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 175: 507-13.
23. Prekker ME, Nath DS, Walker AR, Johnson AC, Hertz MI, Herrington CS et al. Validation of the proposed international society for heart and lung transplantation grading system for primary graft dysfunction after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2006; 25: 371-8.
24. Prekker ME, Herrington CS, Hertz MI, Radosevich DM, Dahlberg PS. Early trends in Pao(2)/fraction of inspired oxygen ratio predict outcome in lung transplant recipients with severe primary graft dysfunction. *Chest.* 2007; 132: 991-7.
25. Ray M, Dharmarajan S, Freudenberg J, Zhang W, Patterson GA. Expression profiling of human donor lungs to understand primary graft dysfunction after lung transplantation. *Am J Transplant.* 2007; 7: 2396-405.
26. Calfee CS, Budev MM, Matthay MA, Church G, Brady S, Uchida T et al. Plasma receptor for advanced glycation end-products predicts duration of ICU stay and mechanical ventilation in patients after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2007; 26: 675-80.
27. Krenn K, Klepetko W, Taghavi S, Lang G, Schneider B, Aharinejad S. Recipient vascular endothelial growth factor serum levels predict primary lung graft dysfunction. *Am J Transplant.* 2007; 7: 700-6.
28. Kaneda H, Waddell TK, de Perrot M, Bai XH, Gutiérrez C, Arenovich T et al. Pre-implantation multiple cytokine mRNA expression analysis of donor lung grafts predicts survival after lung transplantation in humans. *Am J Transplant.* 2006; 6: 544-51.
29. Christie JD, Robinson N, Ware LB, Plotnick M, De Andrade J, Lama V et al. Association of protein c and type 1 plasminogen activator inhibitor with primary graft dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 175: 69-74.
30. Botha P, Trivedi D, Searl CP, Corris PA, Schueler SV, Dark JH. Differential pulmonary vein gases predict primary graft dysfunction. *Ann Thorac Surg.* 2006; 82: 1998-2002.
31. Santacruz JF, Mehta AC. Airway Complications and Management after Lung Transplantation. Ischemia, Dehiscence, and Stenosis. *Proc Am Thorac Soc.* 2009; 6: 79-93.

32. Lima O, Goldberg M, Peters WJ, Ayabe H, Townsend E, Cooper JD. Bronchial omentopexy in canine lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1982; 83: 418-21.
33. McAdams HP, Murray JG, Erasmus JJ, Goodman PC, Tapson VF, Davis RD. Telescoping bronchial anastomosis for unilateral or bilateral sequential lung transplantation: CT appearance. *Radiology.* 1997; 203: 202-6.
34. Garfein ES, Ginsberg ME, Gorenstein L et al. Superiority of end-to-end versus telescoped bronchial anastomosis in single lung transplantation for pulmonary emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001; 121: 149-54.
35. Van De Wauwer C, Van Raemdonck D, Verleden GM et al. Risk factors for airway complications within the first year after lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007; 31: 703-10.
36. Herrera JM, McNeil KD, Higgins RS, Coulden RA et al. Airway complications after lung transplantation: treatment and long-term outcome. *Ann Thorac Surg.* 2001; 71: 989-93.
37. McAnally KJ, Valentine VG, LaPlace SG, McFadden PM, Seoane L, Taylor DE. Effect of pre-transplantation prednisone on survival after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2006; 25: 67-74.
38. Groetzner J, Kur F, Spelsberg F et al. Airway anastomosis complications in de novo lung transplantation with sirolimus-based immunosuppression. *J Heart Lung Transplant.* 2004; 23: 632-8.
39. Santacruz JF, Mehta AC. Airway complications and management after Lung Transplantation. *Proc Am Thorac Soc.* 2009; 6: 79-93.
40. Couraud L, Nashef SAM, Nicolini O, Jougon J. Classification of airway anastomotic healing. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1992; 6: 496-7.
41. Schmid RA, Boehler A, Speich R, Frey HR, Russi EW, Weder W. Bronchial anastomotic complications following lung transplantation: still a major cause of morbidity? *Eur Respir J.* 1997; 10: 2872-5.
42. Mughal MM, Gildea TR, Murthy S, Pettersson G, DeCamp M, Mehta AC. Short-term deployment of self-expanding metallic stents facilitates healing of bronchial dehiscence. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 172: 768-71.
43. Clark SC, Levine AJ, Hasan A et al. Vascular complications of lung transplantation. *Ann Thorac Surg.* 1996; 61 (4): 1079-82.
44. Collins J, Love RB. Pulmonary torsion: complication of lung transplantation. *Clin Pulm Med.* 1996; 3: 297-8.
45. Kawut SM. Lung retransplantation. *Clin Chest Med.* 2011; 32: 367-77.
46. Strueber M, Fischer S, Gottlieb J, Simon AR, Goerler H, Gohrbandt B et al. Long-term outcome after pulmonary retransplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006; 132 (2): 407-12.
47. Kawut SM, Lederer DJ, Keshavjee S et al. Outcomes after lung retransplantation in the modern era. *Am J Respir Crit Care.* 2008; 177: 114-20.



# TERAPIA POSTRASPLANTE: INMUNOSUPRESIÓN Y PROFILAXIS

*Alicia de Pablo Gafas, Rodrigo Alonso Moralejo*

## RESUMEN

El tratamiento médico del trasplante pulmonar (TP) se basa en combinar fármacos inmunosupresores, profilaxis infecciosa y prevención de toxicidad de los fármacos anteriores. En la actualidad contamos con un amplio arsenal terapéutico como inmunosupresores que deben ser adecuadamente combinados, teniendo en cuenta tanto su mecanismo de acción como sus interacciones y sus efectos secundarios. De la misma manera, la alta frecuencia de infecciones bacterianas, fúngicas y víricas exigen una vigilancia continuada, además de realizar profilaxis frente a las más frecuentes en distintos momentos de la evolución del paciente. A lo largo de este capítulo se presentan los conceptos básicos en los que se apoya la terapia del paciente trasplantado.

## TERAPIA POSTRASPLANTE: INMUNOSUPRESIÓN Y PROFILAXIS Objetivos de la terapia postrasplante

El tratamiento médico del trasplante pulmonar (TP) tiene como objetivo mantener un equilibrio entre una baja respuesta inmune, que evite el rechazo del injerto y una inmunidad suficiente para evitar las infecciones, todo ello con el menor número posible de efectos secundarios.

Por ello, el tratamiento de un paciente trasplantado, en situación estable, se apoya en tres pilares: 1) terapia inmunosupresora; 2) profilaxis infecciosa; y 3) prevención de toxicidad de los fármacos anteriores.

## TERAPIA INMUNOSUPRESORA EN EL TRASPLANTE PULMONAR

Las principales células responsables de la respuesta inmune frente al donante son los

linfocitos T facilitadores (T-CD4) encargados del reconocimiento del antígeno del donante<sup>(1,2)</sup> que se activan y proliferan a través de la producción y liberación de interleucina 2 (IL-2). A su vez, los linfocitos T supresores (CD8) se unen al antígeno del donante, facilitando la expresión de receptores en superficie para IL2. Su unión a IL2 supone su activación y efecto citotóxico sobre el injerto. A su vez, se liberan otras interleucinas IL3, IL4, IL5 e interferón gamma que activan linfocitos B para transformarse en células plasmáticas productoras de inmunoglobulinas dirigidas contra el antígeno del donante.

Teniendo en cuenta esta cascada inmunológica, la terapia inmunosupresora se basa en la combinación de fármacos que bloqueen la activación de linfocitos T CD4 y la producción de IL2. Estos fármacos según su mecanismo de acción se clasifican en: 1) calcineurínicos; 2) antimetabolitos; 3) antiproliferativos o mTOR; 4) anticuerpos antilinfocitarios (policlonales o monoclonales); y 5) esteroides.

## Terapia inmunosupresora de inducción

Consiste en la administración de un potente fármaco dirigido frente a los linfocitos T, en los primeros días del trasplante, cuando el riesgo del rechazo es máximo y hasta que el resto de inmunosupresores de mantenimiento consigan su estabilidad.

El beneficio de su utilización solo está basado en estudios retrospectivos<sup>(3-6)</sup>, que muestran una tendencia a menos episodios de rechazo en los primeros meses del TP, mayor supervivencia y menor incidencia de rechazo crónico, aunque sin confirmar en todos los trabajos<sup>(7)</sup>. A pesar de las escasas evidencias sobre este



beneficio, en el último registro internacional<sup>(8)</sup> se comprueba que, aproximadamente el 50 % de los pacientes reciben terapia de inducción, la mayoría con anticuerpos monoclonales antiCD25, un 10 % con anticuerpos policlonales y un 8 % reciben anticuerpo monoclonal antiCD52.

### **Terapia inmunosupresora de mantenimiento**

La incidencia de rechazos agudos es máxima en los 3 primeros meses (43 %) y se mantiene a lo largo del primer año (13 %) e incluso posteriormente<sup>(9)</sup>. A largo plazo, la supervivencia de los pacientes con TP está condicionada por el desarrollo del rechazo crónico que puede aparecer incluso antes del primer año<sup>(10)</sup>. Para evitar esto se mantiene, durante toda la vida del paciente, una alta inmunosupresión, combinando tres fármacos que actúan a distintos niveles bloqueando la respuesta inmune<sup>(11)</sup>.

La primera línea de fármacos inmunosupresores son los calcineurínicos, ya sea ciclosporina o tacrolimus, junto a una segunda línea, los antimetabolitos (azathioprina o micofenolato) y, como tercera línea, esteroides. En caso de complicaciones, rechazos, infecciones o efectos secundarios, se establecen descensos en su dosis, cambios de unos a otros, o bien sustituciones de alguna línea terapéutica por un fármaco antiproliferativo. Aunque en otros trasplantes de órganos sólidos se tiende a evitar el uso de calcineurínicos, por sus mayores efectos secundarios<sup>(12,13)</sup>, las observaciones en el trasplante cardiaco de mayor número de rechazos al suspender calcineurínicos<sup>(14)</sup> ha desaconsejado el ensayar pautas de inmunosupresión libres de calcineurínicos en el TP.

Por el momento, no hay suficiente evidencia para apoyar una determinada combinación de fármacos u otra, aunque algunos estudios han mostrado menor tendencia a rechazos agudos y mayor tiempo libre de rechazo crónico con la combinación de tacrolimus y micofenolato más esteroides<sup>(15,16)</sup> lo que, sin duda,

ha motivado un creciente uso de esta combinación frente a la pauta usada en los primeros años del TP (ciclosporina con azatioprina y esteroides) a pesar de la falta de evidencia completa sobre este beneficio<sup>(17)</sup>.

### **Uso práctico de los distintos inmunosupresores Calcineurínicos**

Actúan en el interior de la célula T, inhibiendo la síntesis de la calcineurina, enzima necesaria para la síntesis de IL2. Dentro de este grupo se incluyen la ciclosporina y el tacrolimus. Entre sus efectos secundarios, los más frecuentes son el hirsutismo e hipertrofia gingival (más evidentes con la ciclosporina que con tacrolimus), hipertensión arterial, diabetes mellitus y dislipemia a veces desde los primeros días o semanas de su administración. En casi todos los pacientes su uso prolongado se asocia a daño renal en mayor o menor gravedad, muy relacionado con los niveles alcanzados en sangre del inmunosupresor, al igual que la hiperpotasemia, hipercloremia y acidosis tubular. El otro grupo de efectos secundarios muy frecuentes es la neurotoxicidad, que oscila desde temblor de manos (que desaparece con el tiempo) hasta insomnio, alteraciones del carácter e incluso cuadros más graves con convulsiones o encefalopatía posterior reversible, a veces asociado a niveles altos del fármaco por toxicidad directa aunque en otras ocasiones aparecen a pesar de niveles dentro del rango terapéutico adecuado. Estos fármacos desarrollan fotosensibilidad, por lo que el paciente debe evitar la exposición al sol para evitar a largo plazo el desarrollo de neoplasias cutáneas. La hepatotoxicidad (elevación de transaminasas y bilirrubina) y el síndrome hemolítico urémico (definido por insuficiencia renal, trombopenia y anemia) son menos frecuentes pero, especialmente el síndrome hemolítico urémico, se asocia a alta mortalidad. Todos los efectos secundarios son más frecuentes y graves cuando el fármaco se administra por vía intravenosa (i.v.), por lo que se debe evitar.

TABLA 1. Fármacos que interfieren en los niveles de calcineurínicos

| Aumentan niveles de ciclosporina | Disminuyen niveles de ciclosporina | Aumentan nefrotoxicidad |
|----------------------------------|------------------------------------|-------------------------|
| Antagonistas del calcio          | Rifampicina                        | Anfotericina B          |
| Ketoconazol                      | Isoniacida                         | Aciclovir               |
| Eritromicina                     | Fenitoína                          | Cefalosporinas          |
| Doxiciclina                      | Fenobarbital                       | Melfalán                |
| Anticonceptivos orales           | Carbamacepina                      | Trimetropin             |
| Hormonas sexuales                | Valproato                          | Cimetidina              |
| Aciclovir                        | Sulfamida                          |                         |
| Diuréticos                       | Trimetropin                        |                         |
| AntiH <sub>2</sub>               |                                    |                         |
| Warfarina                        |                                    |                         |

TABLA 2. Rangos deseables de ciclosporina en sangre (niveles valle, medidos a las 12 h de la última dosis administrada ng/ml)

| Tiempo postTP | Creatinina < 1,5 mg/dl |           | Creatinina 1,5-2 mg/dl |           | Creatinina > 2 mg/dl |           |
|---------------|------------------------|-----------|------------------------|-----------|----------------------|-----------|
|               | Objetivo               | Aceptable | Objetivo               | Aceptable | Objetivo             | Aceptable |
| 0-3 meses     | 350-450                | 300-500   | 300-350                | 250-375   | 250-300              | 200-350   |
| 3 a 6 meses   | 300-350                | 250-400   | 250-325                | 225-350   | 225-275              | 175-325   |
| 6 a 12 meses  | 250-300                | 200-375   | 200-300                | 150-350   | 200-250              | 150-300   |
| 1 a 2 años    | 200-300                | 150-350   | 175-250                | 150-300   | 150-200              | 125-275   |
| 2 a 3 años    | 150-250                | 125-300   | 125-200                | 100-275   | 100-200              | 100-250   |

Los calcineurínicos se metabolizan en hígado, mediante el citocromo P450, por lo que existen múltiples interacciones farmacológicas que deben ser tenidas en cuenta, por su alta toxicidad o riesgo de rechazos al provocar un descenso de niveles en sangre (la Tabla 1 recoge las interacciones más habituales).

#### *Ciclosporina (Sandimun Neoral®)*

Por vía oral se absorbe rápidamente, pero con una gran variabilidad dependiendo de los alimentos y la velocidad de tránsito intestinal, por lo que es necesario mantener siempre las mismas condiciones de administración (con o

sin comida). Su dosificación (véase Tabla 2) se ajusta para conseguir niveles valle distintos según el momento del trasplante y función renal. Los pacientes con fibrosis quística, cuya absorción es mucho más errática y el aclaramiento más acelerado, requieren dosis más altas e incluso repartir la dosis total en tres tomas, cada 8 h, a pesar de que la vida media del fármaco son 12 h. Cuando se precise cambiar la vía de oral por i.v., la sustitución se realizará de 3:1 en perfusión continua (diluyendo 50 mg en 50 ml de suero glucosado a un ritmo de 1-2 ml/hora ajustando el ritmo de infusión según niveles y la toxicidad).

TABLA 3. Dosificación habitual inmunosupresores de mantenimiento

| Fármaco      | Dosificación  | Niveles   | Nombre comercial y frecuencia de dosis  |
|--------------|---|---|---|
| Ciclosporina | 5 mg/kg/12 h  | Necesita ajuste por niveles valle según tabla 1                                 | Sandimun Neoral® cada 12 h  |
| Tacrolimus   | 0,1-0,3 mg/kg/24 h repartido en dos tomas cada 12 h                         | Niveles valle:<br>•10-20 ng/ml hasta 3 <sup>er</sup> mes<br>•5-10 ng/ml después | Prograf® cada 12 h<br>Advagraf® (liberación lenta) cada 24 h<br>Modigraf® solución oral cada 12 h |
| Aziatoprina  | 2 mg/kg/día   | Para mantener plaquetas   | Imurel® cada 24 h   |
| Micofenolato | Con cellcept<br>1.000-1.500 mg/12 h<br>Con myfortic<br>720-1.080 mg/12 h    | > 60.000 y leucocitos<br>> 35.000 cel/ml  | Cellcept® cada 12 h<br>Myfortic® cada 12 h  |
| Everolimus   | 0,750-1 µg/12 h   | Niveles valle entre 5 y 8 ng/ml   | Certican® cada 12 h   |
| Sirolimus    | Dosis carga 3 veces la de mantenimiento<br>Mantenimiento inicial = 2 mg/día | Niveles valle próximos a 9 ng/ml  | Rapamune® cada 12 h   |
| Esteroides   | 0,5 mg/kg/día hasta 3 <sup>er</sup> mes; luego, 0,1 mg/kg/día               | No precisa ajuste   | Prednisona®<br>Dacortin®  |

#### *Tacrolimus (Prograf®, Advagraf® o Modigraf®)*

Al igual que el anterior, la absorción intestinal es irregular, su biodisponibilidad oscila en torno al 20% y disminuye si se administra junto a las comidas. La dosis oral de tacrolimus (véase Tabla 2) se debe ajustar por niveles valle, teniendo en cuenta que los pacientes pediátricos y con fibrosis quística deben recibir dosis de 1,5 a 2 veces superior. Cuando sea necesario utilizar la vía intravenosa, la dosis se reduce (0,01-0,05 mg/kg en perfusión continua protegida de la luz).

#### **Antimetabolitos**

Estos fármacos interfieren en la síntesis de ácidos nucleicos impidiendo la mitosis celular y, por tanto, su proliferación. Tanto la **azatioprina** (Imurel®) como el **micofenolato de mofetilo** (Cellcept®) pueden ser administrados por vía oral o i.v., con efectos secundarios

similares. Los más frecuentes son mielotoxicidad con anemia, neutropenia y trombopenia e intolerancia gástrica con dolor epigástrico, náuseas y vómitos, más intenso con micofenolato. Con menos frecuencia, estos fármacos se asocian al desarrollo de pancreatitis y hepatopatías y, a largo plazo, al desarrollo de tumores.

Su absorción oral es buena y se metabolizan en hígado pero excretando gran parte en forma activa por la orina, por lo que requieren reducir dosis en caso de insuficiencia renal. Su dosificación (Tabla 3) se regula según la aparición de efectos secundarios, sin necesidad de medir niveles. En el caso del micofenolato, existe otra formulación oral, **micofenolato sódico** (Myfortic®) con una recubierta entérica que mejora la tolerancia gástrica y su absorción, de manera que sus dosis son diferentes.

### **Antiproliferativos o antagonistas receptor IL2 o mTOR**

Sirolimus (también llamado rapamicina) y everolimus actúan bloqueando la señal de proliferación mediante inhibición de la proteína transportadora intracelular mTOR, por lo que bloquean la acción de la IL2 sin alterar su síntesis, de ahí que sean denominados inhibidores de la señal de proliferación (PSI) o inhibidores de la mTOR (I-mTOR). Su acción no solo se produce en linfocitos sino en otras células, por lo que tiene efectos antiproliferativos a múltiples niveles. Actúan de forma diferente a los inhibidores de la calcineurina (CNI), por lo que pueden utilizarse en asociación, lo que potencia su efecto inmunosupresor, así como la toxicidad de ambos. Hay mucha menos experiencia con estos fármacos, especialmente en el TP, por lo que actualmente son considerados inmunosupresores de segunda línea o de rescate cuando el paciente desarrolla rechazo crónico o múltiples efectos secundarios con los anteriores, sin que se conozca exactamente en qué momento ni a qué dosis deben ser administrados y su uso está basado en consensos y experiencias previas<sup>(18,19)</sup>. Entre sus principales efectos secundarios destaca el retraso en la cicatrización, claramente demostrado con sirolimus<sup>(20)</sup> y también observado, aunque con menor evidencia, con everolimus. Este riesgo impide su administración hasta que se haya confirmado la cicatrización de la sutura bronquial para evitar dehiscencias y deben ser retirados siempre que el paciente precise algún tipo de intervención mayor. Entre sus efectos secundarios más frecuentes destacan la aparición de úlceras orales, riesgo de linfoma, HTA, edemas, fiebre, cefalea, alteraciones del K y Ca, hiperlipidemia, síntomas gastrointestinales, hiperglucemia, alteraciones hepáticas y mileotoxicidad. Se han descrito neumonitis, tanto por toxicidad directa con niveles altos, mejorando al suspender la medicación, como por toxicidad inmunológica sin relación con niveles en sangre. Aunque, por sí mismo, apenas altera la función renal, esta sí es frecuente cuando se emplean asociados a calcineurínicos

a dosis altas. Sin embargo, la combinación especialmente de everolimus con calcineurínicos a mitad de dosis de lo habitual ha demostrado mejorar la función renal en un elevado número de pacientes<sup>(21)</sup>. Las mismas interacciones medicamentosas descritas para los calcineurínicos son válidas para estos dos fármacos (Tabla 1) por metabolizarse a través del citocromo P450 del hígado.

#### **Sirolimus o rapamicina (Rapamune®)**

Se absorbe bien por vía oral, especialmente cuando se administra con alimentos y debe separarse al menos 4 horas de la ciclosporina porque aumenta mucho su absorción. Su dosificación (Tabla 3) no requiere ajustes en insuficiencia renal pero sí reducirlo en hepatopatía.

#### **Everolimus (Certican®)**

Al iniciar su administración, se debe reducir al 50 % la dosis de ciclosporina, dado que aumenta su absorción y, una vez alcanzado el rango terapéutico deseado de everolimus, reducir los niveles en sangre, tanto de ciclosporina como de tacrolimus al 50 % de lo que antes recibía el paciente (véase Tabla 3).

#### **Anticuerpos antilinfocitarios**

Pueden ser *anticuerpos policlonales*, linfoglobulinas, dirigidas frente a linfocitos circulantes y los existentes en órganos linfoides, produciendo una profunda linfopenia o bien *anticuerpos monoclonales* como basiliximab, daclizumab, alentuzumab o OKT3. La dosificación de cada uno de ellos se muestra en la tabla 4.

#### **Anticuerpos policlonales**

Existen dos fármacos: la **globulina anti-linfocítica** Atgam® dirigida frente a linfocitos y la **globulina antitimocítica** Timoglobulina® dirigida frente a timocitos que se emplean casi exclusivamente como tratamiento de los episodios de rechazo no controlados con corticoides, o bien como tratamiento de inducción. Los principales efectos secundarios se deben a las proteínas heterólogas presentes en las preparaciones, que ocasionan fiebre, escalofríos,

TABLA 4. Dosificación habitual inmunosupresores de inducción

| Fármaco                        | Dosificación   | Ajustar según  | Presentaciones |
|--------------------------------|--|--|----------------|
| Linfoglobulina antilinfocítica | 5-25 mg/kg/día<br>Durante 7 a 14 días  | Leucocitos > 3.000 cel/ml <sup>3</sup><br>CD3 < 25 células/ml <sup>3</sup> | Atgam®         |
| Linfoglobulina antitimocítica  | 1,5 mg/kg/día<br>Durante 7 a 14 días   | Leucocitos > 3.000 cel/ml <sup>3</sup><br>CD3 < 25 células/ml <sup>3</sup> | Timoglobulina® |
| OKT3                           | 5 mg/día<br>Durante 10 a 14 días   | CD3 < 25 células/ml <sup>3</sup>   | Orthoclone®    |
| Basiliximab                    | 20 mg el 1 <sup>er</sup> día y<br>20 mg el 4 <sup>o</sup> día  | No requiere ningún ajuste  | Simulect®      |
| Daclizumab                     | 2 mg/kg el 1 <sup>er</sup> día<br>1 mg/kg al 4 <sup>o</sup> día  | No requiere ningún ajuste  | Zenapax®       |
| Alentuzumab                    | 1 mg/día día 1 <sup>o</sup> ,<br>día 7 <sup>o</sup> y luego cada<br>14 días (hasta completar<br>5 dosis) | Leucocitos > 3.000 cel/ml <sup>3</sup><br>Plaquetas > 25.000               | Campath®       |

artralgias y reacciones anafilácticas (por lo que el paciente debe ser premeditado con esteroides a dosis altas y antihistamínicos) además de leucopenia y trombopenia que obligan a su suspensión.

#### OKT3 (Orthoclone®)

Es un anticuerpo monoclonal anti CD3 de los linfocitos T, que bloquea la capacidad de respuesta frente a otros estímulos. Se administra en bolo intravenoso rápido tras premeditar al paciente con esteroides y antihistamínicos. Actualmente muy poco utilizado por sus mayores efectos secundarios.

#### *Anticuerpos monoclonales frente a receptores de IL2*

Las principales ventajas frente a los anticuerpos policlonales son que actúan específicamente frente a linfocitos T sin producir linfopenia generalizada, (por lo que tienen menor riesgo de desarrollar infecciones o tumores) y su cómoda administración en dosis únicas. Su dosificación se especifica en tabla 4.

#### Basiliximab (Simulect®)

Es un anticuerpo anti CD25 que bloquea el receptor específico de IL2 y por tanto im-

pide la proliferación de células T. Son mucho mejor tolerados que los anticuerpos policlonales pero entre sus efectos secundarios destaca Leucopenia, fiebre, hipo/hiperpostasemia, hiperuricemia, hipofosfatemia, vómitos y diarrea. Cuando se administra en pacientes ya expuestos previamente al fármaco puede provocar reacción de hipersensibilidad, por lo que esto debe ser evitado incluso en caso de retrasplante.

#### Daclizumab (Zanapax®)

Es igualmente un anti CD25. Ha demostrado disminuir y retrasar el primer episodio de rechazo agudo aunque hay información contradictoria. Entre sus efectos secundarios objetivamos hiper o hipotensión arterial, taquicardias, trombosis, tos, edema pulmonar, derrame pleural, vómitos, diarrea y dolor abdominal.

#### Alentuzumab (Campath®)

Un antiCD52 existente en la superficie de todas las células del sistema inmune que provoca la lisis de linfocitos T, linfocitos B, monocitos y macrófagos. Se asocia a mayor riesgo de infecciones, citopenias e incluso reacciones anafilácticas de forma similar a lo descrito con

los anticuerpos policlonales<sup>(22)</sup>. Su administración es intravenosa de forma lenta tras premedicar al paciente.

### **Corticoides**

Inhiben la producción de IL1 por los macrófagos y, por tanto, inhiben la producción de IL2 por linfocitos T activados. Su administración se inicia de forma i.v. antes de la reperusión de cada injerto, con dosis entre 500-1.000 mg, disminuyendo en los primeros días con pautas variables (Tabla 3). Aunque no hay estudios bien diseñados para extraer conclusiones, a largo plazo en un 5% de pacientes, se puede eliminar estos fármacos manteniendo solo una inmunosupresión con dos líneas. Durante los episodios de rechazo agudo se administra metilprednisolona (dosis entre 10-15 mg/kg/día durante 3 días, con descenso posterior hasta la dosis previa). Aunque sus efectos secundarios pueden aparecer de una forma aguda asociados a dosis altas, como euforia o depresión, excitabilidad neuronal o incluso cuadros psicóticos, la mayoría se asocian a su uso crónico como hipertensión arterial, diabetes, hirsutismo, osteoporosis, cataratas, úlcus péptico, hiperlipidemia, impotencia, necrosis aséptica ósea y miopatía esteroidea.

### **Otros fármacos empleados con fines inmunosupresores**

Actualmente, algunos fármacos no inmunosupresores han demostrado tener un efecto antiinflamatorio e inmunomodulador, consiguiendo así mayor respuesta inmune frente al injerto pero sin incrementar el riesgo de infecciones. Entre estos inmunomoduladores, el más empleado en la actualidad es la **azitromicina**. Los primeros estudios<sup>(23)</sup> mostraron una buena respuesta a la azitromicina en los pacientes en los que se demostraba en el rechazo crónico un predominio de neutrófilos en el lavado broncoalveolar, aunque estudios posteriores proponen su utilización no solo como tratamiento del rechazo crónico sino como prevención<sup>(24)</sup>. Por este motivo, cada vez la azitromicina a dosis de 250 mg 3 días a la

semana de forma indefinida se incluye entre la terapia del paciente trasplantado.

Este mismo efecto inmunomodulador se ha demostrado más recientemente con las **estatinas**, si bien su aplicación clínica aún es más limitada por la escasez de estudios que muestren cuándo y en qué pacientes deben ser administradas<sup>(25)</sup>.

### **PROFILAXIS DE INFECCIONES**

La incidencia de infecciones en el TP es muy elevada, favorecidas por múltiples factores bien del receptor (como edad avanzada, FEV<sub>1</sub> < 35%, colonización previa, ausencia de inmunidad frente a virus, infección latente) bien del donante (como la colonización del injerto) o bien por características del trasplante, (desnervación del injerto y, por tanto, menor reflejo de tos, isquemia en sutura, elevada inmunosupresión indefinida, tiempo prolongado de ventilación invasiva).

Por ello, la terapia postrasplante incluye los fármacos necesarios para evitar o postponer el desarrollo de las infecciones más frecuentes tanto bacterianas, como víricas y fúngica.

### **Profilaxis antibiótica precirugía**

Se inicia una pauta de antibióticos según los gérmenes aislados pretrasplante y en el broncoaspirado del donante y del receptor obtenidas durante la cirugía<sup>(26)</sup>. En caso de no existir aislamientos, se inicia en el preoperatorio antibióticos de amplio espectro como amoxicilina clavulánico o piperacilina-tazobactam o un carbapenem o quinolona<sup>(27,28)</sup> que se mantienen durante 10-14 días. La presencia de *Pseudomonas* es aconsejable tratarla con dos fármacos de diferente grupo y es posible añadir un tercer fármaco por vía inhalatoria cuando el paciente presente una colonización crónica pretrasplante o exista resistencia a varios fármacos, pudiendo optar por colimicina o tobramicina<sup>(29)</sup>. Ante la presencia de cocos positivos tanto en donante como en receptor, deben utilizarse fármacos con cobertura para el *Staphylococcus aureus* metilicilina resistente ya sea linezolid o vancomicina.

TABLA 5. Profilaxis del CMV. Ajuste de dosis según función renal

Profilaxis del CMV. Dosis de ganciclovir i.v. y de valganciclovir v.o.

| Filtrado glomerular (ml/min) | Dosis de ganciclovir i.v.                            | Dosis de valganciclovir v.o. |
|------------------------------|--|------------------------------|
| > 70                         | 5 mg/kg/día  | 900 mg/día                   |
| 60-69                        | 2,5 mg/kg/día  | 900 mg/día                   |
| 50-59                        | 2,5 mg/kg/día  | 450 mg/día                   |
| 40-49                        | 1,25 mg/kg/día                                       | 450 mg/día                   |
| 25-39                        | 1, 25 mg/kg/día                                      | 450 mg/48 horas              |
| 10-24                        | 0,625 mg/kg/día                                      | 450 mg/2 veces a la semana   |
| < 10                         | 0,625 mg/kg/3 días<br>por semana o tras hemodiálisis |                              |

En la elección de los antibióticos no sólo hay que tener en cuenta la sensibilidad de los gérmenes sino las interacciones y potenciación de efectos secundarios, especialmente con calcineurínicos, por lo que se tiende a evitar el uso de antibióticos nefrotóxicos como vancomicina o aminoglucósidos o bien el imipenem debido a su mayor neurotoxicidad frente al meropenem.

El empleo de mupirocina tópica desde el momento de la cirugía ha demostrado disminuir las infecciones por *Staphylococcus aureus*<sup>(50)</sup>.

### Profilaxis postrasplante

#### Profilaxis bacterianas

La profilaxis iniciada en el preoperatorio se mantendrá durante 14 días. En caso de persistir postrasplante la colonización por *Pseudomonas* se mantendrá la profilaxis con tobramicina o colimicina nebulizada mientras se demuestre colonización.

#### Profilaxis vírica

##### Citomegalovirus (CMV)

Debido a la alta incidencia de infección por CMV y su asociación con rechazo, está indicada la profilaxis universal de todos los pacientes con TP excepto cuando coinciden receptores y donante serológicamente negativos (R-/D-)<sup>(51,52)</sup>. El empleo hace años de profilaxis demostró una reducción del 50% en

la incidencia de infecciones por CMV<sup>(52)</sup>. Tras disponer de valganciclovir oral (con buena absorción oral frente al ganciclovir), fue posible diseñar estrategias prolongadas de profilaxis. Los estudios comparando el beneficio de pautas cortas de profilaxis (3 meses) frente a pautas más largas de 6 o 12 meses<sup>(53-55)</sup> han mostrado menor incidencia, no solo de infección por CMV con las pautas largas, sino también menor incidencia de rechazo crónico.

Sin embargo, el empleo de valganciclovir oral, principal fármaco actualmente utilizado en esta profilaxis, se asocia a numerosos efectos secundarios como insuficiencia renal y mielotoxicidad. En general se tiende a mantener ente 3 y 6 meses, ajustando la dosis según la función renal en cada momento (en la Tabla 5 se presentan las dosis a administrar de ganciclovir i.v. y valganciclovir oral ajustadas a la insuficiencia renal medida por filtrado glomerular).

Una vez suspendida la profilaxis, se debe mantener una estrecha vigilancia de la replicación vírica del CMV, profilaxis conocida como tratamiento anticipado<sup>(52)</sup> mediante la monitorización, al menos mensual o bimensual, de antigenemia para CMV en sangre y la carga vírica mediante PCR.

#### Hepatitis B

Aquellos pacientes que no presenten adecuada inmunización frente a la hepatitis B

TABLA 6. Profilaxis de infecciones fúngicas

| Fármaco                            | Dosis   | Periodicidad  | Administración   |
|------------------------------------|---|---|--|
| Anfotericina liposomal (Ambisome®) | 25 mg   | Cada 48 horas hasta el 2º mes<br>Semanal del 2º-6º mes<br>Quincenal > 6º mes      | Nebulizado (un vial de 50 mg en 12 cc de agua destilada, nebulizar la mitad) |
| Anfotericina lipídica (Abelcet®)   | 25 mg   | Diario durante 1 semana, luego cada 48 durante 14 días y, posteriormente, semanal | No necesita diluir. Se administra 5 ml (25 mg)                               |
| Voriconazol (Vfend®)               | 200 mg. Con dosis de carga de 400 mg/12 h el 1º día | Cada 12 horas   | Oral o i.v.  |

(cuantificación de anticuerpos antiHBs < 100 UI/ml) en aquellos que sean portadores de antiHBc positivo o en el caso de que el donante sea antiHBc positivo, se debe añadir a la terapia del paciente trasplantado la prevención de la hepatitis B. No existen adecuados estudios que demuestren la pauta más aconsejable pero las últimas recomendaciones<sup>(36,37)</sup> aconsejan el empleo de por vida de lamivudina a dosis de 100 mg diario, frente al uso de inmunoglobulina específica frente al virus B que ha sido empleado en otras pautas anteriores<sup>(38)</sup>. Aún es más discutible y no hay experiencias publicadas sobre el riesgo de hepatitis B tras la inmunosupresión del TP en pacientes con HBs Ag +, teóricamente podría realizarse profilaxis con tenofovir o entecavir antes de la cirugía del trasplante con vistas a reducir la carga vírica circulante<sup>(36-42)</sup>, tal y como se hace en otros trasplantes de órganos sólidos, pero no disponemos de experiencias sobre sus resultados tras la inmunosupresión que se ha de mantener en el TP.

### Profilaxis fúngica

Dada la alta incidencia de infecciones fúngicas y, especialmente, infecciones de la vía aérea (traqueobronquitis) en postrasplante

inmediato, lo que supone una elevada mortalidad y riesgo de dehiscencias de sutura<sup>(43)</sup>, el paciente con TP debe recibir profilaxis antifúngica. No hay evidencias sobre cuál es la pauta más aconsejable aunque, en la mayoría de los grupos, se opta por una profilaxis nebulizada con anfotericina liposomal (Ambisome®) o anfotericina lipídica (Abelcet®) iniciadas desde el 1º día postTx y mantenidas a largo plazo (en algunos programas de trasplante se opta por su suspensión a los 6 meses y en otros se mantiene de por vida). Otra opción de profilaxis es el empleo de azoles orales, especialmente voriconazol<sup>(44)</sup>, asociado a mayor índice de complicaciones por sus efectos secundarios (hepatotoxicidad y neurotoxicidad) además de incrementar los niveles en sangre de calcineurínicos, de manera que su empleo obliga a una reducción de al menos un tercio la dosis de ciclosporina o tacrolimus que estuviera tomando. Pautas de profilaxis en tabla 6.

### Profilaxis del *Pneumocystis jirovecii*

Se realizará profilaxis desde el postrasplante inmediato, al menos desde la tercera semana con cotrimoxazol-trimetropin que se mantiene de por vida<sup>(45)</sup>.



TABLA 7. Esquema básico de la terapia postrasplante pulmonar en paciente estable

|                                  | 1 h antes de<br>desayuno 8:00 am  | Desayuno | Comida | 1 h antes de<br>cena 8:00 pm | Cena |
|----------------------------------|---|----------|--------|------------------------------|------|
| <b>Inmunosupresores</b>          |   |          |        |                              |      |
| Ciclosporina o tacrolimus        | x   |          |        | x                            |      |
| Azhiatropina o micofenolato      |   | x        |        |                              |      |
| Esteroides                       |   | x        |        |                              | x    |
| <b>Inmunomoduladores</b>         |   |          |        |                              |      |
| Azitromicina                     | 250 mg 3 días a la semana a cualquier hora                                |          |        |                              |      |
| <b>Profilaxis de infecciones</b> |   |          |        |                              |      |
| Frente a bacterias               | Según colonización  |          |        |                              |      |
| Frente a virus valganciclovir    | 900 mg  |          |        |                              |      |
| Frente a hongos                  | Anfotericina lipídica o liposomal nebulizada durante 6 meses o indefinida |          |        |                              |      |
| Frente a <i>P. jirovecii</i>     | Cotrimoxazol-trimetropin 800 mg 3 días por semana cualquier hora          |          |        |                              |      |
| <b>Otros fármacos</b>            |   |          |        |                              |      |
| Magnesio                         |   | x        |        |                              | x    |
| Omeprazol                        |   | x        |        |                              |      |

## OTRAS TERAPIAS

Dada la alta incidencia de efectos secundarios producidos tanto por los inmunosupresores como por las profilaxis antiinfecciosas los pacientes con TP deben añadir en su terapia habitual los siguientes fármacos.

### Prevención de complicaciones gastrointestinales

Para evitar el reflujo gastroesofágico provocado por los inmunosupresores se añade a su tratamiento diario inhibidores de la bomba de protones (esto no solo es un tratamiento sintomático sino que trata de evitar microaspiraciones que favorezcan a largo plazo el rechazo crónico).

Además, con frecuencia los inmunosupresores provocan problemas graves de gastroparesia como íleo adinámico o pseudo-obstrucción intestinal, por lo que en algunos casos requieren tratamiento con procinéticos y laxantes.

Todo esto es especialmente relevante en pacientes con fibrosis quística que deberán prevenir el íleo meconial con laxantes y enzimas pancreáticos, llegando en ocasiones a requerir la administración oral de mucolíticos a altas dosis para evitar la impactación de heces (Fluimil antidoto® al 20 % por vía oral disuelto en vaso de agua).

### Prevención de complicaciones neurológicas

Dado que algunos factores metabólicos como la hipomagnesemia, se asocian a mayor incidencia de crisis convulsivas con calcineúricos, es habitual que estos pacientes reciban los primeros meses postrasplante suplementos de magnesio hasta la estabilización y descenso de niveles de estos fármacos.

### Profilaxis de osteoporosis

Debido al uso continuo de corticoides, es importante realizar una adecuada profilaxis de

osteoporosis con suplementos de calcio y vitamina D diaria, además de difosfonatos orales, ya sea en pautas semanales o mensuales. Otra opción es el empleo de dosis anuales de ácido zoledrónico i.v. (5 mg) iniciado en el postrasplante inmediato<sup>(46,47)</sup>.

### Otros

En caso de aparición de HTA, dislipemia o diabetes, deben añadirse los fármacos necesarios para su control. Entre los antihipertensivos es preferible, para prevenir la insuficiencia renal, utilizar antagonistas de la angiotensina o bien antagonistas del calcio (diltiacem, reduciendo siempre las dosis de calcineurínicos puesto que incrementan sus niveles). En caso de diabetes se optará por el paso a insulina de forma precoz antes de tener que utilizar dosis muy altas de antidiabéticos orales para evitar favorecer la insuficiencia renal asociada en casi todos los pacientes con los fármacos inmunosupresores.

Como resumen de toda la terapia postrasplante, en la tabla 7 se muestra un esquema del tratamiento básico que suelen mantener de una forma continuada los pacientes con TP, en el que hacemos especial mención a insistir en los horarios de ciertas medicaciones que ayudan a mantener un equilibrio estable de sus niveles en sangre al facilitar su absorción.

### BIBLIOGRAFÍA

- Chinen J, Buckley RH. Transplantation immunology: solid organ and bone marrow. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 12: S324-35.
- Snyder LD, Palmer SM. Immune mechanisms of lung allograft rejection. *Semin Respir Crit Care Med.* 2006; 27 (5): 534-43.
- Palmer SM, Miralles AP, Lawrence CM et al. Rabbit antithymocyte globulin decreases acute rejection after lung transplantation: results of a randomized, prospective study. *Chest.* 1999; 116 (1): 127-33.
- Hartwig MG, Snyder LD, Appel JZ III et al. Rabbit anti-thymocyte globulin induction therapy does not prolong survival after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2008; 27 (5): 547-53.
- Burton CM, Andersen CB, Jensen AS et al. The incidence of acute cellular rejection after lung transplantation: a comparative study of anti-thymocyte globulin and daclizumab. *J Heart Lung Transplant.* 2006; 25 (6): 638-47.
- Brock MV, Borja MC, Ferber L et al. Induction therapy in lung transplantation: a prospective, controlled clinical trial comparing OKT3, anti-thymocyte globulin, and daclizumab. *J Heart Lung Transplantation.* 2001; 12: 1282-90.
- Hachem RR, Yusen RD, Chakinala MM et al. The impact of induction on survival after lung transplantation: an analysis of the International Society for Heart and Lung Transplantation Registry. *Clin Transplant.* 2008; 22 (5): 603-8.
- Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: 29th adult lung and heart-lung transplant report-2012. *J Heart Lung Transplantation.* 2012; 31: 1073-86.
- Burton CM, Iversen M, Scheike T et al. Minimal acute cellular rejection remains prevalent up to 2 years after lung transplantation: a retrospective analysis of 2697 transbronchial biopsies. *Transplantation.* 2008; 85 (4): 547-53.
- Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: 29th adult lung and heart-lung transplant report-2012. *J Heart Lung Transplantation.* 2012; 31: 1073-86.
- Flores T, Bhorade SM, Ahya VN. Conventional and novel approaches to immunosuppression. *Clin Chest Med.* 2011; 32 (2): 265-77.
- Flechner SM, Kobashigawa J, Klintmalm G. Calcineurin inhibitor-sparing regimens in solid organ transplantation: focus on improving renal function and nephrotoxicity. *Clin Transplant.* 2008; 22 (1): 1-15.
- Ide K, Tanaka Y, Onoe T, Banshodani M et al. Evidence for the immunosuppressive potential of calcineurin inhibitor-sparing regimens in liver transplant recipients with impaired renal function. *J Transplant.* 2011; 2011: 483727.
- Celik S, Doesch AO, Konstandin MH, Kristen AV, Ammon K, Sack FU et al. Increased incidence of acute graft rejection on calcineurin inhibitor-free immunosuppression after heart transplantation. *Transplant Proc.* 2011; 43 (5): 1862-7.
- Borro JM, Bravo C, Sole A, Usetti P, Zurbano F, Lama R et al. Conversion from cyclosporine to tacrolimus stabilizes the course of lung function in lung transplant recipients with bronchiolitis

- obliterans síndrome. *Transplant Proc.* 2007; 39 (7): 2416-9.
16. Hachem RR, Yusen RD, Chakinala MM et al. A randomized controlled trial of tacrolimus versus cyclosporine after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2007; 26 (10): 1012-8.
  17. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: 29th adult lung and heart-lung transplant report-2012. *J Heart Lung Transplantation.* 2012; 31: 1073-86.
  18. Román A, Ussetti P, Zurbano F et al. A retrospective 12-month study of conversion to everolimus in lung transplant recipients. *Transplant Proc.* 2011; 43: 2693-8.
  19. de Pablo A, Santos F, Solé A et al. Recommendations on the use of everolimus in lung transplantation. *Transplantation Reviews.* Admitted. (pendiente de su publicación).
  20. Groetzner J, Kur F, Spelsberg F et al. Airway anastomosis complications in de novo lung transplantation with sirolimus-based immunosuppression. *J Heart Lung Transplant.* 2004; 23: 632-8.
  21. Gullestad L, Iversen M. Everolimus with reduced calcineurine inhibitor in thoracic transplant recipients with renal dysfunction: a multicenter, randomized trial. *Transplantation.* 2010; 89: 864-72.
  22. Thacker J, Toyoda Y. Lung and heart-lung transplantation at University of Pittsburgh: 1982-2009. *Clinic Transplant.* 2009; 179-95.
  23. Gerhardt SG, McDyer JF, Giris RE, Conte JV, Yang SC, Orens JB. Maintenance azithromycin therapy for bronchiolitis obliterans syndrome results of a pilot study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 168: 121-5.
  24. Vos R, Vanaudenaerde BM, Verleden SE, De Vleeschauwer SI, Willems-Widyastuti A, Van Raemdonck DE et al. A randomised controlled trial of azithromycin to prevent chronic rejection after lung transplantation. *Eur Respir J.* 2011; 37: 164-72.
  25. Ropponen JO, Syrjälä SO, Hollmén M et al. Effect of simvastatin on development of obliterative airway disease: an experimental study. *J Heart Lung Transplant.* 2012; 31 (2): 194-203.
  26. Luong ML, Morrissey O, Husain S. Assessment of infection risks prior to lung transplantation. *Curr Opin Infect Dis.* 2010; 23 (6): 578-83.
  27. Aguilar-Guisado M, Givald J, Ussetti P, et al. Pneumonia after lung transplantation in the resitra Cohort: a multicenter prospective study *American Journal of Transplantation.* 2007; 7: 1989-996.
  28. Fishman J. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med.* 2007; 357: 2601-14.
  29. Avery RK. Prophylactic strategies before solid-organ transplantation. *Curr Opin Infect Dis.* 2004; 17 (4): 353-6.
  30. Bode LG, Kluytmans JA, Wertheim HF et al. Preventing surgical-site infections in nasal carriers of *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med.* 2010; 362: 9-17.
  31. Kotton C, Kumar D, Caliendo AM et al. On behalf of the Transplantation Society International CMV Consensus Group International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid Organ Transplantation. *Transplantation.* 2010; 89 (7): 779-95.
  32. de la Torre-Cisnero J, Fariñas MC, Castónc JJ et al. GESITRA-SEIMC/REIPI recommendations for the management of cytomegalovirus infection in solid-organ transplant patients *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011; 29 (10): 735-58.
  33. Monforte V, López C, Santos F et al. A Multicenter Study of Valganciclovir Prophylaxis up to Day 120 in CMV-Seropositive Lung Transplant Recipients *American Journal of Transplantation.* 2009; 9: 1134-41.
  34. Valentine V, Weill D, Gupta MR et al. Ganciclovir for cytomegalovirus: a call for indefinite prophylaxis in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2008; 27: 875-81.
  35. Palmer SM, Limaye AP, Banks M et al. Extended Valganciclovir Prophylaxis to Prevent Cytomegalovirus After Lung Transplantation *Ann Intern Med.* 2010; 152: 761-9.
  36. Shitrit AB, Kramer MR, Bakal I, Morali G, Ben Ari Z, Shitrit D. Lamivudine prophylaxis for hepatitis B virus infection after lung transplantation. *Ann Thorac Surg.* 2006; 81: 1851-2.
  37. Grossi P, Dalla Gasperina D, Furione M, Viganò M, Minoli L. Lamivudine treatment for HBV infection following thoracic organ transplantation. *Transplant Proc.* 2001; 33: 1576-8.
  38. Viral hepatitis guidelines in hemodialysis and transplantation. *Am J Transplant.* 2004 ;4 Supl 10: 72-82.
  39. Vallet-Pichard A, Fontaine H, Mallet V et al. Viral hepatitis in solid organ transplantation other than liver. *J Hepatol.* 2011; 55 (2): 474-82.
  40. Barclay S, Pol S, Mutimer D et al. The management of chronic hepatitis B in the immuno-

- compromised patient: recommendations from a single topic meeting. *J Clin Virol.* 2008; 41 (4): 243-54.
41. European Association for the study of the liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2012; 57 (1): 167-85.
  42. Sánchez MJ, Buti M, Homs M et al. Successful use of entecavir for a severe case of reactivation of hepatitis B virus following polychemotherapy containing rituximab. *J Hepatol.* 2009; 51 (6): 1091-6.
  43. Murthy SC, Blackstone EH, Gildea TR et al Members of Cleveland Clinic's pulmonary transplant team. Impact of anastomotic airway complications after lung transplantation. *Ann Thorac Surg.* 2007; 84 (2): 401-9.
  44. Neoh CF, Snell GI, Kotsimbos T et al. Antifungal prophylaxis in lung transplantation—a world-wide survey. *Am J Transplant.* 2011; 11 (2): 361-6.
  45. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med.* 2007; 357 (25): 2601-14.
  46. Cohen A et al. Osteoporosis postrasplante. Metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism, Sixth Edition. Medical Trends; 2007. p. 369-77.
  47. Ebeling PR. Approach to the patient with transplantation-related bone loss. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94 (5): 1483-90.



# EVOLUCIÓN FUNCIONAL POSTRASPLANTE

Virginia Luz Pérez González, Carlos José Álvarez Martínez, Alicia de Pablo Gafas

## INTRODUCCIÓN

El trasplante pulmonar es una opción terapéutica a considerar en los pacientes con enfermedad pulmonar avanzada. Antes del trasplante los pacientes presentan severas alteraciones fisiopatológicas en el pulmón, variables en función de la enfermedad de base, que se objetivan en el estudio preoperatorio y forman parte en la propia valoración de la indicación del trasplante.

La intervención en sí misma e implantación del injerto da lugar a importantes cambios fisiopatológicos postquirúrgicos en el parénquima pulmonar, la caja torácica, las vías aéreas y la circulación pulmonar que podríamos denominar como “normales”, pues son inherentes a la técnica. Además, en el periodo de tiempo inmediatamente posterior a la cirugía, el paciente está sometido a los riesgos derivados de la isquemia-reperusión del órgano, complicaciones quirúrgicas en las anastomosis bronquiales y vasculares y los riesgos de rechazo e infecciones.

Superado el postoperatorio inmediato y sus riesgos, podemos observar numerosos cambios a nivel funcional que se desarrollarán durante meses o incluso años, algunos de ellos comunes en todos los pacientes trasplantados, otros dependientes del tipo de cirugía realizada (trasplante unipulmonar o bipulmonar) y otros de la enfermedad que motivo el trasplante. Al mismo tiempo, la aparición de rechazos agudos, infecciones y el desarrollo de disfunción crónica del injerto en forma de bronquiolitis obliterante o del nuevo RAS (síndrome restrictivo), obligan a mantener una estrecha monitorización de la función pulmonar, que nos permita detectar precozmente las compli-

caciones del injerto, independientemente del tiempo de trasplante.

## CAMBIOS FISIOLÓGICOS GENERALES

El trasplante pulmonar afecta y produce cambios en múltiples componentes de la fisiología respiratoria (Tabla 1), como la denervación que sufre el pulmón trasplantado, la anulación del reflejo tusígeno y la reducción de la motilidad esofágica.

### Reactividad bronquial

Una moderada hiperreactividad ante determinados estímulos broncoconstrictores es frecuente en los pacientes con trasplante pulmonar y cardiopulmonar pero, en general, no supone un problema clínico relevante; no

TABLA 1. Cambios en la fisiología respiratoria tras el trasplante

#### Cambios fisiopatológicos postrasplante

- Moderada hiperreactividad bronquial
- Alteración del reflejo tusígeno
- Disminución del aclaramiento mucociliar
- Alteración leve del control de la respiración
- Alteraciones esofagogástricas: disfagia, reflujo gastroesofágico y gastroparesia
- Microaspiraciones en vía aérea de contenido digestivo
- Disfunción de la musculatura esquelética
- Disfunción de la musculatura respiratoria y del diafragma
- Trastornos respiratorios durante el sueño: síndrome de apneas-hipopneas, apneas centrales

obstante, esta alteración puede estar asociada con un incremento en el riesgo de desarrollar bronquiolitis obliterante (BOS)<sup>(1)</sup> y ha sido utilizada también para el diagnóstico precoz de la BOS. La hiperreactividad bronquial postrasplante podría traducir un proceso inflamatorio, inmunológico o no inmunológico, a nivel de la pequeña vía aérea, aunque la hipótesis más aceptada sobre su origen es la hipersensibilidad de los receptores muscarínicos secundaria a la pérdida de tono vagal bronquial como consecuencia de la denervación pulmonar.

### **Reflejo tusígeno y aclaramiento mucociliar**

Ambos mecanismos, importantes en la defensa del pulmón, se hallan alterados tras el trasplante, contribuyendo a una mayor susceptibilidad a las infecciones y a un mayor efecto de las aspiraciones digestivas.

La rama aferente del reflejo tusígeno se ve interrumpida durante la cirugía del trasplante, por lo que la tos podría ser desencadenada por estímulos provenientes del pulmón nativo (en el caso de trasplantes unipulmonares) o desde lugares del tracto respiratorio por encima de la anastomosis.

La disminución del aclaramiento mucociliar reduce el lavado de las broncoaspiraciones y prolonga su contacto con la vía aérea y el pulmón; este fenómeno se pone de manifiesto con la presencia de sales biliares en el lavado broncoalveolar de pacientes postrasplantados, postulándose este hecho como un posible factor de riesgo para el desarrollo de BOS<sup>(2)</sup>. La causa de dicha alteración no está muy clara, considerándose que, tanto el daño a nivel epitelial, como la disfunción ciliar, contribuirían a este peor aclaramiento<sup>(3)</sup> pero, además, la secreción del moco está influenciada por el control neurológico, por lo que son posibles cambios en sus características reológicas y en la cantidad del mismo tras el trasplante dificultando el aclaramiento.

### **Control de la respiración**

Se halla muy levemente alterado y, en general, no da lugar a alteraciones clínicamente

significativas. La respuesta ventilatoria a la hipercapnia es variable. En los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva puede persistir hipercapnia y una respuesta alterada a la misma en la primera semana tras el trasplante, resolviéndose en general pasadas tres semanas del mismo.

Por otro lado, los pacientes con enfermedades respiratorias avanzadas muestran patrones ventilatorios adaptados y diferentes según el tipo de enfermedad (en cuanto a frecuencia y volumen corriente). Tras el trasplante dichos patrones, tanto en reposo como en ejercicio, son similares a los que presentan los sujetos sanos.

### **Disfagia, reflujo gastroesofágico y gastroparesia**

Tras el trasplante se producen muchas alteraciones orofaríngeas y gastroesofágicas. En su patogénesis interviene el daño que la cirugía ocasiona al nervio vago, recurrente laríngeo y superior laríngeo, dando lugar a dichas alteraciones o agravando patología ya existente. Entre ellas destacamos: los síntomas de reflujo gastroesofágico, alteraciones a nivel de la motilidad del esófago y retraso en el vaciamiento gástrico. Todos estos fenómenos favorecen la aspiración a la vía aérea de contenido gástrico y de sales biliares, pudiendo contribuir al desarrollo de BOS<sup>(4-11)</sup>.

### **Disfunción de la musculatura esquelética y respiratoria**

Pueden influir múltiples factores como el desacondicionamiento muscular previo al trasplante, la neuromiopatía de paciente crítico en el postoperatorio, la miopatía inducida por esteroides y el daño potencial al nervio frénico secundario a la Cirugía. La frecuencia de parálisis frénica tras la intervención es muy variable entre series, de un 3-30% de los casos<sup>(12-17)</sup>.

Además, la alteración del metabolismo oxidativo de la musculatura esquelética y el tratamiento con calcineurínicos, según estudios experimentales, pueden contribuir a la debilidad muscular tras el trasplante<sup>(18,19)</sup>.

**TABLA 2. Monitorización funcional de pacientes trasplantados de pulmón. Protocolo básico de la Unidad de Trasplante Pulmonar del Hospital Universitario 12 de Octubre**

| Prueba/Parámetros   | Frecuencia  |
|---|---|
| Espirometría domiciliaria                                 | Dos veces al día  |
| Espirometría/FVC, FEV <sub>1</sub> , FEF <sub>25-75</sub> | Previo alta, mensual hasta 6° mes<br>Trimestral hasta 24<br>Semestral<br>Siempre que hay síntomas |
| Pletismografía/TLC, VR                                    | Trimestrales hasta 12° mes<br>Anuales   |
| Difusión/DL <sub>CO</sub> , KCO                           | Trimestrales hasta 12° mes<br>Anuales   |
| Test de marcha de 6 minutos                               | 3°, 6° y 12° mes<br>Anuales   |

Un caso particular son los pacientes con EPOC en los que la función diafragmática mejora tras el trasplante pulmonar, pues la reducción del volumen pulmonar permite la recuperación de la morfología diafragmática y esto se traduce en un incremento en su fuerza de contracción<sup>(20)</sup>.

### Trastornos respiratorios durante el sueño

Los datos sobre las alteraciones del sueño tras el trasplante pulmonar aportados son contradictorios. Posibles factores favorecedores serían la disfunción de la musculatura faríngea, el aumento del depósito de grasa facio-troncular inducido por el tratamiento esteroideo, el incremento en el índice de masa corporal, la existencia previa de trastornos respiratorios durante el sueño, alteraciones de la función pulmonar<sup>(21,22)</sup> y otros como la denervación pulmonar, que afecta al control de la respiración, la alteración de la sensibilidad de los quimiorreceptores cerebrales y los cambios en el estímulo respiratorio inducidos por fármacos que favorecerían las apneas centrales<sup>(23)</sup>.

### PRUEBAS DE FUNCIÓN RESPIRATORIA

Tras el trasplante pulmonar, las pruebas de función respiratoria reflejan la enfermedad

respiratoria previa, el procedimiento quirúrgico llevado a cabo y el desarrollo de complicaciones como son las infecciones y el rechazo, siendo por ello la piedra angular para la monitorización de los pacientes trasplantados del pulmón (Tabla 2). Tienen, además, la ventaja de que no son invasivas, son reproducibles y pueden realizarse a diario en el domicilio del paciente.

### Espirometría

A lo largo de los primeros meses postrasplante, la capacidad vital forzada (FVC) y el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) van incrementándose, alcanzando valores estables en torno al año del trasplante<sup>(24,25)</sup>. El mayor incremento se produce en los tres primeros meses, y continúa de forma más lenta hasta los 12 meses en el caso de los trasplantes unilaterales y hasta los 24 meses en el de los bilaterales, alcanzando valores próximos a los teóricos estimados para el receptor, en función de su edad, talla, peso y sexo.

El FEV<sub>1</sub> es una medida muy sensible de la función del injerto y es considerado por ello el parámetro espirométrico más útil para la monitorización, diagnóstico de posibles complicaciones y la estadificación de la BOS. No



TABLA 3. Estadios de clasificación de la BOS

| Estadios | Criterios funcionales  |
|----------|--|
| BOS 0    | FEV <sub>1</sub> > 90 % del basal *Y FEF <sub>25-75</sub> > 75 % *del basal  |
| BOS 0-p  | FEV <sub>1</sub> 81-90 % del basal Y/O FEF <sub>25-75</sub> ≤ 75 % del basal |
| BOS 1    | FEV <sub>1</sub> 66-80 % del basal   |
| BOS 2    | FEV <sub>1</sub> 51-65 % del basal   |
| BOS 3    | FEV <sub>1</sub> ≤ 50 % del basal  |

\*Se considera como FEV<sub>1</sub> basal la media de 2 FEV<sub>1</sub> obtenidas con una diferencia de 3 a 6 semanas. El FEF<sub>25-75</sub> es el flujo espiratorio forzado al 25-75 % de la capacidad vital forzada.

Adaptado desde Estenne M, Maurer JR, Bohler A, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: Na update of the diagnostic criteria. *J Heart Lung Transplant.* 2002; 21: 297.

obstante, la BOS afecta inicialmente a la vía aérea distal por lo que se alteran antes parámetros de la función de pequeña vía aérea, como el flujo espiratorio forzado al 25-75 % de la capacidad vital forzada (FEF<sub>25-75</sub>)<sup>(26)</sup> y la heterogeneidad de la distribución en la ventilación (medida mediante técnica de lavado de nitrógeno o de helio, por ejemplo) que han sido propuestos para el diagnóstico precoz de BOS<sup>(27)</sup>. Por ello, en la clasificación actual se ha incluido el estadio BOS<sub>0-p</sub><sup>(28)</sup>, que correspondería a un estadio funcional de alerta o sospecha.

Los valores de FVC y las curvas de flujo-volumen (de bajo coste, reproducibles y posibles de realizar en domicilio) también son parámetros funcionales útiles para el diagnóstico de disfunción del injerto.

FVC, FEV<sub>1</sub>, FEF<sub>25-75</sub>, son parámetros de monitorización funcional muy eficaces en el trasplante cardiopulmonar y pulmonar bilateral; en el trasplante unilateral, sin embargo, patología del pulmón nativo como la progresión de la enfermedad de base o la aparición de complicaciones (infecciones, neumotórax, etc.) pueden originar alteraciones de la función pulmonar que se confundan con el desarrollo de BOS.

Las curvas flujo/volumen pueden adoptar una morfología que sugiere obstrucción de vía aérea extratorácica. Aproximadamente, en el 50 % de los receptores de un trasplante pulmonar bilateral la relación entre el flujo espirado y el inspirado a FVC 50 % (Ve50/Vi50) es mayor

de 1 y la relación Ve50/FVC es mayor de 1,5. Este patrón se ha asociado con la implantación de pulmones desproporcionadamente grandes respecto al volumen torácico del receptor<sup>(29)</sup>.

Descensos en la relación FEV<sub>1</sub>/FVC tras el trasplante podrían ser una manifestación de un rechazo agudo, infección o estenosis de la vía aérea<sup>(30)</sup>. Cuando se han descartado todas estas posibles causas, la caída en el FEV<sub>1</sub> o FEF<sub>25-75</sub> sugiere el desarrollo de disfunción crónica del injerto o BOS. La BOS se define como una obstrucción mantenida del flujo aéreo, y tiene diferentes grados en función de la gravedad de la obstrucción. Con objeto de evaluar adecuadamente las variaciones del FEV<sub>1</sub> y poder determinar así la severidad, es preciso calcular el FEV<sub>1</sub> postoperatorio basal, que se define como la media de los dos valores más altos, no necesariamente consecutivos, obtenidos al menos con tres semanas de diferencia, sin la administración previa de ningún fármaco broncodilatador (Tabla 3).

Si bien la BOS se había considerado hasta ahora sinónimo de disfunción crónica del injerto, recientemente se ha descrito un nuevo fenotipo de disfunción crónica del injerto en el que los cambios funcionales son restrictivos, las manifestaciones radiológicas son compatibles con neumonía intersticial crónica de predominio en lóbulos superiores, y la histología demuestra fibrosis pleural y fibrosis parenquimatosa subpleural. Las pruebas fun-

cionales más útiles en este nuevo síndrome restrictivo (RAS) son las que evalúan volúmenes pulmonares.

### **Volúmenes pulmonares**

Inicialmente, tras el trasplante pulmonar, suele encontrarse un patrón restrictivo, con capacidad pulmonar total (TLC) baja, asociado a la debilidad muscular y alteración del nervio frénico, comentadas anteriormente, y a derrame pleural, frecuente en este periodo.

Las características de la caja torácica del receptor parecen el principal determinante de la TLC y la VC en los trasplantes pulmonares, tanto uni como bipulmonares y cardiopulmonares, independientemente del tamaño de los pulmones trasplantados<sup>(51)</sup>. No obstante la TLC, en los casos en que los pulmones del donante han sido reducidos de volumen, y la FVC en los trasplantes lobares de donante vivo, se pueden estimar mejor en base a los volúmenes del pulmón del donante ajustado por el número de segmentos implantados<sup>(51-53)</sup>.

En resumen, tras el trasplante puede desarrollarse obstrucción al flujo aéreo por infecciones, rechazos agudos y crónicos, estenosis de la anastomosis, dehiscencia, malacia, recurrencia de la enfermedad previa o progresión de la obstrucción del pulmón nativo por hiperinsuflación o por progresión de la enfermedad, puede desarrollarse alteración ventilatoria restrictiva por dolor crónico postoperatorio, aumento del índice de masa corporal, debilidad muscular, fracturas costales, derrame pleural, recurrencia de la enfermedad de base o aparición de RAS<sup>(54)</sup> como forma de disfunción crónica del injerto.

### **Transferencia de gases**

Los cambios en la difusión del monóxido de carbono ( $DL_{CO}$ ) y el intercambio de gases tras el trasplante pulmonar se ven influidos por la enfermedad que motivó el trasplante y por su tipo, uni o bilateral<sup>(55)</sup>. En el trasplante bilateral la  $DL_{CO}$  y la oxemia mejoran desde el principio y se normalizan a partir del tercer mes del trasplante. En el trasplante unilateral

también hay mejoría importante pero pueden persistir alteraciones por la patología en el pulmón nativo. Así, la  $DL_{CO}$  mejora en torno al 50% en pacientes con enfermedad intersticial pulmonar que reciben un trasplante unipulmonar, comparado con un 150 y 300% en pacientes con enfisema que reciben un trasplante unipulmonar y bipulmonar, respectivamente<sup>(55)</sup>.

### **Tolerancia al esfuerzo**

Existe una rápida mejoría en la tolerancia al ejercicio dentro de los primeros tres meses postrasplante, medida mediante la prueba de los seis minutos, en torno a un 60-75% de mejoría<sup>(56)</sup>.

Esta mejoría en la tolerancia al esfuerzo se debe a múltiples cambios fisiológicos: el consumo pico de oxígeno ( $VO_2$ ) durante el esfuerzo se reduce (del 40 al 60 por ciento del predicho), reducción que no es atribuible a alteraciones cardíacas, pulmonares, anemia ni otra causa subyacente, el intercambio gaseoso se normaliza, mejora el umbral anaerobio, mejora la reserva cardíaca, que permite suficiente gasto cardíaco para mantener la carga de trabajo alcanzada; y se corrigen factores cardíacos o ventilatorios que podían ser limitantes previos al trasplante.

No obstante, la mejoría no suele ser completa por disfunción de la musculatura esquelética, atrofia muscular y efectos adversos del tratamiento inmunosupresor<sup>(12,37)</sup>.

### **Óxido nítrico exhalado (eNO)**

El óxido nítrico es sintetizado en las células del tracto respiratorio a partir de la L-arginina, y puede ser determinado en el aire exhalado. Los niveles de eNO medidos en la boca se correlacionan bien con los que se miden a nivel de las vías respiratorias inferiores y son reproducibles. Los niveles de eNO se elevan cuando hay procesos inflamatorios de la vía aérea como asma o infecciones bronquiales. En el trasplante pulmonar, tanto si es uni como bipulmonar, se ha observado que los pacientes con BOS presentan niveles de eNO elevados, y que dicha elevación precede en el tiempo al

desarrollo de obstrucción de la vía aérea<sup>(58)</sup>. El eNO aumenta en las fases iniciales de la BOS cuando predomina la inflamación sobre la fibrosis. En ausencia de actividad inflamatoria, los niveles de eNO se normalizan, por lo que no se observan diferencias en eNO entre pacientes con BOS estable y receptores libres de BOS<sup>(59)</sup>.

Aunque el eNO es una prueba muy sensible para el diagnóstico de BOS, su especificidad es baja (45%), sobre todo cuando se realiza una única determinación, ya que otros muchos factores como la infección, especialmente bacteriana, también lo elevan.

### **CAMBIOS ESPECÍFICOS EN FUNCIÓN DEL TIPO DE ENFERMEDAD QUE MOTIVA EL TRASPLANTE EPOC/enfisema**

En estos pacientes se realiza tanto trasplante unipulmonar como bipulmonar. En ambos casos se incrementa la FVC y el FEV<sub>1</sub>. Sin embargo, existen algunas diferencias en la función respiratoria entre uno y otro tipo de procedimiento<sup>(24,40,41)</sup>. En el bipulmonar la FVC es en torno a un 10% superior en el primer y quinto año postrasplante y el FEV<sub>1</sub> entre un 15 a un 20% en los mismos puntos de corte temporales comparado con el unipulmonar. Lo mismo ocurre con el test de la marcha en el que las diferencias pueden llegar hasta un 30%.

Hay pocas diferencias funcionales entre los trasplantes unipulmonares derechos e izquierdos aunque, como el pulmón derecho es más grande, tanto FEV<sub>1</sub> como FVC son ligeramente superiores<sup>(42)</sup>.

### **Fibrosis quística**

El trasplante pulmonar bilateral es el procedimiento de elección en las enfermedades supurativas pulmonares como la fibrosis quística, aunque ocasionalmente han sido realizados trasplantes cardiopulmonares o lobares de donante vivo. El FEV<sub>1</sub> generalmente, se incrementa hasta el 70-80% del predicho para el receptor y permanece estable, salvo aparición de complicaciones<sup>(43,44)</sup>.

### **Enfermedades intersticiales pulmonares**

Se realizan tanto trasplantes unipulmonares como bipulmonares. Hay una leve tendencia a un mayor FEV<sub>1</sub> en los receptores de trasplante bilateral, diferencia no significativa, como no lo son las diferencias en cuanto a la capacidad de esfuerzo<sup>(45)</sup>.

En los trasplantes unipulmonares izquierdos, la VC postrasplante tiene una estrecha correlación con el VC predicho del donante; en cambio, en los derechos la VC es la misma o menor del VC predicho del receptor<sup>(51)</sup>. Este comportamiento diferencial se debe a que el hemotórax izquierdo se adapta al pulmón injertado al descender el diafragma y desplazarse el mediastino hacia la derecha.

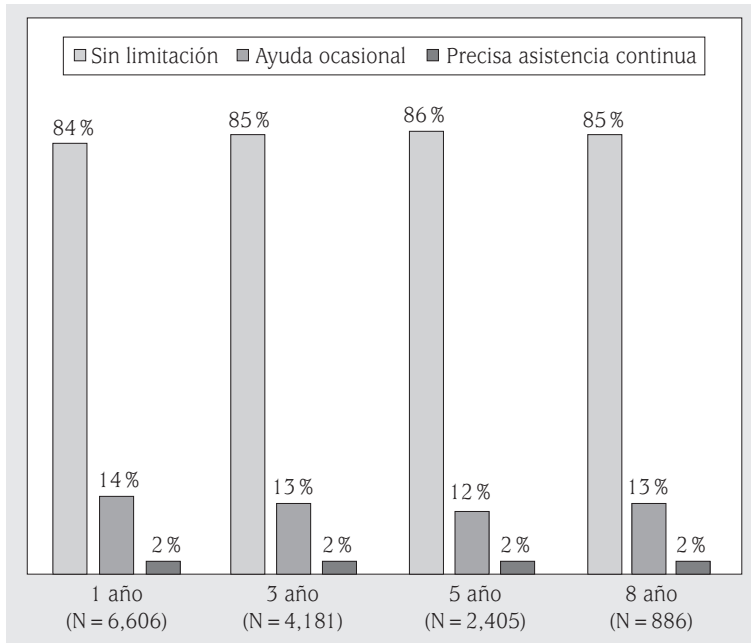
### **Hipertensión pulmonar arterial**

En estos pacientes, el procedimiento de elección es el trasplante pulmonar bilateral aunque, en ocasiones, si la función cardiaca derecha se halla muy comprometida, se debe realizar un trasplante cardiopulmonar. Los principales cambios fisiológicos que se objetivan postrasplante son hemodinámicos y, en ambos tipos de trasplante, el índice cardiaco, la presión media de la arteria pulmonar y las resistencias vasculares periféricas, descienden significativamente y tienden a retornar a la normalidad.

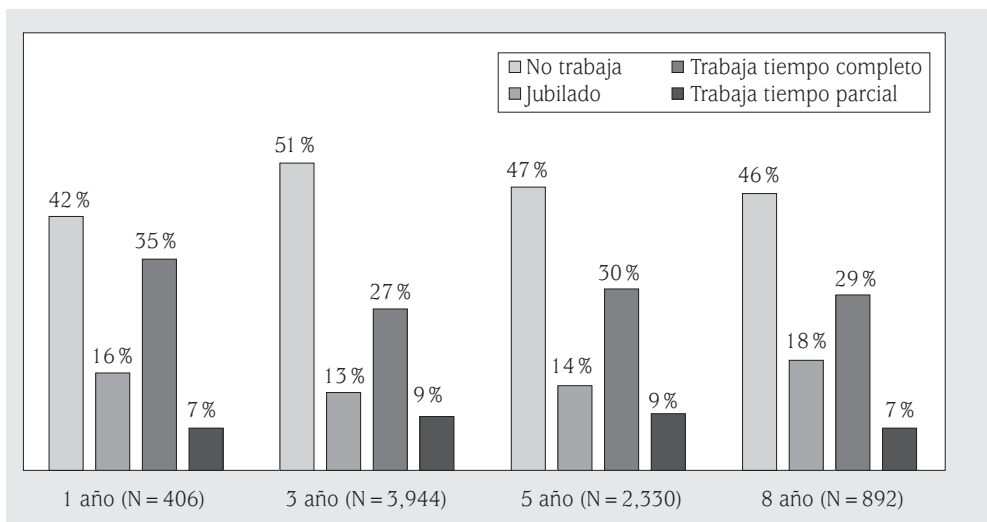
### **CALIDAD DE VIDA**

Para la práctica totalidad de pacientes trasplantados, los beneficios en la calidad de vida obtenida superan la ventaja en supervivencia alcanzada con el trasplante, una vez superado el periodo del postrasplante inmediato y de recuperación postoperatoria. La calidad de vida es considerada como satisfactoria por la mayoría de los pacientes, a pesar del complejo tratamiento médico y de la necesidad de un seguimiento clínico frecuente e intenso, con un incremento en prácticamente todos los dominios de la calidad de vida relacionada con la salud<sup>(46)</sup>.

En un estudio longitudinal de una cohorte de pacientes trasplantados se observaron mejorías significativas en movilidad, energía,



**FIGURA 1.** Grado de limitación en supervivientes de trasplante pulmonar. Datos extraídos del registro internacional de la ISHLT (modificados de la referencia 50).



**FIGURA 2.** Actividad laboral en supervivientes de trasplante pulmonar. Datos extraídos del registro internacional de la ISHLT (modificados de la referencia 50).

ansiedad, bienestar, sueño, síntomas depresivos y disnea<sup>(47)</sup>. Así, el trasplante pulmonar contribuye positivamente a la calidad de vida de los pacientes que sobreviven, aunque parecen existir diferencias en relación al tipo de

trasplante pulmonar realizado, siendo mayor en el bipulmonar<sup>(48)</sup>. A largo plazo (tras cinco años de trasplante) se objetiva un descenso de la calidad de vida posiblemente relacionado con el desarrollo de BOS<sup>(49)</sup>.

La mayoría de los pacientes no tienen dependencia o esta es leve (Fig. 1). En relación con la actividad laboral, los registros de la ISHLT indican que, al año, trabajan a tiempo completo cerca del 35% de los pacientes supervivientes a tiempo parcial 7%. A los cinco años del trasplante, las cifras son 27 y 9%, respectivamente. Entre aquellos que sobreviven más de 10 años más del 30% trabajan a tiempo completo<sup>(50)</sup> (Fig. 2).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Stanbrook MB, Kesten S. Bronchial hyperreactivity after lung transplantation predicts early bronchiolitis obliterans. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 160: 2034.
2. D'Ovidio F, Mura M, Tsang M et al. Bile acid aspiration and the development of bronchiolitis obliterans after lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005; 129: 1144.
3. Veale D, Gasper PN, Gascoigne A et al. Ciliary beat frequency in transplanted lungs. *Thorax.* 1993; 48: 629.
4. Atkins BZ, Petersen RP, Daneshmand MA et al. Impact of oropharyngeal dysphagia on long-term outcomes of lung transplantation. *Ann Thorac Surg.* 2010; 90: 1622.
5. Young LR, Hadjiliadis D, Davis RD, Palmer SM. Lung transplantation exacerbates gastroesophageal reflux disease. *Chest.* 2003; 124: 1689.
6. Blondeau K, Mertens V, Vanaudenaerde BA et al. Gastro-oesophageal reflux and gastric aspiration in lung transplant patients with or without chronic rejection. *Eur Respir J.* 2008; 31: 707.
7. Davis CS, Shankaran V, Kovacs EJ et al. Gastroesophageal reflux disease after lung transplantation: pathophysiology and implications for treatment. *Surgery.* 2010; 148: 737.
8. Raviv Y, D'Ovidio F, Pierre A et al. Prevalence of gastroparesis before and after lung transplantation and its association with lung allograft outcomes. *Clin Transplant.* 2012; 26 (1): 133-42.
9. Paul S, Escareno CE, Clancy K et al. Gastrointestinal complications after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2009; 28: 475.
10. Mertens V, Blondeau K, Van Oudenhove L et al. Bile acids aspiration reduces survival in lung transplant recipients with BOS despite azithromycin. *Am J Transplant.* 2011; 11: 329.
11. Blondeau K, Mertens V, Vanaudenaerde BA et al. Nocturnal weakly acidic reflux promotes aspiration of bile acids in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2009; 28: 141.
12. Lands LC, Smountas AA, Mesiano G et al. Maximal exercise capacity and peripheral skeletal muscle function following lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 1999; 18: 113.
13. Pantoja JG, Andrade FH, Stoki DS et al. Respiratory and limb muscle function in lung allograft recipients. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 160: 1205.
14. Maury G, Langer D, Verleden G et al. Skeletal muscle force and functional exercise tolerance before and after lung transplantation: a cohort study. *Am J Transplant.* 2008; 8: 1275.
15. Reinsma GD, ten Hacken NH, Grevink RG et al. Limiting factors of exercise performance 1 year after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2006; 25: 1310.
16. Maziak DE, Maurer JR, Kesten S. Diaphragmatic paralysis: a complication of lung transplantation. *Ann Thorac Surg.* 1996; 61: 170.
17. Ferdinande P, Bruyningckx F, Van Raemdonck D et al. Phrenic nerve dysfunction after heart-lung and lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2004; 23: 105.
18. Evans AB, Al-Himyary AJ, Hrovat MI et al. Abnormal skeletal muscle oxidative capacity after lung transplantation by 31P-MRS. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 155: 615.
19. Keller C, Hellsten Y, Steensberg A, Pedersen BK. Differential regulation of IL-6 and TNF-alpha via calcineurin in human skeletal muscle cells. *Cytokine.* 2006; 36: 141.
20. Brath H, Lahrmann H, Wanke T et al. The effect of lung transplantation on the neural drive to the diaphragm in patients with severe COPD. *Eur Respir J.* 1997; 10: 424.
21. Malouf MA, Milrose MA, Milross MA et al. Sleep-disordered breathing before and after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2008; 27: 540.
22. Naraine VS, Bradley TD, Singer LG. Prevalence of sleep disordered breathing in lung transplant recipients. *J Clin Sleep Med.* 2009; 5: 441.
23. Naraine VS, Bradley TD, Singer LG. Prevalence of sleep disordered breathing in lung transplant recipients. *J Clin Sleep Med.* 2009; 5: 441.
24. Pochettino A, Kotloff RM, Rosengard BR et al. Bilateral versus single lung transplantation for chronic obstructive pulmonary disease: intermediate-term results. *Ann Thorac Surg.* 2000; 70: 1813.
25. Van Muylem A, Mélot C, Antoine M et al. Role of pulmonary function in the detection of allo-

- graft dysfunction after heart-lung transplantation. *Thorax*. 1997; 52: 643.
26. Patterson GM, Wilson S, Whang JL et al. Physiologic definitions of obliterative bronchiolitis in heart-lung and double lung transplantation: a comparison of the forced expiratory flow between 25% and 75% of the forced vital capacity and forced expiratory volume in one second. *J Heart Lung Transplant*. 1996; 15: 175-81.
  27. Reynaud-Gaubert M, Thomas P, Badier M et al. Early detection of airway involvement in obliterative bronchiolitis after lung transplantation: functional and bronchoalveolar lavage cellular findings. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161: 1924-9.
  28. Estenne M, Maurer JR, Boehler A, Egan J, Frost A, Hertz M et al. Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: an update of the diagnostic criteria. *J Heart Lung Transplant*. 2002; 21: 297-310.
  29. Eberlein M, Permutt S, Brown RH et al. Supranormal expiratory airflow after bilateral lung transplantation is associated with improved survival. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 183: 79.
  30. Morlion B, Knoop C, Paiva M, Estenne M. Internet-based home monitoring of pulmonary function after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 165: 694.
  31. Miyoshi S, Demertzis S, Eckstein F et al. Chest size matching in single and double lung transplantation. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999; 47: 163-70.
  32. Aigner C, Jaksch P, Taghavi S et al. Donor total lung capacity predicts recipient total lung capacity after size-reduced lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2005; 24: 2098.
  33. Date H, Aoe M, Nagahiro I et al. How to predict forced vital capacity after living-donor lobar lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2004; 23: 547.
  34. Sato M, Waddell TK, Wagnetz U et al. Restrictive allograft syndrome (RAS): a novel form of chronic lung allograft dysfunction. *J Heart Lung Transplant*. 2011; 30: 735.
  35. Miyoshi S, Mochizuki Y, Nagai S, et al. Physiologic aspects in human lung transplantation. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2005; 11: 73-9.
  36. Mathur S, Reid WD, Levy RD. Exercise limitation in recipients of lung transplants. *Phys Ther*. 2004; 84: 1178-87.
  37. Evans AB, Al-Himyar AJ, Hrovat MI et al. Abnormal skeletal muscle oxidative capacity after lung transplantation by 31P-MRS. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997; 155: 615.
  38. Gabbay E, Walters EH, Orsida B, Whitford H, Ward C, Kotsimbos TC et al. Post-lung transplant bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) is characterized by increase exhaled nitric oxide levels and epithelial inducible nitric oxide synthetasa. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 162: 2182-7.
  39. Brugière O, Thabut G, Mal H, Marceau A, Dauriat G, Marrash-Chahla R et al. Exhaled NO may predict the decline in lung function in bronchiolitis obliterans syndrome. *Eur Respir J*. 2005; 25: 813-9.
  40. Sundaresan RS, Shiraishi Y, Trulock EP et al. Single or bilateral lung transplantation for emphysema? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996; 112: 1485-94.
  41. Cassivi SD, Meyers BF, Battafarano RJ et al. Thirteen-year experience in lung transplantation for emphysema. *Ann Thorac Surg*. 2002; 74: 1663-9.
  42. Levine SM, Anzueto A, Gibbons WJ et al. Graft position and pulmonary function after single lung transplantation for obstructive lung disease. *Chest*. 1993; 103: 444.
  43. Egan TM. Lung transplantation in cystic fibrosis. *Semin Respir Infect*. 1992; 7: 227.
  44. Vricella LA, Karamichalis JM, Ahmad S et al. Lung and heart-lung transplantation in patients with end-stage cystic fibrosis: the Stanford experience. *Ann Thorac Surg*. 2002; 74: 13.
  45. Meyers BF, Lynch JP, Trulock EP et al. Single versus bilateral lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis: a ten-year institutional experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2000; 120: 99.
  46. Kugler C, Fischer S, Gottlieb J et al. Health-related quality of life in two hundred-eighty lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2005; 24: 2262-8.
  47. TenVergert EM, Essink-Bot ML, Geertsma A et al. The effect of lung transplantation on healthrelated quality of life: a longitudinal study. *Chest*. 1998; 113: 358-64.
  48. Anyanwu AC, McGuire A, Rogers CA et al. Assessment of quality of life in lung transplantation using a simple generic tool. *Thorax*. 2001; 56: 218-22.
  49. Vermeulen KM, Ouwens JP, van der Bij W et al. Long-term quality of life in patients surviving at least 55 months after lung transplantation. *Gen Hosp Psychiatry*. 2003; 25: 95-102.
  50. International Society for Heart and Lung Transplantation. The registry of the ISHLT. *J Heart Lung Transplant*. 2011; 30 (10): 1071-132.



# COMPLICACIONES INFECCIOSAS DEL TRASPLANTE PULMONAR

Antonio Román Broto, Josep Román Martín, Joan Gavalda Santapau

## RESUMEN

El trasplante de pulmón puede complicarse con infecciones post-operatorias que pueden incrementar la morbi-mortalidad del paciente. Generalmente, el diagnóstico de la infección no siempre es fácil y surge la necesidad de detectarla de manera precoz, así como el desarrollo de estrategias de prevención para evitarla. En este capítulo se repasan las complicaciones infecciosas más frecuentes en trasplante de pulmón.

## INTRODUCCIÓN

Las complicaciones infecciosas son una amenaza que está siempre presente en los pacientes trasplantados de pulmón, siendo una de las causas más importantes de mortalidad tanto temprana como tardía. Después del trasplante, el foco de infección más común es el injerto del paciente<sup>(1)</sup>. Las razones de esta susceptibilidad del pulmón a la infección son varias: contacto directo y continuo con microorganismos del ambiente por inhalación, tratamiento inmunosupresor continuado, denervación del injerto causando alteraciones del reflejo tusígeno, drenaje linfático dañado, complicaciones en el lugar de la anastomosis bronquial, transmisión de la infección por parte de los pulmones del donante; y posible infección del pulmón nativo residual en los pacientes trasplantados de un solo pulmón. Numerosos agentes patógenos de origen bacteriano, viral y fúngico aprovechan estos factores para causar enfermedades invasivas. Actualmente, las estrategias de prevención han reducido la incidencia y han cambiado el tiempo de aparición de infecciones causadas por diferentes microorganismos, fundamentalmente de tipo vírico y fúngico, después del trasplante pulmonar<sup>(2)</sup>.

En la práctica clínica, la neumonía de origen bacteriano es la infección invasiva más frecuente, con su mayor pico de incidencia después del primer mes post-trasplante<sup>(3)</sup>. El microorganismo causante más frecuente es *Pseudomonas aeruginosa*, seguida por *Staphylococcus aureus*. Además, las infecciones bacterianas causantes de traqueobronquitis purulentas, bronquiectasias y neumonía re-emergen como complicación tardía en pacientes que desarrollan disfunción crónica del injerto.

Por otro lado, las complicaciones infecciosas de origen vírico tienen como agente patógeno causante más común el citomegalovirus (CMV). Aun con medidas preventivas, en un tercio de los trasplantados pulmonares que tienen factores de riesgo para desarrollar una infección por CMV, esta va a aparecer durante los primeros 18 meses<sup>(4)</sup>. Actualmente, este tipo de infecciones se están reduciendo debido a la implantación de regímenes profilácticos efectivos aunque estos aún necesitan ser mejorados.

Varios trabajos recientemente publicados han realizado aportaciones relevantes para la evaluación y el control de las infecciones en los trasplantados de pulmón. En este capítulo pretendemos dar una visión general de las complicaciones infecciosas existentes a día de hoy después del trasplante pulmonar, así como comentar los últimos avances en tratamiento y prevención de las mismas.

## INFECCIONES BACTERIANAS

Después de la introducción rutinaria de estrategias de prevención después del trasplante, la incidencia de infecciones bacterianas ha cambiado durante las últimas décadas<sup>(5,5)</sup>. En



estudios recientes se aíslan microorganismos de origen bacteriano hasta en el 80 % de los pacientes trasplantados de pulmón<sup>(3,5,6)</sup>.

En particular, un estudio español multicéntrico que incluyó a 236 trasplantados mostró una incidencia de 72 episodios de neumonía cada 100 pacientes por año. En los casos en que la etiología pudo ser establecida, se determinó que un 82 % de ellos era de origen bacteriano. *Pseudomonas aeruginosa* se aisló en uno de cada cuatro pacientes seguido por *Staphylococcus aureus* y *Acetivobacter baumannii* (14 % cada una); *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Stenotrophomonas maltophilia* (5,3 % cada una); y *Pseudomonas putida*, *Serratia marescens* y *Burkholderia cepacia* (1,8 % cada una). Por otro lado, infecciones producidas por micobacterias fueron diagnosticadas en un 5,3 % de los casos<sup>(3)</sup>.

El mayor riesgo de neumonía bacteriana post-operatoria aparece en el primer mes post-trasplante y se reduce a partir del sexto mes. Un porcentaje significativo de éstas están originadas en el pulmón del donante<sup>(7)</sup>. La aparición tardía de neumonía bacteriana y la infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa* se han asociado a la disfunción crónica del injerto por bronquiolitis obliterante (BOS)<sup>(8)</sup>.

### ***Pseudomonas aeruginosa* y complejo**

#### ***Burkholderia cepacia* (CBC)**

##### ***P. aeruginosa***

Los pacientes trasplantados con fibrosis quística (CF) tienen mayor susceptibilidad a una infección y/o colonización post-trasplante por *P. aeruginosa* comparados con trasplantados sin CF<sup>(9)</sup>. Esta incidencia más alta parece ser debida a la colonización a partir de reservorios extrapulmonares del receptor (senos paranasales). La infección tardía producida por esta bacteria y su colonización de las vías aéreas está asociada con la BOS<sup>(10)</sup>.

#### ***Burkholderia cepacia***

El complejo *Burkholderia cepacia* como infección puede manifestarse clínicamente de varias formas en pacientes pre-trasplantados.

Puede presentarse desde una manera asintomática hasta provocar el “síndrome cepacia”, una neumonía progresiva necrotizante con una mortalidad elevada<sup>(11)</sup>. Este germen puede causar infecciones invasivas multirresistentes en pacientes con CF y está relacionado con una mortalidad del 50 % pre-trasplante. *Burkholderia cenocepacia* es el subtipo más frecuentemente aislado en todo el mundo y está asociado con una elevada mortalidad temprana post-trasplante. Los otros subtipos de este germen, bajo tratamiento adecuado, se considera que evolucionan de manera similar a la infección por *P. aeruginosa*<sup>(12)</sup>. De todas maneras, los factores de virulencia del complejo *Burkholderia cepacia* aún no se comprenden en su totalidad y muestran diferencias entre subtipos. Si la colonización por esta bacteria es una absoluta contraindicación para trasplante es un tema todavía controvertido a día de hoy.

### **Otras bacterias**

#### ***Chlamydia pneumoniae***

Existe poca información relativa a las infecciones causadas por *C. pneumoniae* en trasplante de pulmón. Un estudio de 232 lavados broncoalveolares de 80 pacientes trasplantados mostró un 25 % de pacientes positivos para PCR específica de *C. pneumoniae*. A falta de información adicional, actualmente se cree que esta bacteria está asociada a mortalidad temprana y disfunción del injerto en pacientes trasplantados de pulmón<sup>(13)</sup>.

### **Infecciones por micobacterias**

La infección con *M. tuberculosis* puede ocurrir debido a una reactivación del patógeno en el pulmón nativo después de un trasplante de pulmón unilateral, por transmisión por parte del nuevo injerto o por primoinfección después del trasplante pulmonar.

Las micobacterias no tuberculosas (MNT) son también colonizadoras frecuentes de candidatos para trasplante pulmonar<sup>(14)</sup>. Estudios anteriores encontraron una prevalencia del 3,4 % de MNT en trasplantados de pulmón que estaba correlacionada con el aislamiento previo

al trasplante<sup>(15)</sup>. Actualmente, *Mycobacterium abscessus* ha despertado especial preocupación debido a las escasas opciones de tratamiento existentes y a la elevada tasa de recurrencia de infección por este patógeno. Un estudio con cuatro casos de infección por *M. abscessus* mostró la importancia de erradicar el patógeno previamente al trasplante<sup>(16)</sup>. En general, son muchos los grupos reticentes a la inclusión de estos pacientes en las listas de espera.

## INFECCIONES VIRALES

### Citomegalovirus (CMV) y otros herpes virus humanos

El citomegalovirus es una de las causas más frecuentes de infección después del trasplante pulmonar y uno de los patógenos con mayor impacto en trasplante de órganos sólidos<sup>(17)</sup>. La infección acontece, en general, durante el primer año post-trasplante, pero puede diagnosticarse hasta 25 meses después. El CMV tiene la capacidad de permanecer como infección latente de larga duración en el huésped con posibilidad de reactivación. El trasplante de pulmones de donantes seropositivos para CMV supone para el huésped la aportación de una carga viral significativa. Los receptores con infección latente o seropositiva tienen cierto riesgo de desarrollar la infección pero, los receptores seronegativos trasplantados con pulmones de donantes infectados tienen el mayor riesgo de infección primaria. Otros posibles riesgos descritos son las terapias antilinfocíticas y la co-infección con herpes virus humanos (HHV) 6 y 7<sup>(18)</sup>.

La enfermedad causada por CMV puede presentar fiebre con o sin leucopenia (síndrome viral por CMV), como una enfermedad invasiva de un órgano (pulmonar, tracto gastrointestinal, hepática o sistema nervioso central) o como una enfermedad diseminada con afectación de más de un órgano. En el trasplante de órgano sólido es característico la afectación del injerto, de manera que en el trasplante de pulmón, después del síndrome viral, la enfermedad por CMV más frecuente es la neumonitis. Las técnicas de diagnóstico

más comunes son la antigenemia pp65 o la detección de DNA mediante PCR en tiempo real aunque, como diagnóstico definitivo, en algunos casos se requiere demostrar la presencia de cuerpos virales de inclusión en biopsias de pulmón o lavados broncoalveolares (BAL)<sup>(19)</sup>. Además de la enfermedad como un efecto directo, el CMV tiene efectos indirectos de tipo contrapuesto ya que, por un lado, produce un efecto inmunosupresor originando episodios de infección oportunista (*Aspergillus* spp.) y, por otro, puede incrementar la alorreactividad frente al injerto. Este factor puede condicionar la observación de que la infección/enfermedad por CMV pudiera ser un factor de riesgo para el posterior desarrollo del rechazo crónico<sup>(20)</sup>.

La introducción de estrategias preventivas ha reducido la incidencia de neumonitis causada por CMV a solo 5 casos de cada 100 trasplantados de pulmón por año. Debido a esta estrategia, se ha conseguido retrasar la aparición de la infección-enfermedad por CMV en los pacientes, pero esto ha provocado la aparición de cepas de CMV resistentes a tratamientos anti-virales. Estas muestran dos genotipos mayoritarios, UL 97 y UL 54. Diferentes mutaciones en estas regiones conllevan a una mayor o menor resistencia a los tratamientos habituales<sup>(21)</sup>.

Los virus linfotrópicos HHV 6 y 7 producen su infección primaria en la niñez del individuo y mantienen su seroprevalencia en el 100% de los adultos. La reactivación temprana después del trasplante de estos virus suele ser común. HHV 6 puede provocar erupciones en la piel, hepatitis, neumonitis y encefalopatía, aunque la mayoría de casos suelen ser asintomáticos. Por otra parte, el impacto clínico de HHV 7 todavía es bastante desconocido. La co-infección de estos con CMV puede facilitar la reactivación de ambos<sup>(22)</sup>.

La infección por *Herpes simplex virus* (HSV 1 y 2) era una seria complicación post-trasplante hace 20 años pero, actualmente, con una profilaxis antiviral efectiva, se ha convertido en una complicación rara. Por otro lado, el virus de la *varicela zoster* (VZV) tam-

bién puede reactivarse después del trasplante de pulmón, causando herpes zoster o bien causando un cuadro grave de varicela en pacientes inmunodeprimidos o que sufren una primoinfección. En un estudio con 239 pacientes, se calculó una incidencia de infección por VVZ de 55,1 casos por cada 1.000 trasplantados por año<sup>(23)</sup>.

Otras infecciones post-trasplante pueden ser causadas por HHV 8 o el virus de *Epstein-Barr* (EBV), ambos oncogénicos. HHV 8 es el causante del sarcoma de Kaposi y EBV está, principalmente, asociado al desarrollo del síndrome linfo-proliferativo (PTLD en inglés) post-trasplante. El PTLD presenta una heterogeneidad fenotípica elevada con una incidencia entre el 1 y el 20 % después del trasplante de pulmón. La infección puede ser primaria o una reactivación debida a inmunosupresión prolongada. Un incremento en la carga vírica de EBV puede ser indicativo de un inminente PTLD<sup>(24)</sup>.

### **Virus respiratorios adquiridos en la comunidad (CARV)**

La incidencia de infección por CARV en trasplantados de pulmón con síntomas aparentes de infección del tracto aéreo se ha descrito hasta en el 57 % de estos pacientes, aunque se sospecha que su incidencia es mucho mayor. Los virus más frecuentemente descritos son los picornavirus, los coronavirus, los paramoxivirus, los ortomixovirus y los adenovirus. La presentación clínica puede ir desde leves síntomas hasta una neumonía grave. La gravedad de la infección también depende del tipo de virus en concreto. Por ejemplo, en las infecciones del injerto causadas por adenovirus, se han descrito tasas de mortalidad elevadas<sup>(25)</sup>. Otras infecciones bacterianas o fúngicas son complicaciones temidas y derivadas por la inmunosupresión provocada por la infección de CARV. Por otro lado, la infección por CARV también ha sido asociada con la aparición tanto de rechazo agudo como crónico<sup>(26)</sup>. Sin embargo, este tema todavía es controvertido<sup>(27)</sup>.

### **Otros virus**

El virus del Nilo Occidental puede provocar enfermedades neuro-invasivas y, en muchos casos, puede resultar fatal. Los trasplantados infectados por este virus tienen un riesgo de hasta un 40 % de desarrollar una enfermedad neuro-invasiva respecto a la población general (menos del 1 %)<sup>(28)</sup>.

Otro ejemplo es el virus BK, una especie de poliomavirus humano que tiene una seroprevalencia entre el 80 y el 100 % en adultos sanos. En trasplante renal, la reactivación de este virus está entre un 10 y un 45 %, y causa diferentes nefropatías. En el caso de trasplante de pulmón, solo se han descrito unos pocos casos de nefropatías asociadas a este virus<sup>(29)</sup>. Otro caso puede ser el del parvovirus B19, que puede causar aplasia de glóbulos rojos, siendo ésta una complicación rara en el trasplante de pulmón pero más común en trasplante renal<sup>(30)</sup>. Existe la sospecha de que los virus emergentes pueden ser muy dañinos para los pacientes trasplantados de órganos sólidos y pueden explicar cuadros clínicos que actualmente no son diagnosticados.

### **INFECCIONES FÚNGICAS**

El riesgo de infección fúngica invasiva (IFI) después del trasplante es significativo, especialmente por hongos filamentosos y, en concreto, por *Aspergillus* spp.

#### ***Aspergillus* spp**

La incidencia de aspergilosis invasiva (AI) en el trasplante pulmonar es la más elevada entre los receptores de trasplante de órganos sólidos (TOS) y se sitúa entre el 4 y el 23,3 %<sup>(16)</sup>. No obstante, un estudio realizado en RESITRA confirmó una incidencia, con profilaxis, del 3 % entre los años 2003-2005<sup>(31)</sup>. Existen muchos factores de riesgo que pueden desencadenar IFI como un post-operatorio complicado, infecciones bacterianas frecuentes, coexistencia de infección por CMV o bronquiolitis obliterante, entre otros. Las especies más comunes son *Aspergillus fumigatus* (91 %) por un lado, y *Aspergillus flavus* y *Aspergillus niger* (2 %) por

otro. En un 5 % de los casos se dieron infecciones mixtas.

Las infecciones por *Aspergillus* se pueden clasificar en infecciones del árbol traqueo-bronquial, neumonía invasiva o infección diseminada. Es característica de los trasplantados pulmonares la enfermedad traqueobronquial en forma de traqueobronquitis simple o invasiva en sus formas ulcerativa o nodular. También puede afectar a la anastomosis bronquial con riesgo de dehiscencia de la misma. La mortalidad de la AI en el trasplante pulmonar depende de la presentación clínica. Los pacientes que padecen una traqueobronquitis tienen una mortalidad alrededor del 25 % mientras que entre los que sufren una enfermedad pulmonar invasiva, es del 67 al 82 %, por ello, el diagnóstico temprano y, especialmente la prevención, es esencial<sup>(23)</sup>.

El diagnóstico de este tipo de infecciones es difícil ya que la detección en pacientes con AI es poco sensible. El aislamiento del hongo en cultivos de esputo está entre el 8 y el 34 %, y el aislamiento en el BAL es positivo solo en el 62 % de los casos. La radiología puede ayudar y, en ocasiones, se puede observar opacidades nodulares en la tomografía computarizada que pueden ser indicativas de aspergilosis, sin embargo, estos hallazgos son inespecíficos. Algunos métodos de diagnóstico nuevos, como la detección de galactomanano en el BAL han mostrado una sensibilidad del 60 % y una especificidad del 98 % aunque, con profilaxis anti-fúngica, estos resultados pueden variar<sup>(32)</sup>. En resumen, un alto índice de sospecha, la presencia de cultivos positivos y/o hallazgos radiológicos y broncoscópicos, son claves para el diagnóstico precoz. La detección de galactomanano en suero no tiene ningún valor en esta población, a diferencia de los receptores de un trasplante de precursores hematopoyéticos ni para el diagnóstico ni para el seguimiento, debido a la baja sensibilidad y especificidad.

### ***Candida* spp**

Aunque las especies de *Candida* son colonizadores frecuentes de la orofaringe en pacien-

tes pre-trasplante, la incidencia de candidiasis invasiva después del trasplante de pulmón es baja<sup>(11)</sup>. Las posibles infecciones invasivas por *Candida* incluyen candidemia, mediastinitis e infecciones necróticas de la anastomosis. La mayor parte de pautas profilácticas que se usan en la actualidad son muy eficaces para la prevención de infecciones graves por especies de *Candida*.

### **Otros hongos filamentosos**

La zigomicosis es una IFI debida a hongos saprófitos incluyendo *Rhizopus*, *Rhizomucor*, *Mucor* y *Absidia*. En un estudio retrospectivo se identificaron 14 casos de zigomicosis en 1.000 casos de trasplante de pulmón, de los cuales hubo una mortalidad de un 50 %. Todos los casos de *exitus* fueron debidos a la diseminación de la infección o infecciones rhino-cerebrales<sup>(33)</sup>.

Especies de *Scedosporium* spp, hongo filamentosos, pueden colonizar las vías aéreas, causando infecciones diseminadas en periodos de inmunosupresión aumentada y neutropenia. La mortalidad suele ser baja incluso en infecciones diseminadas, pero este tipo de hongos son difíciles de erradicar. Por ejemplo, *Scedosporium prolificans* es resistente a todos los fármacos antifúngicos conocidos<sup>(34)</sup>.

Las especies *Fusarium* tienen un gran potencial de diseminación hematológica aunque la fusariosis es un síndrome muy poco común pero muy letal en trasplantados de pulmón<sup>(6)</sup>. En pacientes muy inmunocomprometidos, las especies *Fusarium* son muy invasivas, con tasas de cultivos de sangre positivos elevadas. Los pacientes con trasplante de órgano sólido tienen mejor pronóstico que los trasplantados con células madre hematológicas ya que las infecciones están más localizadas<sup>(21)</sup>.

### **ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN DE COMPLICACIONES INFECCIOSAS**

Una estrategia profiláctica exitosa en trasplantados de pulmón empieza por promover cambios en el estilo de vida enfocados a prevenir la transmisión de microbios del ambiente al paciente.

## Vacunación

La Sociedad Americana del Trasplante (AST) recomienda una inmunización primaria previa al trasplante seguida de una adecuada estimulación post-trasplante (p. ej., vacuna del neumococo) o dosis anuales de recuerdo adaptadas (p. ej., vacuna de la gripe)<sup>(35)</sup> aunque, en el caso de niños que deben ser trasplantados, las pautas pueden cambiar<sup>(36)</sup>.

Las vacunas vivas o con microorganismos atenuados deben ser evitadas después de trasplante de pulmón aunque episodios de rechazo agudo jamás han sido relacionados con las vacunas en datos clínicos<sup>(2)</sup>.

## Profilaxis antibacteriana

Rutinariamente, se usan antibióticos de amplio espectro después de la cirugía, principalmente dirigidos a bacterias gram-negativas. Además, se usan tratamientos acorde a las características encontradas en los cultivos del donante durante varios años. Una profilaxis antimicrobiana adaptada directamente después del trasplante está recomendada en pacientes con bacterias resistentes conocidas<sup>(5)</sup>.

Una de las profilaxis más exitosas ha sido la administración de sulfametoxazol y trimetoprim para la prevención de la neumonía neumocística causada por *Pneumocystis jirovecii*. Además, este tratamiento profiláctico también previene sobre otras especies de bacterias del tracto respiratorio<sup>(2)</sup>.

## Profilaxis CMV

La profilaxis antiviral reduce significativamente el riesgo de desarrollar el síndrome CMV con la mayor efectividad al usar ganciclovir intravenoso o valganciclovir oral. Desde 2005 se recomienda profilaxis con valganciclovir por lo menos durante seis meses para todos los trasplantados de pulmón. Además, se recomienda acompañar este con la administración de inmunoglobulinas anti-CMV a aquellos de alto riesgo y monitorizar la posible viremia<sup>(37)</sup>. La duración de la profilaxis post-trasplante para CMV aún no está claramente establecida en la comunidad científica.

Actualmente se están desarrollando diferentes ensayos de vacunas frente a CMV que, si los resultados son acordes a las expectativas, permitirán tener otra herramienta de prevención frente a la infección por CMV.

La tendencia actual centra la investigación en el RNA de interferencia como terapia con un futuro prometedor. Actualmente, hay un ensayo en marcha para un RNA pequeño de interferencia inhalado (ALN-RSV01) que ha mostrado una actividad potente *in vitro* frente al virus respiratorio sincitial<sup>(38)</sup>.

## Profilaxis antifúngica

Un estudio en 43 centros de trasplante en todo el mundo reveló que el 69% usaban estrategias profilácticas antifúngicas post-trasplante. El régimen de profilaxis más común es la amfotericina B deoxicolato aerosolizada sola o en combinación con itraconazol. También se usa el voriconazol como tratamiento profiláctico en pacientes con trasplante de pulmón aunque puede presentar efectos secundarios, aumentando el nivel de enzimas del hígado<sup>(39)</sup>.

## FUTURO

Después de casi medio siglo de trasplante pulmonar, la infección continúa siendo una amenaza constante con consecuencias devastadoras. El futuro está en nuevas técnicas y estrategias de diagnóstico, juntamente con nuevas terapias que consigan reducir la incidencia de complicaciones infecciosas y conseguir mejores resultados en la próxima década.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kotloff RM, Ahya VN, Crawford SW. Pulmonary complications of solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 170 (1): 22-48.
2. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med*. 2007; 357 (25): 2601-14.
3. Aguilar-Guisado M, Givalda 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 (8): 1989-96.

4. Palmer SM, Limaye AP, Banks M, Gallup D, Chapman J, Lawrence EC et al. Extended valganciclovir prophylaxis to prevent cytomegalovirus after lung transplantation: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2010; 152 (12): 761-9.
5. Speich R, van der Bij W. Epidemiology and management of infections after lung transplantation. *Clin Infect Dis.* 2001; 33 Suppl 1: S58-S65.
6. Valentine VG, Bonvillain RW, Gupta MR, Lombard GA, LaPlace SG, Dhillon GS et al. Infections in lung allograft recipients: ganciclovir era. *J Heart Lung Transplant.* 2008; 27 (5): 528-35.
7. Dauber JH, Paradis IL, Dummer JS. Infectious complications in pulmonary allograft recipients. *Clin Chest Med.* 1990; 11 (2): 291-308.
8. Sharples LD, McNeil K, Stewart S, Wallwork J. Risk factors for bronchiolitis obliterans: a systematic review of recent publications. *J Heart Lung Transplant.* 2002; 21 (2): 271-81.
9. Bonvillain RW, Valentine VG, Lombard G, LaPlace S, Dhillon G, Wang G. Post-operative infections in cystic fibrosis and non-cystic fibrosis patients after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2007; 26 (9): 890-7.
10. Botha P, Archer L, Anderson RL, Lordan J, Dark JH, Corris PA et al. *Pseudomonas aeruginosa* colonization of the allograft after lung transplantation and the risk of bronchiolitis obliterans syndrome. *Transplantation.* 2008; 85 (5): 771-4.
11. Watkins RR, Lemonovich TL. Evaluation of infections in the lung transplant patient. *Curr Opin Infect Dis.* 2012; 25 (2): 193-8.
12. Boussaud V, Guillemain R, Grenet D, Coley N, Souilamas R, Bonnette P et al. Clinical outcome following lung transplantation in patients with cystic fibrosis colonised with *Burkholderia cepacia* complex: results from two French centres. *Thorax.* 2008; 63 (8): 732-7.
13. Glanville AR, Gencay M, Tamm M, Chhajer P, Plit M, Hopkins P et al. *Chlamydia pneumoniae* infection after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2005; 24 (2): 131-6.
14. LiPuma JJ. The changing microbial epidemiology in cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev.* 2010; 23 (2): 299-323.
15. Chalermkulrat W, Sood N, Neuringer IP, Hecker TM, Chang L, Rivera MP et al. Non-tuberculous mycobacteria in end stage cystic fibrosis: implications for lung transplantation. *Thorax.* 2006; 61 (6): 507-13.
16. Morales P, Gil A, Santos M. Mycobacterium abscessus infection in transplant recipients. *Transplant Proc.* 2010; 42 (8): 3058-60.
17. Eid AJ, Razonable RR. New developments in the management of cytomegalovirus infection after solid organ transplantation. *Drugs.* 2010; 70 (8): 965-81.
18. Zamora MR, Davis RD, Leonard C. Management of cytomegalovirus infection in lung transplant recipients: evidence-based recommendations. *Transplantation.* 2005; 80 (2): 157-63.
19. Kotloff RM, Thabut G. Lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184 (2): 159-71.
20. Parada MT, Alba A, Sepulveda C. Bronchiolitis obliterans syndrome development in lung transplantation patients. *Transplant Proc.* 2010; 42 (1): 331-2.
21. Remund KF, Best M, Egan JJ. Infections relevant to lung transplantation. *Proc Am Thorac Soc.* 2009; 6 (1): 94-100.
22. Lehto JT, Halme M, Tukiainen P, Harjula A, Sipponen J, Lautenschlager I. Human herpesvirus-6 and -7 after lung and heart-lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2007; 26 (1): 41-7.
23. Manuel O, Kumar D, Singer LG, Cobos I, Humar A. Incidence and clinical characteristics of herpes zoster after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2008; 27 (1): 11-6.
24. Reams BD, McAdams HP, Howell DN, Steele MP, Davis RD, Palmer SM. Posttransplant lymphoproliferative disorder: incidence, presentation, and response to treatment in lung transplant recipients. *Chest.* 2003; 124 (4): 1242-9.
25. Ohori NP, Michaels MG, Jaffe R, Williams P, Yousem SA. Adenovirus pneumonia in lung transplant recipients. *Hum Pathol.* 1995; 26 (10): 1073-9.
26. Kumar D, Erdman D, Keshavjee S, Peret T, Tellier R, Hadjiliadis D et al. Clinical impact of community-acquired respiratory viruses on bronchiolitis obliterans after lung transplant. *Am J Transplant* 2005; 5 (8): 2031-6.
27. Milstone AP, Brumble LM, Barnes J, Estes W, Loyd JE, Pierson RN, III et al. A single-season prospective study of respiratory viral infections in lung transplant recipients. *Eur Respir J.* 2006; 28 (1): 131-7.
28. Kumar D, Prasad GV, Zaltzman J, Levy GA, Humar A. Community-acquired West Nile virus infection in solid-organ transplant recipients. *Transplantation* 2004; 77 (3): 399-402.

29. Schwarz A, Mengel M, Haller H, Niedermeyer J. Polyoma virus nephropathy in native kidneys after lung transplantation. *Am J Transplant.* 2005; 5 (10): 2582-5.
30. Kariyawasam HH, Gyi KM, Hodson ME, Cohen BJ. Anaemia in lung transplant patient caused by parvovirus B19. *Thorax.* 2000; 55 (7): 619-20.
31. Gavalda J, Roman A. Infection in lung transplantation. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2007; 25 (10): 639-49.
32. Husain S, Paterson DL, Studer SM, Crespo M, Pilewski J, Durkin M et al. Aspergillus galactomannan antigen in the bronchoalveolar lavage fluid for the diagnosis of invasive aspergillosis in lung transplant recipients. *Transplantation.* 2007; 85 (10):1330-6.
33. Almyroudis NG, Sutton DA, Linden P, Rinaldi MG, Fung J, Kusne S. Zygomycosis in solid organ transplant recipients in a tertiary transplant center and review of the literature. *Am J Transplant.* 2006;6 (10): 2365-74.
34. Musk M, Chambers D, Chin W, Murray R, Gabbay E. Successful treatment of disseminated scedosporium infection in 2 lung transplant recipients: review of the literature and recommendations for management. *J Heart Lung Transplant.* 2006; 25 (10): 1268-72.
35. Avery RK, Michaels M. Update on immunizations in solid organ transplant recipients: what clinicians need to know. *Am J Transplant.* 2008; 8 (1): 9-14.
36. Benden C, Danziger-Isakov LA, Astor T, Aurora P, Bluemchen K, Boyer D et al. Variability in immunization guidelines in children before and after lung transplantation. *Pediatr Transplant* 2007; 11 (8): 882-7.
37. Chmiel C, Speich R, Hofer M, Michel D, Mertens T, Weder W et al. Ganciclovir/valganciclovir prophylaxis decreases cytomegalovirus-related events and bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Clin Infect Dis.* 2008; 46 (6): 831-9.
38. Zamora MR, Budev M, Rolfe M, Gottlieb J, Humar A, Devincenzo J et al. RNA interference therapy in lung transplant patients infected with respiratory syncytial virus. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 183 (4): 531-8.
39. Husain S, Paterson DL, Studer S, Pilewski J, Crespo M, Zaldonis D et al. Voriconazole prophylaxis in lung transplant recipients. *Am J Transplant.* 2006; 6 (12): 3008-16.

# COMPLICACIONES NO INFECCIOSAS DEL INJERTO

*Rosalía Laporta Hernández, Miriam Aguilar Pérez, Christian García Fadul*

Es importante conocer las complicaciones que pueden alterar la función del injerto y, por tanto, la evolución del paciente e intentar un diagnóstico precoz para realizar un tratamiento temprano. Entre las complicaciones no infecciosas más frecuentes se encuentran el rechazo celular agudo, el rechazo humoral, la disfunción crónica del injerto y la recidiva de la enfermedad de base.

## RECHAZO AGUDO DEL INJERTO: CELULAR Y HUMORAL

El rechazo es una respuesta inmune específica hacia el injerto, que no es más que una extensión de la respuesta normal del huésped frente a los antígenos externos.

El rechazo agudo del injerto es un problema importante en el trasplante pulmonar, presentando una incidencia del 36 % en el primer año después del trasplante. A pesar de que existe una buena respuesta al tratamiento, los efectos indirectos tienen considerables consecuencias en los resultados del trasplante al constituir el mayor factor de riesgo para el desarrollo de la disfunción crónica del injerto.

### Rechazo celular agudo

La base para diferenciar lo propio de lo extraño está constituida por las moléculas de la superficie celular codificadas por el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), comúnmente llamados antígenos leucocitarios humanos (HLA). El reconocimiento de las moléculas MHC del donante desencadena una extensa respuesta inmunológica de los linfocitos T del receptor, que producen el daño del injerto lesionando las células del donante.

El rechazo agudo es una reacción inmunológica en cascada encaminada primariamente por los linfocitos T helper que, al reconocer los antígenos del donante, liberan citocinas que activan y estimulan la proliferación de linfocitos T citotóxicos dirigidos contra las células del donante. La presentación antigénica a las células T del receptor se realiza a través de células dendríticas que serán del donante (vía directa) o del propio receptor (vía indirecta).

A pesar de una estrategia supresora intensiva de células T, el trasplante pulmonar presenta una alta incidencia de rechazo. Probablemente el proceso del alorreconocimiento esté aumentado por la activación de inmunidad innata local a través del daño endógeno e infección exógena. Esta inmunidad innata puede fomentar la presentación antigénica, coestimulación y activación de células T.

Histológicamente, el rechazo celular agudo se caracteriza por un infiltrado perivascular linfocitario, más o menos marcado, que se cuantifica según su intensidad y la extensión perivascular (A), inflamación de la vía aérea (B), bronquiolitis obliterante (C), afectación vascular crónica-esclerosis vascular acelerada del injerto (D) (Tabla 1)<sup>(1)</sup>.

Los síntomas y signos del rechazo agudo son inespecíficos, en ocasiones los pacientes están asintomáticos y en otras presentan tos, disnea y/o expectoración. Por eso es importante tener datos objetivos que ayuden a detectar a pacientes con riesgo de rechazo.

La espirometría tiene una sensibilidad mayor del 60 % para detectar infección o rechazo grado A2 o mayor, pero no diferencia entre ambas patologías<sup>(2)</sup>.



TABLA 1. Clasificación anátomo-patológica del rechazo pulmonar

| Categoría del rechazo  | Grado | Severidad | Histología   |
|--|-------|-----------|--|
| Grado A:<br>Rechazo agudo  | 0     | Ninguna   | Sin anomalía evidente  |
|  | 1     | Mínimo    | Discreto infiltrado perivascular mononuclear   |
|  | 2     | Leve      | Más frecuente infiltrado perivascular, puede haber eosinófilos   |
|  | 3     | Moderado  | Infiltrado perivascular denso, extensión al espacio intersticial, puede tener eosinófilos y neutrófilos                                |
|  | 4     | Severo    | Infiltrado difuso perivascular, intersticial y en el espacio aéreo. Neutrófilos pueden estar presentes                                 |
| Grado B:<br>Afectación vía aérea   | 0     | Ninguna   | No evidente inflamación bronquiolar  |
|  | 1R    | Bajo      | Infrecuente, capa de células mononucleares en submucosa bronquiolar  |
|  | 2R    | Alto      | Largo infiltrado de activados linfocitos en la submucosa bronquiolar, puede haber eosinófilos  |
| Grado C:<br>Bronquiolitis obliterante  | 0     | Ausente   |  |
|  | 1     | Presente  | Obliteración intraluminal de la vía aérea con tejido conectivo fibroso   |
| Grado D:<br>Afectación vascular crónica-<br>esclerosis vascular acelerada<br>del injerto |       |           | Engrosamiento de la íntima de arterias y esclerosis hialina celular, normalmente requiere biopsia pulmonar abierta para el diagnóstico |

Revisión de 1996. Grupo de Trabajo para la estandarización de la nomenclatura en el diagnóstico del rechazo pulmonar. *J Heart Lung Transplant.* 2007; 26 (12): 1229-42.

La radiografía de tórax puede ayudar a identificar causas específicas de los síntomas como infección o neoplasias. Los hallazgos en el TAC de tórax de opacidades en vidrio esmerilado, derrame pleural, pérdida de volumen, pueden sugerir rechazo agudo. En varios estudios demuestran que la utilidad de las técnicas de imagen en la detección del rechazo agudo presenta una sensibilidad menor del 35% y no discrimina entre el rechazo y otras patologías<sup>(5)</sup>.

La broncoscopia con lavado broncoalveolar y biopsia transbronquial será la prueba que nos dé el diagnóstico y el grado del rechazo agudo. Mientras que está aceptado el amplio beneficio de la broncoscopia indicada clínicamente, en pacientes asintomáticos está más discutida<sup>(4)</sup>.

En algunos centros son programadas al 1º, 3º, 6º mes y anualmente postrasplante, además de por indicación clínica y seguimiento posrechazo. Valentine y cols.<sup>(5)</sup> mostró a 3 años de seguimiento que la supervivencia en pacientes con broncoscopias indicadas clínicamente era comparable a los que la tenían protocolizada. La realización de un ensayo randomizado sería útil para determinar el beneficio de las broncoscopias protocolizadas.

Múltiples estudios<sup>(6)</sup> han valorado proteínas y células en el lavado broncoalveolar y su correlación con el rechazo agudo, entre ellos la elevación de linfocitos TCD8, activación de linfocitos TCD4, activación de células NK<sup>(7)</sup>, elevación de IL-17<sup>(8)</sup>, IL-15<sup>(9)</sup> e interferongamma<sup>(10)</sup>. Ningún marcador ha sido suficientemente va-

lidad para identificar a pacientes con rechazo agudo con adecuada especificidad y ninguno suplanta directamente al estudio histológico del tejido pulmonar.

El rechazo agudo es determinante para el desarrollo de disfunción crónica del injerto; a mayor frecuencia y severidad, mayor aumento del riesgo. Incluso, basados en diferentes estudios, la bronquiolitis linfocitaria (grado B), independientemente del rechazo vascular agudo, se identifica como factor de riesgo del rechazo crónico<sup>(11)</sup>.

Los factores relacionados con el desarrollo del rechazo celular agudo son:

- a. *Reconocimiento alogénico*: respuesta inmune relacionada con el reconocimiento por parte del receptor de los diferentes antígenos donantes.
- b. *Inmunosupresión*: necesaria para el mantenimiento del injerto. La terapia estándar incluye inhibidor de la calcineurina, antimetabolito y corticoides. Los datos del registro apoyan la idea del descenso de episodios del rechazo agudo con tacrolimus y micofenolato comparados con ciclosporina y azatioprina. Un episodio precoz de rechazo agudo de alto grado parece predecir episodios adicionales durante el primer año del trasplante, lo que sugiere la necesidad de una inmunosupresión más agresiva en estos casos.
- c. *Factores relacionados con el receptor*: los polimorfismos genéticos han sido considerados como un potencial factor de riesgo independiente para el rechazo. Un aumento en la producción de IL-10 se ha relacionado con un riesgo bajo, de la misma forma que a una variante del receptor 4 *toll-like* (TLR4) al bloquear la respuesta inmune innata<sup>(12)</sup>. Los estudios genéticos apoyan la hipótesis de que la interacción constante entre el ambiente y la inmunidad innata modula la aloinmunidad adaptativa después del trasplante<sup>(13)</sup>. Así, se ha observado cómo el reflujo gastroesofágico y las infecciones respiratorias pueden incrementar el riesgo de rechazo.
- d. *Infecciones*: las infecciones han sido valoradas como potenciadores de la inmunidad adaptativa en trasplante de órgano sólido. Las infecciones virales modulan el sistema inmune y realzan la alorreactividad, entre ellas, las infecciones del tracto respiratorio adquiridas en la comunidad por rinovirus, parainfluenza, virus influenza y virus respiratorio sincitial<sup>(14)</sup>. Granville y cols.<sup>(15)</sup> observaron una asociación entre infección por *Chlamydia pneumoniae* con rechazo agudo y BOS. El tratamiento del rechazo agudo consiste en un incremento de la inmunosupresión. Existe un claro consenso que el grado A2 o mayor precisa tratamiento, y actualmente, en base a las recientes evidencias de que el grado A1 y la bronquiolitis linfocítica son factores de riesgo de la disfunción crónica del injerto, parece prudente tratarlas. La terapia estándar consiste en metilprednisolona a altas dosis (500 mg), al menos 3 veces. Se han descrito alternativas en el rechazo persistente como son: repetir el ciclo de esteroides, la globulina policlonal timocítica (ATG), alentuzumab<sup>(16)</sup>, ciclosporina inhalada<sup>(17)</sup>, fotoforesis extracorpórea<sup>(18)</sup> e irradiación linfoidea total<sup>(19)</sup>.

### Rechazo humoral

La primera descripción del rechazo mediado por anticuerpos fue basada en el rechazo hiperagudo; en el que la existencia previa al trasplante de anticuerpos frente al donante llevaba a una pérdida rápida del injerto. Gracias a las mejoras en las técnicas de *crossmatching* antes del trasplante, la incidencia del rechazo hiperagudo ha disminuido. Sin embargo, el rechazo mediado por anticuerpos agudo y crónico es un emergente y controvertido proceso.

El mecanismo de actuación de los anticuerpos para realizar daño al injerto no está muy claro. Unidos al alo-MHC u otras dianas endoteliales o epiteliales permiten la activación de la cascada del complemento, dando lugar a la producción de moléculas proinflamatorias y estimulantes del fibroblasto que contribuyen a la generación de lesiones obliterantes en la vía aérea.

Los Ác anti HLA se producen después de la realización de alotrasplantes de todo tipo, por la incompatibilidad HLA, se crean anticuerpos contra los antígenos del donante (DSA), que tienen un efecto directo sobre la supervivencia del injerto, relacionada con tres factores:

1. Habilidad de los anticuerpos para reconocer antígenos en el donante.
2. Especificidad de los anticuerpos contra antígenos HLA clase I o clase II.
3. Nivel (título) de los anticuerpos.

Las técnicas más empleadas para la detección de anticuerpos anti- HLA son:

- *Técnicas celulares*, entre ellas **microlinfo-citotoxicidad (CDC)** y citometría de flujo convencional<sup>(20)</sup>. Identifican anticuerpos frente a proteínas de membrana HLA y no-HLA. Es un *screening* poco sensible que permite la realización de pruebas cruzadas. El CDC es un test cualitativo basado en la reactividad específica entre anticuerpos y antígenos que activan el complemento causando muerte celular y pueden ser identificadas por microscopio. Este test puede calcular el porcentaje del panel reactivo de anticuerpos (%PRA), que valora la probabilidad de trasplante<sup>(21)</sup>.
- *Técnicas en fase sólida*: ELISA y **citometría LUMINEX**, siendo esta última la más utilizada. No requieren células viables, se utilizan microesferas cubiertas por antígenos específicos HLA tipo I y II. Los anticuerpos que identifica frente a estas moléculas HLA son del tipo IgG. Estas técnicas cuantifican según la intensidad de la fluoresceína relativa (MFI), no miden la cantidad de anticuerpos. Es un *screening* más sensible y no permite la realización de pruebas cruzadas. Una de las principales limitaciones es que no existe un punto de corte para la MFI y cada laboratorio emplea uno.

En los receptores hipersensibilizados pre-trasplante, con el fin de mejorar la capacidad de trasplantar se puede realizar una prueba cruzada en tiempo real o virtual que consisten en:

- Prueba cruzada en tiempo real, donde se incuban células del donante real con el suero del receptor.
- Prueba cruzada virtual: significa predecir el resultado de la prueba cruzada según el perfil de anticuerpos anti HLA del receptor. Requiere el uso previo de métodos en fase sólida para la identificación de Ác anti HLA.

Recientes estudios han demostrado incremento en la incidencia del rechazo agudo, rechazo persistente, incremento de BOS y empeoramiento en la supervivencia en pacientes con anticuerpos anti HLA, tanto en pacientes sensibilizados pretrasplante como en los que lo desarrollan *de novo* específicos de donante. Alternativamente se han descrito otros anticuerpos no-HLA que pueden contribuir al daño del injerto al actuar frente al colágeno tipo V y frente a la tubulina K-alfa I expresada en las células epiteliales.

Los diferentes patrones clínicos descritos de rechazo humoral son el *rechazo hiperagudo*, desarrollado a las pocas horas del trasplante, con descompensación pulmonar aguda, hipoxemia, edema difuso y hemorragia alveolar. Pueden responder a una terapia antihumoral agresiva, pero su mortalidad es alta. El *rechazo humoral agudo* ocurre más tarde, semanas a años del trasplante. La descripción específica histopatológica tiene controversias, se ha asociado a la existencia de daño vascular con capilaritis pulmonar y mala respuesta a esteroides. Recientes estudios han observado depósitos de inmunoglobulinas y complemento (C1q, C3q, C4q y C5b-9) en el espacio endotelial como posible manifestación de rechazo mediado por anticuerpos, así como la elevación de C4d en el BAL. Westall y cols.<sup>(22)</sup> demostraron que los depósitos de C3d y C4d pueden ocurrir en otras formas de daño pulmonar distintas al rechazo humoral como en infecciones o en la disfunción primaria del injerto. Aunque los hallazgos histopatológicos no sean específicos, la existencia de capilaritis con afectación de pequeños vasos con intimitis o endotelitis y la demostración inmunohistoquímica de depósitos de complemento asociado a la circulación

de anticuerpos anti HLA es una fuerte evidencia de rechazo agudo humoral. Su diagnóstico requiere una aprobación multidisciplinar que incluya hallazgos clínicos, serológicos y patológicos<sup>(23)</sup>.

La plasmaféresis ha sido eficaz en algunas formas de capilaritis no respondedoras de esteroides. La inmunoglobulina intravenosa es una terapia común capaz de descender la inmunidad mediada por anticuerpos al causar la apoptosis de las células B, reduciendo su número<sup>(24)</sup>. Otras posibles medidas descritas son rituximab<sup>(25)</sup> y, en algún caso, se ha descrito el uso de bortezumab<sup>(26)</sup>.

## RESUMEN

Los linfocitos T activados alógenicamente frente al antígeno donante constituyen la base del rechazo del injerto pulmonar, los criterios histopatológicos establecen la severidad a través de la lesión perivascular o peribronquial. Recientemente se ha visto que existe una respuesta inmune más compleja con el desarrollo de mecanismos humorales caracterizados por la circulación de anticuerpos frente al HLA del donante y patrones específicos de respuesta inmune, que circulan de forma paralela al rechazo basado en células T. El riesgo de rechazo se ha visto favorecido por la interacción entre la genética del receptor, terapia inmunosupresora y exposición ambiental, incluyendo las infecciones pulmonares. Un mejor entendimiento en el mecanismo heterogéneo del rechazo es necesario para el desarrollo de terapias que mejoren los resultados a largo plazo del trasplante.

## DISFUNCIÓN CRÓNICA DEL INJERTO

### Introducción

Los resultados del trasplante pulmonar son todavía inferiores a los obtenidos en otros trasplantes como el cardíaco, el renal o el hepático. Esto es debido a que la supervivencia a largo plazo de los receptores de trasplante pulmonar está condicionada por el frecuente desarrollo de rechazo crónico. La manifestación clínico-patológica del rechazo pulmonar crónico es la bronquiolitis obliterante (BO), principal causa

de mortalidad del trasplante pulmonar después del primer año y responsable de alrededor del 30 % de los fallecimientos anuales<sup>(27)</sup>.

La frecuencia del rechazo crónico aumenta con el tiempo de supervivencia post-trasplante, afectando al 12 % de los receptores al primer año y a más del 50 % a los 5 años, tiene mayor impacto en la mortalidad si se manifiesta en los 2 años después de la cirugía<sup>(28)</sup>. Se objetiva un deterioro en la función pulmonar generalmente irreversible y progresivo a pesar de aumentar la inmunosupresión.

### Patogenia

Los mecanismos implicados en el desarrollo de BO incluyen inicialmente fenómenos inflamatorios inmunológicos y no inmunológicos, seguidos de una fase de remodelado y fibrosis. La fase precoz de la BO se caracteriza por el infiltrado linfocitario en la capa submucosa de la vía aérea con migración de linfocitos a través de la membrana basal del epitelio. Posteriormente, se produce la fase fibroproliferativa, conducida por factores de crecimiento que estimulan la proliferación de miofibroblastos y el depósito aberrante de colágeno, con la posterior obliteración de la vía aérea pequeña<sup>(29)</sup>. Podría representar la lesión final secundaria a múltiples y repetitivos daños al epitelio de la vía aérea. Entre los mecanismos implicados en el desarrollo se encuentran<sup>(30)</sup>:

- Factores de riesgo aloinmune: la reactividad aloinmune de las células T en forma de rechazo celular agudo es uno de los factores más implicados, tanto el vascular, especialmente el más severo, como la bronquiolitis linfocítica. En cuanto a la inmunidad humoral, el desarrollo de anticuerpos HLA clase I y II después de la cirugía, incrementa el riesgo de desarrollo de BO y empeora la supervivencia.
- Autoinmunidad: el desarrollo de procesos autoinmunes directamente contra proteínas específicas del epitelio han estado asociadas con la disfunción crónica del injerto. Entre las proteínas implicadas están el colágeno tipo V asociado con una sobrestimación

TABLA 2. Clasificación del síndrome de bronquiolitis obliterante

|       | Clasificación 1993                          | Clasificación 2002  |         |
|-------|---|---|---------|
| BOS 0 | FEV <sub>1</sub> 80 % o más del valor basal | FEV <sub>1</sub> > 90 % del valor basal y<br>FEF <sub>25-75</sub> > 75 % del valor basal      | BOS 0   |
|       |   | FEV <sub>1</sub> 81 a 90 % del valor basal y/o<br>FEF <sub>25-75</sub> ≤ 75 % del valor basal | BOS 0-p |
| BOS 1 | FEV <sub>1</sub> 66 a 80 % del valor basal  | FEV <sub>1</sub> 66 a 80 % del valor basal  | BOS 1   |
| BOS 2 | FEV <sub>1</sub> 51 a 65 % del valor basal  | FEV <sub>1</sub> 51 a 65 % del valor basal  | BOS 2   |
| BOS 3 | FEV <sub>1</sub> ≤ 50 % del valor basal     | FEV <sub>1</sub> ≤ 50 % del valor basal   | BOS 3   |

BOS: síndrome de bronquiolitis obliterante. Tomado de Knoop C, Estenne M. *Clin Chest Med.* 2011; 32: 311-26.

mulación de la IL-17 y la tubulina K- $\alpha$ 1. La circulación de anticuerpos anti-K1 tubulina puede inducir factores de crecimiento profibróticos desde las células epiteliales, dando lugar a fibrosis<sup>(51)</sup>.

- Inmunidad innata en respuesta a daños ambientales, entre los que se encuentran un tiempo de isquemia prolongado, disfunción primaria del injerto, neumonitis por CMV, infección por virus respiratorios, colonización por *Aspergillus* y el reflujo gastroesofágico<sup>(52)</sup>.

### Fenotipos

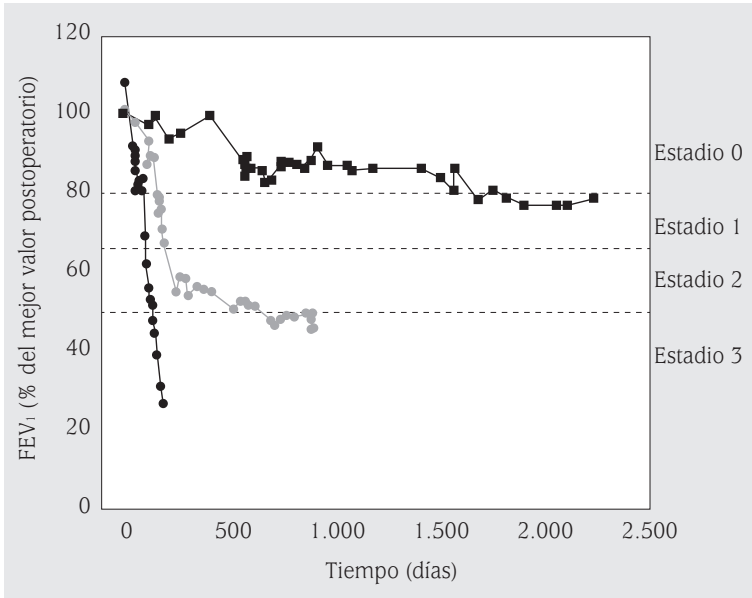
Dado que la BO afecta al pulmón de forma difusa y parcheada, la biopsia transbronquial suele ser poco rentable para su diagnóstico, por lo que se ha acuñado el término de síndrome de bronquiolitis obliterante (BOS) para definir el deterioro progresivo de la función pulmonar secundario a las lesiones fibróticas de la vía aérea, sin necesidad de recurrir al diagnóstico histológico. Suele acompañarse en las imágenes de la TAC de atrapamiento aéreo y bronquiectasias, sin evidencia de infiltrados parenquimatosos significativos.

Se establece el diagnóstico de BOS cuando las cifras del FEV<sub>1</sub> descienden > 20 % en dos medidas consecutivas entre 3-6 semanas respecto al basal. Se considera el FEV<sub>1</sub> basal la media de los dos valores mejores del FEV<sub>1</sub> con más de 3 semanas entre las mediciones, tras

excluir otras causas como infección, rechazo agudo o alteraciones de la anastomosis bronquial. Y, además, la caída del FEV<sub>1</sub> debe acompañarse del descenso del índice FEV<sub>1</sub>/FVC, ya que, en pacientes en que baje el FEV<sub>1</sub> en el contexto de un defecto ventilatorio restrictivo, no se considera como BOS. Según lo acordado por ISHLT en 1993, la gravedad de la BOS se pondera en función de la disminución del FEV<sub>1</sub> respecto al basal. El grado I de BOS con cifras de FEV<sub>1</sub> entre 66-80 % del basal; grado 2: con un FEV<sub>1</sub> entre el 51-65 % del basal; grado 3: FEV<sub>1</sub> entre 0 y 50 % del basal. Existen nuevos criterios que han sido creados para la detección precoz de la disfunción del injerto, incluye estadio BOS potencial: definida por descenso del 10-19 % en el FEV<sub>1</sub> o un 25 % o más en los flujos espiratorios medios (FEF 25-75 %) del basal<sup>(53)</sup> (Tabla 2).

La evolución clínico-funcional de la BOS es muy variable y se han descrito tres patrones diferentes de evolución en función de la pendiente de caída del FEV<sub>1</sub>: 1) evolución rápida, con un descenso progresivo e irreversible del FEV<sub>1</sub>; 2) deterioro rápido inicial con posterior estabilización; y 3) deterioro lento y progresivo (Fig. 1).

La BOS no es la única forma de manifestarse el rechazo crónico, últimamente se han descrito otros patrones diferentes al obstructivo, que no quedan incluidos con esta definición<sup>(54)</sup>.



**FIGURA 1.** Cambios del FEV<sub>1</sub> en función del tiempo en tres pacientes con disfunción crónica del injerto (Knoop C, Estenne M. Clin Chest Med. 2001; 32: 311-26).

La disfunción crónica del injerto (CLAD) probablemente sea mejor concepto que BOS para definir el declinar crónico del FEV<sub>1</sub>. En los últimos años se ha visto que CLAD muestra una condición heterogénea, definiendo diferentes fenotipos entre los que se encuentran, además de la clásica BOS, otros patrones que incluyen reversibilidad parcial a la obstrucción de la vía aérea, deterioro ventilatorio restrictivo y alteraciones en el parénquima pulmonar<sup>(35,36)</sup> como:

- *Disfunción del injerto neutrofílica reversible (NRAD)*, caracterizada por neutrofilia en la vía aérea (BAL > 15% neutrófilos) y mejoría funcional (> 10%) tras el tratamiento con azitromicina. Suele desarrollarse en el primer año postrasplante y progresar lentamente<sup>(37-40)</sup>.
- *Síndrome del injerto restrictivo (RAS)* se define como CLAD con una irreversible caída en la TLC < 10% respecto al valor basal, acompañado en la radiología de un patrón de fibrosis, de predominio en LLSS. Se presenta entre el 25-35% de los CLAD, progresa de forma más rápida y tiene peor pronóstico que la BOS (Fig. 2)<sup>(41)</sup>.

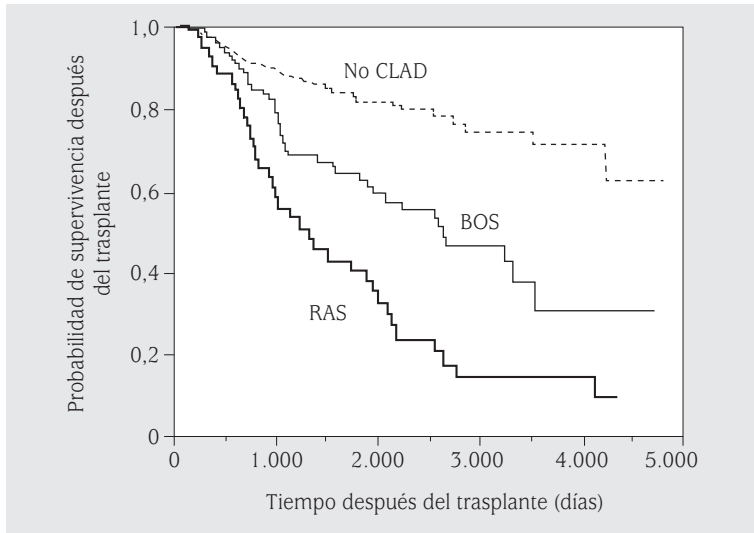
**TABLA 3. Propuesta para identificación de los diferentes fenotipos**

|   |
|---|
| Caída del FEV <sub>1</sub> < 10% del FEV <sub>1</sub> basal                           |
| 1. Afectación extrapulmonar (obesidad, parálisis diafragmática...)                    |
| 2. Otra causa pulmonar (rechazo agudo, infección...)                                  |
| 3. Sospecha de CLAD: test de azitromicina:  |
| • Responde mejoría del FEV <sub>1</sub> > 10%: NRAD                                   |
| • FEV <sub>1</sub> no respondedor y progresión caída de FEV <sub>1</sub> > 20%: CLAD: |
| CLAD en función de la capacidad pulmonar total:                                       |
| a. Obstruictiva: BOS  |
| b. Restrictiva: RAS   |

Una posible propuesta para la identificación de los diferentes fenotipos se muestra en la tabla 3.

**Seguimiento y tratamiento**

La supervivencia a los 5 años del diagnóstico de rechazo crónico es del 25 al 43%. El



**FIGURA 2.** Supervivencia después del trasplante en función de los diferentes fenotipos (Sato et al. J Heart Lung Transplant. 2011; 30: 735-42).

objetivo fundamental del seguimiento post-trasplante es intentar detectarlo precozmente. Se emplean pruebas de función pulmonar, especialmente la espirometría, y se han introducido recientemente la determinación de marcadores inflamatorios en aire exhalado y en esputo inducido. Para definir los diferentes fenotipos son necesarias herramientas como la capacidad pulmonar total, lavado broncoalveolar y tomografía computarizada de alta resolución.

Las diferentes estrategias en el tratamiento del rechazo crónico son confusas, ya que los estudios realizados en su mayoría tienen un tamaño muestral pequeño, población heterogénea, uso concomitante con otros inmunosupresores y falta de un grupo control<sup>(42)</sup>. La terapia actualmente empleada para prevenir y tratar el desarrollo de la BO se basa en:

1. Aumento de la inmunosupresión.
2. Valorar la introducción de azitromicina a dosis baja y durante largo tiempo.
3. Minimizar el riesgo de infección con antibioterapia nebulizada y tratamiento temprano de la *Pseudomonas*.
4. Identificar y tratar el reflujo gastro-esofágico.
5. Rehabilitación pulmonar.
6. Irradiación total linfoide o aféresis.

7. Retrasplante en pacientes con evolución progresiva y que cumpla criterios.

Entre las posibles terapias futuras que actualmente están en vías de desarrollo se encuentran fármacos inmunosupresores como la ciclosporina inhalada; antifibróticos como la pirferidona y antagonistas de los receptores de la endotelina; fármacos antiinflamatorios como el montelukast, la vitamina D y el anti TNF alfa; y el desarrollo de la terapia basada en la prevención del componente humoral, que contribuye en la patogénesis del rechazo<sup>(43)</sup>.

## CONCLUSIONES

CLAD es un factor limitante en la supervivencia a largo plazo del trasplante pulmonar. Mientras que la respuesta aloinmune tiene un claro papel en la patogénesis del rechazo crónico, causas no específicas de daño en la vía aérea pueden aparecer y estimular su desarrollo. La inmunosupresión no específica parece permitir la acomodación de algunos de los pulmones trasplantados, pero la mayoría experimentan una disfunción tardía en forma de BO.

Las lesiones fibróticas de la vía aérea son irreversibles, por lo que el único tratamiento eficaz es su prevención primaria y su detec-

ción precoz, cuando aún no se han establecido dichas lesiones. Actualmente no existe ninguna terapia capaz de tratar la BO, por lo que definir mejor los diferentes fenotipos puede ayudar a determinar la supervivencia, así como conocer los factores de riesgo y la patogénesis nos puede ayudar a prevenir su desarrollo y mejorar los resultados del trasplante a largo plazo.

### RECIDIVA DE LA ENFERMEDAD DE BASE

Hay descritos casos de recidiva de la enfermedad de base dentro de las patologías pulmonares intersticiales como son:

- La sarcoidosis, se han descrito casos desde semanas a 2 años postrasplante. La recidiva de la enfermedad, en general no ha afectado ni al paciente, ni a la supervivencia<sup>(44)</sup>.
- La linfangioleiomiomatosis (LAM) representa el 1,1 % de los trasplantes pulmonares. La recurrencia después del trasplante ha sido descrita en pocos casos, sin observarse repercusión clínica. Karbownicek y cols.<sup>(45)</sup> demostraron en un paciente que las células LAM migraron y metastatizaron en el injerto pulmonar después del trasplante, a pesar de ser histológicamente benignas. Tanto la LAM como el síndrome de bronquiolitis obliterante se caracterizan por tener un patrón obstructivo en la espirometría, por lo que debe incluirse en el diagnóstico diferencial si existe un deterioro de la función pulmonar.
- Existen dos casos de neumonía intersticial descamativa descritos en la literatura, uno respondió bien al tratamiento con esteroides y en el otro no hubo respuesta al aumento de inmunosupresión, confirmando el diagnóstico en la autopsia<sup>(46)</sup>.
- Granulomatosis de las células de Langerhans, la recurrencia de la enfermedad en el pulmón trasplantado tiene implicaciones en la patogénesis, sugiriendo la alteración primaria en las células de Langerhans o células dendríticas. Ettienne y cols.<sup>(47)</sup> mostraron dos casos de recurrencia observados

en pacientes que habían vuelto a fumar. Sin embargo, Dauriat y cols.<sup>(48)</sup> relacionaron la recurrencia con la afectación preoperatoria extra-pulmonar y no con la recaída al tabaco. El rango de recidiva de la histiocitosis en su serie fue del 20 %.

- Proteínosis alveolar (PA): la recurrencia de la enfermedad en el pulmón trasplantado apoya la teoría de la reducción del aclarado alveolar secundaria a la disminución de la actividad de los macrófagos. Esto pudiera ser por un defecto en la circulación de los monocitos. Gaine y O'Marcaigh<sup>(49)</sup> exponen que un defecto genético en GM-CSF debería ser considerado como causa de PAP primaria y un trasplante de médula ósea debería tenerse en cuenta como tratamiento curativo en PAP en estadios iniciales.
- Hemosiderosis pulmonar idiopática: Calabrese y cols.<sup>(50)</sup> describen un caso de recidiva de la enfermedad a los 3 años de haber sido sometido a trasplante pulmonar bilateral.

En conclusión, la recurrencia de la enfermedad de base se debe tener en cuenta en el diagnóstico diferencial del deterioro funcional observado en el seguimiento de un trasplante pulmonar, especialmente en ausencia de infección, rechazo o signos de bronquiolitis obliterante.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Stewart S, Fishbein MC, Snell GI et al. Revision of the 1996 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of lung rejection. *J Heart Lung Transplant.* 2007; 26 (12): 1229-42.
2. Van Muylem A, Melot C, Antoine M et al. Role of pulmonary function in the detection of allograft dysfunction after heart-lung transplantation. *Thorax.* 1997; 52 (7): 643-7.
3. Ng YL, Paul N, Patsios D et al. Imaging of lung transplantation: review. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 192 (Suppl 3): S1-13 [quiz: S14-9].
4. Trulock EP, Ettinger NA, Brunt EM et al. The role of transbronchial lung biopsy in the treatment of lung transplant recipients. An analysis of 200 consecutive procedures. *Chest.* 1992; 102 (4): 1049-54.



5. Valentine VG, Gupta MR, Weill D et al. Single-institution study evaluating the utility of surveillance bronchoscopy after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2009; 28 (1): 14-20.
6. Gregson AL, Hoji A, Saggarr R, et al. Bronchoalveolar immunologic profile of acute human lung transplant allograft rejection. *Transplantation.* 2008; 85 (7): 1056-9.
7. Meehan AC, Sullivan LC, Mifsud NA et al. Natural killer cell activation in the lung allograft early post-transplantation. *Transplantation.* 2010; 89 (6): 756-63.
8. Vanaudenaerde BM, Dupont LJ, Wuyts WA et al. The role of interleukin-17 during acute rejection after lung transplantation. *Eur Respir J.* 2006; 27 (4): 779-87.
9. Bhorade SM, Yu A, Vigneswaran WT et al. Elevation of interleukin-15 protein expression in bronchoalveolar fluid in acute lung allograft rejection. *Chest.* 2007; 131 (2): 533-8.
10. Ross DJ, Moudgil A, Bagga A et al. Lung allograft dysfunction correlates with gamma-interferon gene expression in bronchoalveolar lavage. *J Heart Lung Transplant.* 1999; 18 (7): 627-36.
11. Glanville AR, Aboyoum CL, Havryk A et al. Severity of lymphocytic bronchiolitis predicts long-term outcome after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 177 (9): 1033-40.
12. Zheng HX, Burckart GJ, McCurry K et al. Interleukin-10 production genotype protects against acute persistent rejection after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2004; 23 (5): 541-6.
13. Palmer SM, Burch LH, Trindade AJ et al. Innate immunity influences long-term outcomes after human lung transplant. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 171 (7): 780-5.
14. Kumar D, Husain S, Chen MH et al. A prospective molecular surveillance study evaluating the clinical impact of community-acquired respiratory viruses in lung transplant recipients. *Transplantation.* 2010; 89 (8): 1028-33.
15. Glanville AR, Gencay M, Tamm M et al. Chlamydia pneumoniae infection after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2005; 24 (2): 131-6.
16. Reams BD, Musselwhite LW, Zaas DW et al. Alemtuzumab in the treatment of refractory acute rejection and bronchiolitis obliterans syndrome after human lung transplantation. *Am J Transplant.* 2007; 7 (12): 2802-8.
17. Iacono A, Dauber J, Keenan R et al. Interleukin 6 and interferon-gamma gene expression in lung transplant recipients with refractory acute cellular rejection: implications for monitoring and inhibition by treatment with aerosolized cyclosporine. *Transplantation.* 1997; 64 (2): 263-9.
18. Dall'Amico R, Murer L. Extracorporeal photochemotherapy: a new therapeutic approach for allograft rejection. *Transfus Apher Sci.* 2002; 26 (3): 197-204.
19. Valentine VG, Robbins RC, Wehner JH et al. Total lymphoid irradiation for refractory acute rejection in heart-lung and lung allografts. *Chest.* 1996; 109 (5): 1184-9.
20. Palmer SM, Davis RD, Hadjiliadis D et al. Development of an antibody specific to major histocompatibility antigens detectable by flow cytometry after lung transplant is associated with bronchiolitis obliterans syndrome. *Transplantation.* 2002; 74 (6): 799-804.
21. Hadjiliadis D, Chaparro C, Reinsmoen NL et al. Pre-transplant panel reactive antibody in lung transplant recipients is associated with significantly worse post-transplant survival in a multicenter study. *J Heart Lung Transplant.* 2005; 24 (Suppl 7): S249-54.
22. Westall GP, Snell GI, McLean C et al. C3d and C4d deposition early after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2008; 27 (7): 722-8.
23. Yousem SA, Zeevi A. The histopathology of lung allograft dysfunction associated with the development of donor-specific HLA Alloantibodies. *Am J Surg Pathol.* 2012; 36: 987-92.
24. Appel JZ 3rd, Hartwig MG, Davis RD et al. Utility of peritransplant and rescue intravenous immunoglobulin and extracorporeal immunoadsorption in lung transplant recipients sensitized to HLA antigens. *Hum Immunol.* 2005; 66 (4): 378-86.
25. Vo AA, Lukovsky M, Toyoda M et al. Rituximab and intravenous immune globulin for desensitization during renal transplantation. *N Engl J Med.* 2008; 359 (3): 242-51.
26. Neumann J, Tarrasconi H, Bortolotto A et al. Acute humoral rejection in a lung recipient: reversion with bortezomib. *Transplantation.* 2010; 89 (1): 125-6.
27. Lama R, Santos F, Álvarez A, Algar FJ, Baamonde C, Quero F et al. Analysis of lung transplant recipients surviving beyond 5 years. *Transplantation Proceedings.* 2005; 37: 1523-5.
28. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Dobbels F et al. The Registry of the International Society for Heart

- and Lung Transplantation: 29th adult lung and heart-lung transplant report-2012. *J Heart Lung Transplant*. 2012; 31 (10): 1073-86.
29. Estenne M, Maurer JR, Boehler A, Egan J, Frost A, Hertz M et al. Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: an update of the diagnostic criteria. *J Heart Lung Transplant*. 2002; 21: 297-310.
  30. Knoop C, Estenne M. Chronic allograft dysfunction. *Clin Chest Med*. 2011; 32: 311-26.
  31. Hachem RR, Tiriveedhi V, Patterson GA, Aloush A, Trulock EP, Mohanakumar T. Antibodies to  $\kappa$ - $\alpha$  1 tubulin and collagen V are associated with chronic rejection after lung transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2012; 12: 2164-71.
  32. Weigt SS, Wallace WD. Chronic allograft rejection: epidemiology, diagnosis, pathogenesis, and treatment. *Semin Respir Crit Care Med*. 2010; 31 (2): 189-207.
  33. Martínez J, Paradis IL, Dauber JH, Grgurich W, Richards T, Yousem S et al. Spirometry values in stable lung transplant recipients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997; 155: 285-90.
  34. Todd JL, Palmer SM. Bronchiolitis obliterans syndrome the final frontier for lung transplantation. *Chest*. 2011; 140 (2): 502-8.
  35. Verleden GM, Vos R, Verleden SE, De Wever W, De Vleeschauwer SI, Willems-Widyastuti A et al. Survival determinants in lung transplant patients with chronic allograft dysfunction. *Transplantation*. 2011; 92: 703-8.
  36. Verleden GM, Dupont LJ, Van Raemdonck DE. Is it bronchiolitis obliterans syndrome or is it chronic rejection: a reappraisal? *Eur Respir J*. 2005; 25: 221-4.
  37. Robin Vos et al. Anti-inflammatory and immunomodulatory properties of azithromycin involved in treatment and prevention of chronic lung allograft rejection. *Transplantation*. 2012; 94: 101-9.
  38. Vos R, Vanaudenaerde BM, Ottevaere A, Verleden SE, De Vleeschauwer SI, Willems-Widyastuti A et al. Long-term azithromycin therapy for bronchiolitis obliterans syndrome: divide and conquer? *Heart Lung Transplant*. 2010; 29 (12): 1358-68.
  39. Jain R, Hachem RR, Morrell MR, Trulock EP, Chakinala MM, Yusen RD et al. Azithromycin is associated with increased survival in lung transplant recipients with bronchiolitis obliterans syndrome. *J Heart Lung Transplant*. 2010; 29 (5): 531-7.
  40. Fisher AJ. Azithromycin and bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation: is prevention better than cure? *Eur Respir J*. 2011; 37: 10-2.
  41. Sato M, Waddell TK, Wagnetz U, Roberts HC, Hwang DM, Haroon A et al. Restrictive allograft syndrome (RAS): A novel form of chronic lung allograft dysfunction. *J Heart Lung Transplant*. 2011; 30: 735-42.
  42. Hayes A. Review of bronchiolitis obliterans syndrome and therapeutic strategies. *Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2011; 6: 92.
  43. Borro JM. Avances en la inmunosupresión del trasplante pulmonar. *Med Intensiva*. 2012.
  44. Martínez FJ, Orens JB, Deeb M, Brunsting LA, Flint A, Lynch JP 3<sup>rd</sup>. Recurrence of sarcoidosis following bilateral allogeneic lung transplantation. *Chest*. 1994; 106: 1597-9.
  45. Karbowniczek M, Astrinidis A, Balsara BR, Testa JR, Lium JH, Colby TV et al. Recurrent lymphangiomyomatosis after transplantation: genetic analyses reveal a metastatic mechanism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 167 (7): 976-82.
  46. Verleden GM, Sels F, Van Raemdonck D, Verbeke EK, Lerut T, Demedts M. Possible recurrence of desquamative interstitial pneumonitis in a single lung transplant recipient. *Eur Respir J*. 1998; 11: 971-4.
  47. Etienne B, Bertocchi M et al. Relapsing pulmonary Langerhans cell histiocytosis after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 157: 288-91.
  48. Dauriat G, Mal H et al. Lung transplantation for pulmonary langerhans' cell histiocytosis: a multicenter analysis. *Transplantation*. 2006; 81: 746-50.
  49. Gaine SP, O'Marcaigh AS. Pulmonary alveolar proteinosis: lung transplant or bone marrow transplant? *Chest*. 1998; 113 (2): 563-4.
  50. Calabrese F, Giacometti C, Rea F, Loy M, Sartori F, Di Vittorio G et al. Recurrence of idiopathic pulmonary hemosiderosis in a young adult patient after bilateral single-lung transplantation. *Transplantation*. 2002; 74 (11): 1643-4.



# MONITORIZACIÓN DEL PACIENTE CON TRASPLANTE PULMONAR. COMPLICACIONES SISTÉMICAS

Felipe M. Zurbarano Goñi, David Iturbe Fernández, José M. Cifrián Martínez

## MONITORIZACIÓN DEL PACIENTE CON TRASPLANTE PULMONAR

El objetivo final del trasplante pulmonar es conseguir que los pacientes sometidos a dicha técnica terapéutica vivan el mayor tiempo posible y en las mejores condiciones clínicas posibles. La supervivencia del trasplante en España es del 72 y 60%<sup>(1)</sup> al año y 3 años, respectivamente, y si se excluyen los fallecidos durante los 3 primeros meses, del 90 y 75%, respectivamente.

Hay en la actualidad en España pacientes que han sido trasplantados hace más de 18 años, con una excelente calidad de vida, otros han fallecido por causas accidentales, accidentes de tráfico, etc., o causas naturales no relacionadas directamente con el trasplante al que fueron sometidos.

Los pacientes portadores de un trasplante pulmonar, al igual que otros también sometidos a procedimientos terapéuticos complejos, están expuestos a una serie de complicaciones derivadas del propio procedimiento, estenosis de la vía aérea, rechazo, etc., o de la iatrogénica

generada por el tratamiento médico concomitante y que más adelante se analizará. El conocimiento de estas complicaciones y el control estricto de estos pacientes nos permitirá detectarlas precozmente y, por tanto, solucionarlas, si esto es posible, con la mayor eficacia.

Por todo ello, se recomienda realizar periódicamente una serie de controles que incluya el repaso pormenorizado de la correcta toma de la medicación prescrita, control de la situación funcional y radiológica del injerto y una valoración de las posibles complicaciones que puedan surgir.

Estos controles deben realizarse por el equipo trasplantador durante el primer año y, posteriormente, de forma conjunta y alternativa por este y por el equipo responsable del paciente, que debiera adquirir mayor protagonismo con el paso del tiempo, quedando el equipo de trasplante para las revisiones anuales y como apoyo y colaboración ante las complicaciones que puedan surgir.

La periodicidad con la que deben realizarse (Tabla 1) si la evolución del paciente es

TABLA 1. Periodicidad y tipo de controles a efectuar en el trasplante pulmonar

|   | 3 M            | 6 M | 9 M       | 12 M | 18 M                 | 2 A       | 3 A | 4 A |
|---|----------------|-----|-----------|------|----------------------|-----------|-----|-----|
| Visita clínica  | Mensual        |     | Bimensual |      | Trimestral           | Semestral |     |     |
| Historia con exploración, analítica y espirometría en cada visita |                |     |           |      |                      |           |     |     |
| Rx de tórax   | En cada visita |     |           |      | Cuando esté indicada |           |     |     |
| PFR completas   | XX             | XX  | XX        | XX   | XX                   | XX        | XX  | XX  |
| TAC tórax   | XX             | XX  |           | XX   | XX                   | XX        | XX  |     |
| Ecocardiograma  | XX             | XX  |           | XX   |                      | XX        |     | XX  |
| Densitometría   |                | XX  |           | XX   |                      | XX        |     | XX  |

TABLA 2. Complicaciones no neumológicas\*

|                                | 1 año (%) | 5 años (%) | 10 años (%) |
|--------------------------------|-----------|------------|-------------|
| HTA                            | 52%       | 82,9%      |             |
| Disfunción renal               | 23,7      | 56,1       |             |
| Creatinina anormal < 2,5 mg/dl | 16,5      | 36,7       |             |
| Creatinina > 2,5               | 5,4       | 15,5       |             |
| Diálisis/Tx                    | 1,7       | 3,2        | 14,4        |
| Hiperlipidemia                 | 25        | 57,9       |             |
| Diabetes                       | 25,5      | 40,5       |             |
| Osteoporosis                   |           |            |             |
| Complicaciones neurológicas    |           |            | 26          |
| Complicaciones digestivas      |           |            | 60          |

\*Tomada en parte de ref. 2.

satisfactoria, es mensualmente durante los 6 primeros meses, bimensual hasta completar el primer año. Bi o trimestralmente durante el 2º año y trimestral o semestralmente de por vida, alternándose ambos equipos de tal forma que el paciente solo deba acudir al Hospital trasplantador 1 o 2 veces al año, siempre dependiendo de su evolución.

Los controles incluyen: anamnesis con repaso de la toma de la medicación prescrita, toma de TA y exploración física, analítica (hemograma, bioquímica perfil completo, orina, antigenemia CMV y niveles de la medicación inmunosupresora) y espirometría en cada visita. PFR con volúmenes, difusión y test de 6 minutos marcha cada 3 meses durante el primer año, cada 6 meses el segundo año y anualmente de por vida. TAC torácica a las 6 semanas, 3, 6, 12 y 18 meses y, con posterioridad, anualmente.

Ecocardiograma a los 3 y 6 meses, al año y dos años y con posterioridad cada 2 años.

Densitometría a los 6 meses, al año y cada 2 años.

Todo salvo que por indicación clínica haya que realizarlas antes junto con otras complementarias para determinar la naturaleza de dicha indicación.

Con ello conseguiremos vigilar la evolución del injerto y realizar los cambios necesarios en el tratamiento inmunosupresor lo más precoz posible, cuando la situación así lo aconsejen (detección precoz de RA y/o BOS, infección CMV, etc.) y vigilar la aparición de iatrogénica (leucopenia, hipercolesterolemia, insuficiencia renal, etc.), controlándola de forma más eficaz y con las menores consecuencias.

### COMPLICACIONES MÉDICAS

Las complicaciones médicas no neumológicas no repercuten sobre el estado del injerto, pero tienen una gran trascendencia en el estado del paciente y son una causa no excepcional de mortalidad, algunas se desarrollan de forma progresiva a lo largo del tiempo (insuficiencia renal crónica) y es necesario controlarlas para minimizar sus consecuencias y otras son de aparición espontánea y es necesario detectarlas precozmente (perforación de colon).

Según los diversos análisis y registros las más frecuentes son (Tabla 2): hipertensión arterial, disfunción-insuficiencia renal aguda y crónica, hiperlipidemia, diabetes, osteoporosis, tumores, complicaciones digestivas y neuropsiquiátricas<sup>(2)</sup>.

### Hipertensión arterial (HTA)

Se calcula que afecta al 52 % de los trasplantes pulmonares al año del trasplante y al 83 % a los 5 años. Producida por la medicación inmunosupresora es un factor desencadenante de complicaciones cardiovasculares y un factor agravante de la disfunción renal<sup>(3)</sup>.

La monitorización periódica en la toma de TA y su control mediante la utilización de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o bloqueantes del receptor de la angiotensina enlentece la progresión del daño renal.

### Disfunción renal

La alteración de la función renal es una de las complicaciones más frecuentes en el trasplante pulmonar. Se calcula que, a los 6 meses del trasplante, el 91 % de los pacientes tienen cierto grado de deterioro de la función renal<sup>(4)</sup>, esta alteración puede manifestarse como una insuficiencia renal aguda (IRA) o como una disfunción renal crónica (DRC) de mayor o menor gravedad.

La *insuficiencia renal aguda* puede aparecer en el postoperatorio inmediato como consecuencia de alteraciones hemodinámicas graves y/o utilización de drogas nefrotóxicas, o bien en el periodo tardío como agravamiento de un daño renal crónico por la utilización de contrastes yodados, drogas nefrotóxicas o en el seno de un síndrome hemolítico urémico por inhibidores de la calcineurina.

En el periodo precoz, para cualquier grado de IRA, se calcula una incidencia del 59-63 %<sup>(5-7)</sup> y entre el 8 y 13 % necesita tratamiento renal sustitutivo. La IRA de grado medio, R e I según la clasificación RIFLE (Tabla 3), no se asocia a riesgo de mortalidad, mientras que la IRA grave clase F se asocia con mayor mortalidad hospitalaria y al año.

*Insuficiencia renal crónica.* Su incidencia es muy elevada, según los datos del último registro internacional, 23,7 % al año y 56 % a los 5 años<sup>(2)</sup> con un 4 % que ha precisado diálisis o trasplante renal y un 14,4 % a los 10 años del trasplante. Su desarrollo incrementa el riesgo de muerte por 4-5.

TABLA 3. Criterios RIFLE\*. ADQI Guía 2004

| RIFLE               | GFR                                  |
|---------------------|--------------------------------------|
| Riesgo              | Incremento de Cr sérica × 1,5        |
| Injury              | Incremento de Cr sérica × 2          |
| Failure             | Incremento de Cr sérica × 3          |
| Loss                | Pérdida de función renal > 4 semanas |
| Enfermedad terminal | Enfermedad > 3 meses                 |

\*Tomada de ref. 6.

La alteración de la función renal es muy acusada durante los 6 primeros meses posttrasplante, donde se calcula una pérdida de filtrado glomerular de 4,5 ml/min/mes, con posterioridad la pérdida de función se enlentece, calculando una pérdida de 1 ml/min/mes durante el segundo semestre postrasplante<sup>(5,8)</sup>.

Se atribuye a la nefrotoxicidad de los inhibidores de la calcineurina (CNI) que produce, en la fase precoz, una vasoconstricción reversible de la arteriola glomerular aferente y eferente que aumenta la resistencia reno-vascular y disminuye el filtrado glomerular<sup>(9)</sup>. Este efecto dañino es potenciado por otros factores como HTA, diabetes y tratamientos nefrotóxicos.

Este cuadro vascular inicial se convierte posteriormente en un cuadro de lesión histológica característica no reversible y progresiva. Estudios histológicos renales por biopsia han comprobado que hay dos tipos de lesiones predominantes, las propias de la toxicidad por CNI, que aparecen en el 35 % de las biopsias, y las propias de la nefropatía hipertensiva, que aparece en el 43 %. En el 12 % aparecen otros tipos de lesiones renales. En la mayoría coexisten datos histológicos de nefrotoxicidad por CNI y por HTA<sup>(10,11)</sup>.

Por tanto, es igualmente importante la monitorización de niveles séricos de CNI y la minimización de las dosis o el cambio de IS,

que el estricto control de la TA. Cuando ambos se realizan correctamente y, sobre todo, si se realiza de forma precoz, es posible recuperar cierto grado de función renal. La utilización de tacrolimus como inmunosupresor de base, en lugar de ciclosporina durante los 6 primeros meses, se asocia con menor disfunción renal<sup>(4)</sup>.

### Complicaciones digestivas

Las complicaciones gastrointestinales son una fuente importante de morbilidad en el trasplante pulmonar. La mayoría de los pacientes presentan algún tipo de alteración digestiva en algún momento de la evolución<sup>(12,13)</sup>. Existen diferencias entre las distintas patologías, siendo la fibrosis quística la que presenta con más frecuencia alteraciones a este nivel<sup>(14)</sup>. Este tipo de complicaciones tienen un importante impacto en la supervivencia global.

Las complicaciones digestivas más frecuentes con las hepatobiliares, fundamentalmente coledocolitiasis y colelitiasis, la mayoría de centros realizan una ecografía abdominal como parte del estudio pretrasplante y en algunos casos está indicada la realización de una colecistectomía programada antes de que el paciente sea incluido en lista de espera. En segundo lugar en frecuencia se encuentran las alteraciones del ritmo gastrointestinal. La diarrea está asociada, en la mayoría de los casos, a alteraciones de la flora intestinal por el uso habitual de antibióticos de amplio espectro y, en menor proporción, a las infecciones por citomegalovirus. La gastroparesia y las obstrucciones intestinales son también frecuentes<sup>(15)</sup>. La gastroparesia supone un riesgo especial ya que altera la absorción de los fármacos, especialmente de los anticalcineurínicos, además favorece el reflujo gastroesofágico. Este reflujo parece estar claramente infradiagnosticado al ser, en la mayoría de los casos asintomático; además, el trasplante pulmonar es un importante factor favorecedor del reflujo incluso en pacientes que previamente presentaban un estudio de función esofágica normal<sup>(15)</sup>. Además, parece jugar un papel fundamental en el deterioro del pulmón trasplantado favorecien-

do, posiblemente, el desarrollo de disfunción crónica del injerto, que puede ser revertido en algunos casos tras realizarse cirugía antirreflujo<sup>(16)</sup>. Menos frecuentes pero de importante gravedad son las perforaciones gástricas o intestinales, éstas suelen requerir tratamiento agresivo y suponen un mal pronóstico y elevada mortalidad.

La mayoría de estas complicaciones se resuelven con tratamiento conservador, sin embargo otras precisan cirugía, siendo las más obstrucciones intestinales y las alteraciones biliares las que con más frecuencia se intervienen.

### Complicaciones cardíacas

#### *Fibrilación auricular (FA)*

Se trata de la arritmia más frecuente en la cirugía torácica no cardíaca, la incidencia en trasplante pulmonar está en torno al 18-39%. La etiología de su aparición es incierta, se estima que se debe a diversos factores, incluyendo causas inflamatorias, alteraciones hemodinámicas, manipulación cardíaca durante la cirugía y liberación de catecolaminas debido a ansiedad y dolor tras la intervención. Los factores de riesgo más importantes para FA incluyen edad mayor de 50 años, sexo femenino, tabaquismo, FA previa, diagnóstico de fibrosis pulmonar idiopática, trasplante bipulmonar, enfermedad coronaria, uso de fármacos vasopresivos, e hipertrofia auricular izquierda en ecocardiograma. En cuanto a la hipertensión pulmonar, hay importantes diferencias en los estudios realizados ya que, mientras que ciertos autores afirman que es un importante factor de riesgo para la aparición de FA, otros sugieren que una presión elevada de la arteria pulmonar antes del trasplante es un factor protector en cuanto a la aparición de arritmias auriculares tras la intervención<sup>(17)</sup>.

Se trata de una complicación que ocurre en los primeros días postrasplante y de duración corta, persiste una media de  $3 \pm 10$  días<sup>(18)</sup>. Su aparición puede dar lugar a inestabilidad hemodinámica, disnea y, en algunos casos, edema agudo de pulmón. Sin embar-

go, la mayor parte son controladas de forma satisfactoria con terapia farmacológica y no tienen una importante trascendencia clínica a nivel hemodinámico, tampoco está asociada a mayor incidencia de eventos tromboembólicos. La mayoría de los pacientes se encuentran en ritmo sinusal en el momento del alta hospitalaria. Por lo general, no está indicado el uso de antiarrítmicos de forma crónica ni la anticoagulación prolongada en la mayoría de los casos. Su aparición pasados los primeros meses del trasplante es mucho más infrecuente.

La presencia de FA en el postoperatorio de trasplante pulmonar está asociada con mayor estancia hospitalaria y mayor mortalidad hospitalaria. Sin embargo, parece que esta no es un factor de riesgo en sí misma sino un marcador de comorbilidades que empeoran el pronóstico del trasplante.

En cuanto al tratamiento, existe una guía del manejo de la FA tras cirugía torácica; en primer lugar, debemos intentar controlar la respuesta ventricular mediante digoxina,  $\beta$ -bloqueantes o calcioantagonistas. Después podemos usar fármacos antiarrítmicos, fundamentalmente amiodarona. En los casos refractarios al tratamiento farmacológico se puede plantear la cardioversión eléctrica<sup>(19)</sup>. La mayoría de los casos responden de forma rápida al tratamiento por lo que no es necesaria la anticoagulación.

### **Enfermedad coronaria**

En muchos casos los pacientes candidatos a trasplante pulmonar presentan importantes factores de riesgo cardiovascular. Así, algunas series describen hasta un 20 % de enfermedad coronaria en los candidatos mayores de 40 años. Clásicamente, la coronariopatía severa era una contraindicación para el trasplante. Sin embargo, en la actualidad, los pacientes con lesiones revascularizables pueden ser candidatos a la intervención, siempre que la función del ventrículo izquierdo esté conservada y que no existan otras comorbilidades derivadas de la aterosclerosis.

Los pacientes que carecen de factores de riesgo cardiovascular antes del trasplante tienen altas probabilidades de desarrollarlos después. Esto es debido, fundamentalmente, a la terapia farmacológica, tanto los anticalcineurínicos como los corticoesteroides han demostrado favorecer el desarrollo de dislipemia, hipertensión arterial y diabetes. Así, tras tres años de la intervención en pacientes sin factores de riesgo cardiovasculares previos, el 90 % de los pacientes al menos uno de ellos y el 40 % desarrolla dos o más<sup>(20)</sup>.

Este hecho hace que el riesgo de cardiopatía isquémica sea notablemente mayor por lo que el control de estos factores de riesgo debe ser exhaustivo. En este sentido, tienen una importancia notable las estatinas ya que, además de disminuir los niveles séricos de colesterol, parecen ser protectores en cuanto al desarrollo de rechazo crónico<sup>(21)</sup>.

### **Osteoporosis**

La osteoporosis es una complicación común tras un trasplante y está relacionada con un incremento en la incidencia de fracturas y de la morbilidad en los receptores del trasplante<sup>(22)</sup>.

Para su detección existen diferentes procedimientos, siendo el más importante la medición de la densidad mineral ósea (DMO) en columna lumbar y fémur, denominada densitometría.

Se considera DMO normal cuando es inferior a una desviación estándar (DE) respecto a la media de referencia para adultos jóvenes sanos (*T-score*). En general, cada pérdida unitaria de DE supone un descenso en la masa ósea del 10-15 %. Se define osteopenia cuando el *T-score* está entre -1 y -2,5 DE y osteoporosis cuando es menor o igual a -2,5 DE. Se denomina osteoporosis establecida cuando el *T-score* está por debajo de -2,5 DE y haya una o más fracturas relacionadas con fragilidad ósea. La osteoporosis será considerada grave cuando el *T-score* esté entre -3,5 y -4,5 DE<sup>(23)</sup>.

### **Prevalencia en candidatos a trasplante pulmonar**

Más de la mitad de los pacientes que se encuentran en las listas de espera para TxP



tienen osteoporosis y, gran parte de ellos, en el límite establecido como de riesgo para fracturas. La presencia de desnutrición, hipoxemia, tabaquismo, corticoterapia o movilidad limitada son factores de riesgo comunes, perfectamente aplicables a este grupo poblacional<sup>(24)</sup>.

### **Factores de riesgo**

1. En el periodo pretrasplante pulmonar.
  - a. *Condicionados por la enfermedad de base:*
    - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). En estos pacientes, la prevalencia de osteoporosis es de 2 a 5 veces mayor que en sujetos de la misma edad sin obstrucción crónica al flujo aéreo.
    - Fibrosis quística (FQ). A la insuficiencia respiratoria como factor de riesgo se suma la insuficiencia pancreática con desnutrición por malabsorción de nutrientes y vitaminas liposolubles y factores genéticos.
    - Fibrosis pulmonar. El frecuente uso de corticoides sistémicos en esta patología favorece el proceso de osteoporosis.
  - b. *Desnutrición.* La presencia de un bajo índice de masa corporal se considera un factor predictor de osteoporosis, independientemente de la enfermedad subyacente.
  - c. *Corticoterapia.* Es indiscutible la relación existente entre la corticoterapia sistémica y la osteoporosis.
  - d. *Otros.* La presencia de intolerancia al ejercicio, el hipogonadismo y la hipovitaminosis D también contribuyen al desarrollo de osteoporosis en la población general y deben ser investigadas en los pacientes candidatos a TxP.
2. En la osteoporosis postrasplante intervienen diversos factores, intrínsecos al individuo y otros en relación con la enfermedad previa al trasplante, que pueden influir en la masa ósea del paciente. Sin embargo, es el tratamiento inmunosupresor el factor desencadenante más importante tras el trasplante. En la mayor parte de los estudios realizados en pacientes con trasplante

la mayor pérdida de masa ósea se produce en los primeros meses después del trasplante coincidiendo con la inmovilización y la administración de dosis elevadas de inmunosupresores. Posteriormente se atenúa esa tendencia e incluso puede haber cierta recuperación de la densidad mineral ósea. Es en los primeros 6-12 meses cuando hay mayor riesgo de que se produzcan fracturas. Con la mejora del tratamiento inmunosupresor con un menor uso de glucocorticoides, en un futuro se reducirá de una forma destacada la aparición de estas fracturas al influir menos en la masa ósea de los pacientes.

### **Tratamiento**

La identificación de cifras bajas de DMO debe ir seguida de una estrategia terapéutica. En la literatura médica existen varias recomendaciones para instaurar tratamiento, dependiendo de los niveles de DMO y la presencia de factores de riesgo. Según la *American Association of Clinical Endocrinologist*<sup>(25)</sup>, el punto de corte sería la presencia de cifras de T-score de DMO menor de -1,5, junto a la presencia de factores de riesgo.

En la mayor parte de los casos, la corrección de los factores de riesgo, fundamentalmente la introducción de hábitos nutricionales saludables, un programa de entrenamiento físico regular y la disminución de la dosis de esteroides, suele ser suficiente para disminuir el riesgo de fracturas en huesos osteoporóticos.

Ya que la prevalencia de fracturas en postrasplantados es elevada, hay que tomar todas las medidas que nos ayuden a evitar riesgos. Es necesario un aporte adecuado de calcio (entre 1.000 y 1.500 mg de calcio elemental) y de vitamina D (400-800 U). Hay que estimular la movilización precoz y recomendar la utilización de los tratamientos inmunosupresores menos nocivos para el esqueleto, reduciendo lo máximo posible las dosis de glucocorticoides o usando pautas como las hay cada vez más, libres de glucocorticoides. La pérdida de masa ósea y las fracturas se desarrollan espe-

cialmente en los primeros meses, por lo que el tratamiento debe iniciarse lo más precozmente posible. El calcitriol y los bifosfonatos son los fármacos usados para la prevención de la pérdida ósea antes y después del trasplante. Sus mecanismos de acción son distintos: mientras los bifosfonatos inhiben directamente la resorción ósea mediada por osteoclastos, el calcitriol suprime la resorción ósea de forma indirecta, facilitando la absorción intestinal del calcio y suprimiendo la secreción de PTH.

El tratamiento con calcio y metabolitos de la vitamina D es útil para reducir la pérdida de masa ósea tras el trasplante y los bifosfonatos serían los fármacos de los que actualmente se dispone de mayor evidencia científica. Sin embargo, los estudios realizados hasta el momento en pacientes postrasplantados pulmonares tienen importantes limitaciones metodológicas, por lo que se hace necesario diseñar nuevos ensayos clínicos adecuados para poder establecer nuevas estrategias de tratamiento en estos pacientes.

### **Neoplasias en el postrasplante pulmonar**

La incidencia de neoplasias está incrementada cuando hay alteraciones en el sistema inmunitario, como sucede en el trasplante de órganos sólidos, debido a la intensidad del tratamiento inmunosupresor y a la reactivación de virus implicados en la oncogénesis como el virus de Epstein-Barr (VEB), el del herpes humano tipo 8 y el papiloma humano.

En el trasplante pulmonar (TxP) no se conoce bien la incidencia de neoplasias, aunque cabe esperar que sea alta si se tiene en cuenta que la inmunodepresión es más intensa que en otros trasplantes y, además, el receptor tiene factores de riesgo de desarrollar neoplasias<sup>(26)</sup>.

El registro de ISHLT muestra que la frecuencia de neoplasias en el primer año de TxP fue del 3,6%, correspondiendo el 50% a enfermedades linfoproliferativas, pudiendo llegar hasta un 27,8% entre quienes sobreviven más de 10 años. En el registro español de trasplante cardiaco se encontró que la frecuencia de neoplasias puede llegar al 14,4%<sup>(27)</sup>.

### **Características del trasplante pulmonar**

En primer lugar, el tratamiento inmunosupresor suele ser intenso y más de la mitad de los pacientes van a recibir tratamiento de inducción con anticuerpos antilinfocitarios y, usualmente, los pacientes están con un tratamiento inmunosupresor intenso con dos o tres fármacos durante todo el periodo postoperatorio.

En segundo lugar, otro factor de riesgo son los virus con potencial carcinógeno, el riesgo de trastornos linfoproliferativos post-trasplante es especialmente alto en receptores con VEB negativo que reciben un órgano de un donante con VEB positivo.

El tabaquismo como factor de riesgo de diversas neoplasias está presente entre el 60 y el 80% de los receptores de trasplante pulmonar.

El cáncer pulmonar puede estar presente en algunos candidatos a trasplante pulmonar y pasar inadvertido hasta que el trasplante ha sido realizado y se ha estudiado la anatomía del pulmón explantado. Muchas veces el diagnóstico de una neoplasia pulmonar es muy difícil porque algunas enfermedades, como la fibrosis pulmonar, pueden hacer insospechable la presencia de un tumor<sup>(28)</sup>.

### **Tipos de neoplasias**

Las neoplasias malignas más comunes en el postoperatorio de un trasplante son las cutáneas de estirpe no melanocítica que se dan hasta en el 80% de los pacientes con cáncer después de un trasplante, seguida de la enfermedad linfoproliferativa post-trasplante (PTLD) que se dan entre el 1-11% y es más raro el sarcoma de Kaposi.

La incidencia de neoplasias cutáneas varía en las diferentes áreas geográficas según la exposición solar y, aunque el comportamiento es más agresivo que en pacientes inmunocompetentes, el pronóstico es bueno.

La incidencia de PTLD es más alta en el TxP que en el trasplante renal. El 80% de los casos son positivos para el VEB y los tipos de linfoma más frecuentes son el linfoma B difuso de células grandes y el linfoma de Burkitt.

Los linfomas de células T son infrecuentes y son negativos para VEB. El tratamiento inicial para los PTLD consiste siempre en una reducción del tratamiento inmunosupresor que, idealmente, habría de haberse hecho ante la evidencia de replicación previa del VEB. La reducción de la inmunosupresión combinada con cirugía de enfermedad localizada tendría que ser de elección siempre que esto sea posible. Existen casos descritos de buena respuesta al tratamiento con sirolimus y everolimus. La radioterapia, quimioterapia con ciclofosfámido, doxorubicina, vincristina y prednisona han posibilitado medias de supervivencia de 14 meses. El tratamiento con rituximab (anti CD20), asociado a los tratamientos anteriores o por sí solo, ha dado buenos resultados.

El cáncer de pulmón presenta una frecuencia del 0-3,4% después del trasplante unipulmonar, para aumentar hasta un 2-4% si consideramos solo a los pacientes con enfisema y fibrosis, valores similares a los que se encuentran en la población de alto riesgo.

Las guías actuales de trasplante excluyen a los pacientes que han presentado neoplasias en los dos años previos y recomiendan al menos un periodo de cinco años libre de enfermedad.

### Complicaciones neuro-psiquiátricas

Se calcula una incidencia del 26%, aunque algunos autores encuentran incidencias del 92%, analizando un seguimiento de 10 años<sup>(29)</sup>.

Se debe a toxicidad por inhibidores de la calcineurina y su mecanismo es desconocido, aunque no está relacionado con niveles tóxicos.

Se manifiesta como cefaleas, temblor, convulsiones, cuadros confusionales, alucinaciones, pudiendo llegar en algunos casos más graves a cuadros de delirios, esquizofrenia e, incluso, al coma. En general, mejora cuando se sustituye un anticalcineurínico responsable, por el otro (tacrolimus por ciclosporina o viceversa). En algunos pacientes, aunque de forma excepcional, ha sido necesaria la suspensión del medicamento y su sustitución por un inmu-

sosupresor de otra familia farmacológica, con desaparición completa de la sintomatología.

Un análisis retrospectivo sobre 120 trasplantes pulmonares entre 1998 y 2008<sup>(29)</sup>, describe una incidencia de complicaciones neurológicas del 92%, considerando al 53% de carácter grave. Destacan por su frecuencia las encefalopatías en 29 pacientes con 31 episodios, la mayoría de carácter grave, 28 episodios. En general, son de aparición precoz, durante el primer año del trasplante, pero se han visto episodios a los 8 años. Son de naturaleza multifactorial y parecen relacionados con hipoxemia, arritmias cardíacas, sepsis, rechazo, o alteraciones metabólicas. En segundo lugar, por su frecuencia, están las vasculares, seguidas de convulsiones generalizadas, infecciones y neuromusculares.

### Diabetes

La diabetes mellitus post-trasplante (DMPT) es una complicación frecuente en los receptores de órganos, que puede comprometer la supervivencia de estos pacientes al asociarse con un mayor riesgo de complicaciones infecciosas y actuar como un factor de riesgo cardiovascular<sup>(30)</sup>. El 17,5% de los receptores de trasplante pulmonar desarrollan diabetes mellitus (DM) el primer año, que suele asociarse en estos pacientes con otros factores de riesgo cardiovascular, también frecuentes y derivados del tratamiento inmunosupresor, como la obesidad, la HTA y la dislipemia.

Aunque muchos casos de DMPT se desarrollan durante el primer año, el riesgo aumenta progresivamente a lo largo de todo el periodo post-trasplante y los pacientes pueden presentar la enfermedad años después de la intervención. Existen varios estudios que hacen referencia al desarrollo de DMPT.

La prevalencia de diabetes tras el trasplante pulmonar se incrementa en los pacientes con fibrosis quística (FQ)<sup>(31)</sup> y un diagnóstico de diabetes de forma previa al trasplante va a suponer un efecto negativo sobre la supervivencia<sup>(32)</sup>.

Otros estudios demuestran que la DMPT es común entre los receptores que siguen tratamiento inmunosupresor con tacrolimus y el

riesgo de desarrollar diabetes es mayor en los pacientes de más edad, obesos y en los que presentan más rechazos agudos<sup>(33)</sup>. Plantier y cols. demostraron que la DM y la fibrilación auricular antes del trasplante pulmonar estaban asociadas con mayor mortalidad post-trasplante y a un mayor riesgo de arterioesclerosis y muerte de causa cardiovascular<sup>(34)</sup>.

Una revisión de los pacientes trasplantados en Estados Unidos mostró que un tercio de los pacientes trasplantados pulmonares desarrollarán una DMPT y que padecer fibrosis quística será uno de los mayores factores de riesgo (HR 3,3)<sup>(35)</sup>.

La DMTP es una entidad multifactorial y probablemente relacionada con la toxicidad de las células beta del páncreas y a un aumento de la resistencia a la insulina asociada a los fármacos inmunosupresores. Los distintos factores implicados en el desarrollo de DMPT son la utilización de corticoides, el tratamiento inmunosupresor con ciclosporina y tacrolimus, la intolerancia a la glucosa pre-trasplante, la obesidad, la edad mayor de 40 años y la historia familiar de diabetes.

El tratamiento de los pacientes con DMPT es escalonado y se inicia con las recomendaciones dietéticas básicas de perder peso, mantener una dieta saludable y ejercicio físico, para reducir la resistencia periférica a la insulina. Si con ello no se logra un control adecuado de la glucemia, deberemos considerar la monoterapia con anti-diabéticos orales. El agente a elegir dependerá de las características del paciente y del perfil de seguridad del fármaco. Si la monoterapia es insuficiente, puede elegirse una combinación oral con dos fármacos.

Si, a pesar del tratamiento con anti-diabéticos orales, no se consigue un control adecuado de las cifras de glucemia, debemos valorar la asociación de insulina. El control estricto de la glucemia después del trasplante se traducirá, al igual que en la población general, en una reducción de la morbimortalidad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Coll E, Santos F, Ussetti P, Canela M, Borro JM, De la Torre M et al. Registro Español de tras-

plante pulmonar. Primer informe de resultados 2006-10. Arch Bronconeumol. 2012.

2. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Dobbels F et al. The Registry of the International Society for heart and lung transplantation: 29<sup>th</sup> Adult Lung and Heart-Lung Transplant report - 2012-11-04. J Heart Lung Transplant. 2012; 31 (10): 1073-86.
3. Lyu DM, Zamora MR. Medical complications of lung transplantation. Proc Am Thorac Soc. 2009; 6: 101-7.
4. Ishani A, Erturk S, Hertz MI, Matas AJ, Savik K, Rosenberg ME. Predictors of renal function following lung or heart-lung transplantation. Kidney Int. 2012; 61: 782-95.
5. González A, Llorca J, Suberviola B, Fernández-Miret B, Zurbano F, Miñambres E. Acute renal failure in lung transplantation: incidence, correlation with subsequent kidney disease; and prognostic value. Arch Bronconeumol. 2008; 44 (7): 353-9.
6. Arnaoutakis GJ, George TJ, Robinson CW, Gibbs KW, Orens JB, Merlo CA et al. Severe Acute Kidney Injury According to the RIFLE Criteria Affects Mortality in Lung Transplantation. J Heart Lung Transplant. 2011; 30 (10): 1161-8.
7. Rocha PN, Rocha AT, Palmer SM, Davis RD, Smith SR. Acute renal failure after lung transplantation: incidence, predictors and impact on perioperative morbidity and mortality. Am J Transplant. 2005; 5: 1469-76.
8. Hellemons ME, Bakker SJL, Postmus D, Verschuur EAM, Erasmus ME, Navis G et al. Incidence of impaired renal function after lung transplantation. J Heart Lung Transplant. 2012; 31: 238-43.
9. Bloom RD, Doyle AM. Kidney disease after heart and lung transplantation. Am J Transplant. 2006; 6: 671-9.
10. Kubal C, Cockwell P, Gunson B, Jesky M, Hanvesakul R, Dronavalli V et al. Chronic kidney disease after nonrenal solid organ transplantation: a histological assessment and utility of chronic allograft damage index scoring. Transplantation. 2012; 93: 406-11.
11. Schwarz A, Haller H, Schmitt R, Schiffer M, Koenecke C, Strassburg C et al. Biopsy-diagnosed renal disease in patients after transplantation of other organs and tissues. Am J Transplant. 2010; 10: 2017-25.
12. Bravo C, Gispert P, Borro JM, De la Torre M, Cifrian JM, Fernández S. Prevalence and management of gastrointestinal complications in lung transplant patients: MITOS Study Group. Transplant Proc. 2007; 39: 2409-12.

13. Paul S, Escareno CE, Clancy K, Jaklitsch MT, Bueno R, Lautz DB. Gastrointestinal complications after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2009; 28 (5): 475-9.
14. Gilljam M, Chaparro C, Tullis E, Chan C, Kesha-  
vjee S, Hutcheon M. GI complications after lung  
transplantation in patients with cystic fibrosis.  
*Chest.* 2003; 123 (1): 37-41.
15. Young LR, Hadjiliadis D, Davis RD, Palmer  
SM. Lung transplantation exacerbates gastroe-  
sophageal reflux disease. *Chest.* 2003; 124 (5):  
1689-93.
16. Palmer SM, Miralles AP, Howell DN, Brazer SR,  
Tapsen VF, Davis RD. Gastroesophageal reflux  
as a reversible cause of allograft dysfunction  
after lung transplantation. *Chest.* 2000; 118 (4):  
1214-7.
17. Malik A, Hsu JC, Hoopes C, Itinarelli G, Marcus  
GM. Elevated pulmonary artery systolic pressu-  
res are associated with a lower risk of atrial fi-  
brillation following lung transplantation. *J Elec-  
trocardiol.* 2012. pii: S0022-0736(12)00293-2.
18. Henri C, Giraldeau G, Dorais M, Cloutier AS,  
Girard F, Noiseux N et al. Atrial fibrillation after  
pulmonary transplantation: incidence, impact  
on mortality, treatment effectiveness, and risk  
factors. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012; 5  
(1): 61-7.
19. Dunning J, Treasure T, Versteegh M, Nashef  
SA; EACTS Audit and Guidelines Committee.  
Guidelines on the prevention and management  
of de novo atrial fibrillation after cardiac and  
thoracic surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;  
30 (6): 852-72.
20. Silverborn M, Jeppsson A, Mårtensson G, Nils-  
son F. New-onset cardiovascular risk factors in  
lung transplant recipients. *J Heart Lung Trans-  
plant.* 2005; 24 (10): 1536-43.
21. Li Y, Gottlieb J, Ma D, Kuehn C, Strueber M,  
Welte T et al. Graft-protective effects of the  
HMG-CoA reductase inhibitor pravastatin after  
lung transplantation—a propensity score analy-  
sis with 23 years of follow-up. *Transplantation.*  
2011; 92 (4): 486-92.
22. NIH Consensus Development Panel on osteo-  
porosis prevention, diagnosis, and therapy. Os-  
teoporosis prevention, diagnosis, and therapy.  
*JAMA.* 2001; 285: 785-95.
23. De la Higuera López-Frías M, González Rome-  
ro S, Ruiz de Adana MS, Soriguer Escofet F.  
Osteoporosis y trasplante de órgano sólido.  
*Endocrinol Nutr.* 2007; 54 (10): 547-52.
24. Vaquero JM, Arena M, Redel J, Santos F. Pérdida mineral ósea en candidatos a trasplante pulmonar. Actualizaciones en Trasplante. Junta de Andalucía, 2010. p. 608-11.
25. Hodgson SF, Watts NB, Bilezikian JP et al. American Association of Clinical Endocrinologist medical guidelines for clinical practice for prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: 2001 edition, with selected updates for 2003. *Endocr Pract.* 2003; 9: 544-64.
26. Blanco M, Montero C. Neoplasias en el trasplante de pulmón. *Arch Bronconeumol.* 2009; 45 (8): 363-5.
27. Crespo-Leiro MG, Alonso-Pulpón L, Vázquez de Prada JA, Almenar L, Arizón JM, Brossa V et al. Malignancy alter heart transplantation: incidence, prognosis and risk factors. *Am J Transplant.* 2008; 8: 1031-9.
28. Román A, Berastegui C. Epidemiología y factores de riesgo de cáncer en Trasplante Pulmonar. Libro de Ponencias ATOS, 2011.
29. Mateen FJ, Dierkhising RA, Rabinstein AA, van der Beek D, Wijdicks EFM. Neurological complications following adult lung transplantation. *Am J Transplant.* 2010; 10: 909-14.
30. Jindal RM, Hjelmessaeth J. Impact and management of posttransplant diabetes mellitus. *Transplantation.* 2000; 70: S58-63.
31. Hadjiliadis D, Madill J, Chaparro C, Tsang A, Waddell TK, Singer LG et al. Incidence and prevalence of diabetes mellitus in patients with cystic fibrosis undergoing lung transplantation before and after lung transplantation. *Clin Transplant.* 2005; 19 (6): 773-8.
32. Belle-van Meerkerk G, van de Graaf EA, Kwakkel-van Erp JM, van Kessel DA, Lammers JW, Biesma DH, de Valk HW. Diabetes before and after lung transplantation in patients with cystic fibrosis and other lung diseases. *Diabet Med.* 2012; 29 (8): e 159-62.
33. Ollech JE, Kramer MR, Peled N, Ollech A, Amital A, Medalion B et al. Post-transplant diabetes mellitus in lung transplant recipients: incidence and risk factors. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008; 33 (5): 844-8.
34. Plantier L, Skhiri N, Biondi G, Jebrak K, Himbert D, Castier Y et al. Impact of previous cardiovascular disease on the outcome of lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2010; 29 (11): 1270-6.
35. Ye X, Kuo TH, Sampaio MS, Jiang Y, Bunnapradist S. Risk factors for development of new-onset diabetes mellitus after transplant in adult lung transplant recipients. *Clin Transplant.* 2011; 25 (6): 885-91.

# AUTOCUIDADOS Y EDUCACIÓN SANITARIA DEL PACIENTE CON TRASPLANTE PULMONAR

*María Enríquez Jiménez, M<sup>a</sup> Trinidad Muñoz Gómez*

## INTRODUCCIÓN

La vida del paciente trasplantado cambia radicalmente tras la cirugía, no solo en su capacidad de respirar, también en los nuevos tratamientos a administrar (tratamientos orales, nebulizados, subcutáneos...), en su alimentación (cambios dietéticos) y en sus hábitos diarios (ejercicio físico, rehabilitación...), todo ello con el objetivo de mejorar su supervivencia. Para que este beneficio se alcance y, además, se mantenga en el tiempo, el paciente debe participar activamente en el control de su enfermedad.

El paciente se enfrenta a estos nuevos acontecimientos en el periodo postoperatorio, cuando se está recuperando físicamente de una compleja cirugía, y justo antes de ser dado de alta. En esos días, el paciente vive un momento en el que se mezclan sentimientos de optimismo y euforia junto con sentimiento de inquietud e incertidumbre. Además, en este periodo postrasplante han sido observadas situaciones de estrés emocional, sentimientos relacionados con el donante, sentimientos de culpa y necesidad de aceptar emocionalmente el órgano donado<sup>(1,2)</sup>. Esta incertidumbre supone una barrera para entender toda la nueva información que se le transmite al paciente y para que este participe activamente en el control de su enfermedad, lo que dificulta conseguir una adecuada adherencia a los tratamientos y autocuidados.

La enfermería desarrolla un papel fundamental, tanto cualitativo como cuantitativo. Constituye el primer agente que el paciente se encuentra al recibir las prestaciones sanitarias y hospitalarias, ya que, planifica, gestiona y administra cuidados, educa para la promoción y

prevención de la salud, y está presente en todo el procedimiento: estudio e inclusión en lista de espera, en la cirugía y en el postoperatorio a corto, medio y seguimiento a largo plazo<sup>(3)</sup>. Por ello es el profesional más adecuado para dar respuesta y cobertura a las necesidades detectadas y dirigir el cuidado integral del paciente, tanto físico como psicológico, haciendo hincapié en la educación sanitaria, siempre dentro de un trabajo multidisciplinar.

## EDUCACIÓN SANITARIA

Es importante planificar unos cuidados de enfermería y una educación para la salud orientados tanto al paciente como a la familia a lo largo de todo el proceso postrasplante que se inicia en el postoperatorio inmediato, continúa con el postoperatorio intermedio-tardío, el alta al domicilio familiar y el seguimiento continuado a lo largo de su vida<sup>(4,5)</sup>.

Al educar al paciente conseguimos que adquiera información y habilidades necesarias para el autocuidado, mejoramos la adherencia al tratamiento y conseguimos el autocontrol de la enfermedad, con la consiguiente disminución de la morbilidad y mortalidad, la reducción de los costes sanitarios y la mejora de la calidad de vida<sup>(6)</sup>.

Los objetivos de la educación sanitaria en los pacientes trasplantados de pulmón son los siguientes.

- Educar al paciente y cuidador en hábitos higiénico-dietéticos, tratamientos y espirometría domiciliaria. Dirigido a evitar posibles infecciones secundarias a malos hábitos alimenticios o higiénicos<sup>(7)</sup>.
- Reducir al máximo los errores de tratamientos o detección precoz en caso de

que estos se produzcan, debidos a interacciones con alimentos, interacciones entre los diferentes fármacos, dosis u horarios incorrectos de fármacos, etc.<sup>(8)</sup>.

- Detectar problemas derivados de la falta de adherencia al tratamiento<sup>(9)</sup>.

### **Adherencia al tratamiento**

En pacientes con trasplante pulmonar se han publicado trabajos donde la no adherencia oscila entre un 13 y un 46 % de los pacientes. Estos trabajos muestran un incremento en la no adherencia a medida que transcurre más tiempo desde la cirugía y, por lo tanto, se asocia a peores resultados a largo plazo<sup>(10,11)</sup>.

La no adherencia afecta, no solo en el cumplimiento del tratamiento médico, sino a otros factores que pueden influir negativamente en el paciente como son: no realizar la medición domiciliaria de la función pulmonar<sup>(9)</sup>, lo que se observa en un 62 % de los pacientes, mantener hábitos tóxicos como consumo de tabaco o alcohol, que se registra en un 1 y 7 %, respectivamente, e incluso, no seguir dietas de alimentación adecuadas observado en un 34 % de los pacientes<sup>(12,13)</sup>.

### **AUTOCUIDADOS**

Dorothea Orem definió el autocuidado como “la práctica de actividades que los individuos inician y realizan para el mantenimiento de su propia salud y bienestar”, por tanto, el objetivo principal es que el paciente aprenda a cuidarse<sup>(14)</sup>.

La enseñanza de los autocuidados es un proceso dinámico e integral, es decir, está vinculado a aspectos físicos, psicológicos, culturales, sociales, etc., que combinan experiencias de aprendizaje para facilitar cambios voluntarios de comportamiento<sup>(15)</sup>.

A continuación detallaremos los autocuidados que consideramos más relevantes para este tipo de pacientes.

### **Tratamiento postrasplante**

Para evitar rechazos agudos y crónicos, el paciente trasplantado debe tomar durante

toda su vida un tratamiento inmunosupresor, además de múltiples fármacos para prevenir infecciones y para contrarrestar los efectos secundarios de dichos tratamientos.

### **Tratamiento inmunosupresor**

Es el conjunto de medicamentos necesarios para evitar el rechazo pulmonar, que actúa frenando el sistema inmunológico. Se inicia en el mismo momento de la cirugía y se mantiene de manera indefinida aunque la dosis y el número de fármacos son más elevados al principio y, con el tiempo, se irán ajustando<sup>(16)</sup>.

Los fármacos inmunosupresores más utilizados, con sus características y efectos secundarios más habituales, se muestran en la tabla 1.

La toma correcta de la medicación es básica para el éxito del trasplante, por eso es importante que los pacientes adopten las siguientes recomendaciones:

- Aprender el nombre de los fármacos inmunosupresores y su finalidad<sup>(17)</sup>.
- Conservar la medicación, de forma óptima (guardar, ordenar, limpiar y secar, en lugares alejados de la luz, del calor y de la humedad). Es aconsejable que el paciente tenga una caja de reserva de cada fármaco, pero sin acumular en exceso. Deben llevar a la farmacia los medicamentos caducados o que ya no esté tomando para que sean desechados adecuadamente o reutilizados<sup>(17)</sup>.
- Es imprescindible tomar correctamente el tratamiento en el horario que se indique y sin olvidar ninguna dosis. El paciente tiene que establecer mecanismos de control y de recuerdo, pues la toma irregular y desordenada de la medicación se ha asociado a un mayor riesgo de rechazo<sup>(18)</sup>.
- Si el paciente vomita después de tomar el fármaco inmunosupresor, deberá esperar un rato, tomar algún antiemético y, a la media hora, volverlo a tomar. Si continúa con vómitos, repetir la operación pero tomando solo la mitad de la dosis y, si continúa

TABLA 1. Tratamiento inmunosupresor de uso más frecuente en el Tx pulmonar

| Fármaco                     | Nombre comercial   | Peculiaridades  | Efectos secundarios  |
|-----------------------------|--|---|--|
| <b>Ciclosporina</b>         | <b>Sandimmun neoral®</b><br>Cápsulas 25, 50 y 100 mg                                       | Se administra dos veces al día<br>Se administra 1 hora antes de poder ingerir alimento<br>Se miden sus niveles en sangre para ajustar dosis   | Elevación del colesterol, hipertensión, diabetes, ácido úrico, toxicidad renal, crecimiento de encías o vello                                  |
| <b>Tacrolimus</b>           | <b>Prograf®</b><br>Cápsulas 0,5, 1 y 5 mg<br><b>Advagraf®</b><br>Cápsulas 0,5, 1, 3 y 5 mg | Se administra dos veces al día (prograf) o una vez al día (advagraf)<br>Se administra 1 hora antes de las comidas (no tomar con cítricos)<br>Más potente que la ciclosporina<br>Se miden sus niveles en sangre para ajustar dosis | Temblores, elevación del colesterol, hipertensión, diabetes, toxicidad renal   |
| <b>Sirolimus</b>            | <b>Rapamune®</b><br>Cápsulas 1 y 2 mg  | Se administra dos veces al día (certican) o una vez al día (rapamune)   | Elevación del colesterol, anemia, descenso de los glóbulos blancos, edemas, pérdidas de proteínas y retraso en la cicatrización de los tejidos |
| <b>Everolimus</b>           | <b>Certican®</b><br>Cápsulas 0,25, 0,5 y 0,75 mg   | Se miden sus niveles en sangre para ajustar dosis<br>Peculiaridad: no producen toxicidad renal  | Anemia o descenso de glóbulos blancos, diarreas, molestias abdominales   |
| <b>Micofenolato-mofetil</b> | <b>CELL-CEPT®</b><br>Cápsulas 250 y 500 mg   | Se administra dos veces al día<br>Se administra 1 hora antes de las comidas. El myfortic se puede tomar con alimento para disminuir las molestias gástricas, pero siempre de la misma manera                                      | Anemia o descenso de glóbulos blancos, diarreas, molestias abdominales   |
| <b>Ácido micofenólico</b>   | <b>Myfortic®</b><br>Cápsulas 180 y 360 mg  | Se miden sus niveles en sangre para ajustar dosis<br>Se utiliza combinado con algunos de los anteriores<br>Peculiaridad: no tiene toxicidad renal   | Anemia o descenso de glóbulos blancos  |
| <b>Azatioprina</b>          | <b>Immuvel®</b><br>Cápsulas 0,50 mg  | Poco utilizado en la actualidad por su menor potencia<br>Se administra generalmente con las comidas para minimizar las molestias gástricas  | Anemia o descenso de glóbulos blancos  |
| <b>Esteroides</b>           | <b>Dacortin®</b><br><b>Prednisona®</b>   | Se utiliza combinado con algunos de los anteriores  | Elevación del colesterol, hipertensión, diabetes, fragilidad de la piel  |



sin tolerarla deberá consultar al equipo de trasplante<sup>(17)</sup>.

- Las revisiones de control de niveles valle de medicación en sangre se realizarán en ayunas y sin tomar la medicación inmunosupresora (en cualquier caso, las recomendaciones previas a la extracción se las dará el profesional sanitario).
- Es aconsejable que el paciente lleve siempre consigo el informe y la receta médica con su tratamiento detallado. En caso de salir de viaje, llevar siempre consigo a mano la medicación que necesita<sup>(16)</sup>.

Cuando el paciente acuda a cualquier otra consulta médica, debe avisar siempre del tratamiento inmunosupresor que está siguiendo. El médico debe tenerlo en cuenta por posible interferencia con otros medicamentos<sup>(18)</sup>. En caso de que le prescriban algún tratamiento nuevo, debe consultar con la Unidad de trasplante pulmonar para confirmar si puede tomarlo<sup>(16)</sup>.

Además del tratamiento inmunosupresor, el paciente tomará, durante el resto de su vida, antibióticos y antivirales para evitar contraer infecciones.

Dependiendo de si presenta otras enfermedades concomitantes asociadas o secundarias a la medicación (hipertensión arterial, diabetes, insuficiencia renal...) se prescribirán tratamientos para contrarrestar dichos efectos secundarios<sup>(17)</sup>.

### **Fármacos nebulizados**

Con el fin de prevenir y tratar infecciones a nivel local, en el trasplante pulmonar se utilizan antibióticos y antifúngicos administrados de forma nebulizada. Así como sueros hipertónicos para lubricar las secreciones pulmonares y facilitar su expectoración; ya que la sección de las fibras vagales a nivel del bronquio durante la cirugía provoca falta del reflejo tusígeno con retención de secreciones y atelectasias del lado afectado<sup>(19)</sup>.

Con esta vía de administración se logra una mayor absorción del fármaco a nivel pulmonar y menos efectos secundarios de forma sistémica.

Lo que suele implicar más problema en la utilización de dichos fármacos son los dispositivos (nebulizadores y compresores) que son necesarios para su administración tanto en el ámbito hospitalario como domiciliario. La mayoría deben ser nebulizados con compresores de alto flujo que producen partículas menores de 5 micras para que los medicamentos puedan alcanzar los alveolos (diferentes a los convencionales empleados para los broncodilatadores que deben depositarse en el árbol bronquial)<sup>(20)</sup>; aunque algunos fármacos tienen sus propios dispositivos de nebulización o sus propias pipetas.

Estos fármacos se nebulizan a través de pipetas por boca y no por mascarillas oronasales, salvo que el personal médico así lo especifique en situaciones especiales.

En la tabla 2 se reflejan los fármacos nebulizados que más se utilizan en los pacientes trasplantados de pulmón con sus posibles dispositivos para su administración.

La limpieza exhaustiva de los dispositivos de nebulización es importante, para ello se recomienda: desmontar todas sus piezas y lavar con agua jabonosa, aclarar bajo el chorro del grifo y secar con una toallita de papel desechable cada vez que lo utilice. Una vez al mes, es aconsejable que se esterilicen las piezas según recomiende el fabricante. Por la superficie del compresor pasar un paño húmedo. Mientras no se estén utilizando los dispositivos, deberán ser guardados correctamente, por ejemplo, en bolsas herméticas que no permitan el contacto de los nebulizadores con microorganismos<sup>(21)</sup>.

Algunas de las recomendaciones a seguir cuando el paciente realice estos tratamientos en su domicilio son los siguientes:

- Ventilar la habitación tras la administración del fármaco.
- Si algún familiar se encuentra en la misma sala durante la nebulización, es recomendable que use una mascarilla convencional.
- Sustituir los recambios del nebulizador y los filtros del compresor cuando indique el fabricante, o cuando estén deteriorados.

TABLA 2. Fármacos nebulizados con sus dispositivos para la administración

| Fármaco                       | Nombre comercial       | Reconstrucción  | Nebulizador   |
|-------------------------------|------------------------|---|---|
| <b>Anfotericina liposomal</b> | Ambisome®              | <ul style="list-style-type: none"> <li>•Diluir 1 ampolla en 12 cc de agua destilada y nebulizar 6 cc</li> <li>•Los 6 cc restantes, guardarlos en la nevera hasta la siguiente dosis (la preparación solo permanece estable en el frigorífico durante una semana)</li> <li>•La duración de la nebulización es de 30 min</li> <li>•Dosis habituales</li> <li>-De 0-3 meses tras trasplante <b>6 cc cada 48 h</b></li> <li>-De 3-6 meses tras trasplante <b>6 cc 1 vez por semana</b></li> <li>-Desde los 6 meses del trasplante <b>6 cc cada 15 días</b></li> <li>-Salvo que su médico le indique otra pauta</li> </ul> | <p><b>DOMICILIARIOS</b></p> <p>1. Nebulizador: <b>PARY LC-PLUS</b></p> <p>Compresor: <b>PARY TURBO BOY</b></p> <p>2. Nebulizador: <b>VENTSTREAM O PENTSETREAM</b></p> <p>Compresor: <b>CR-60</b></p> <p>3. Nebulizador y compresor (unificado en un mismo dispositivo): <b>E-FLOW</b></p> |
| <b>Tobramicina</b>            | Bramitob®<br><br>Tobi® | <ul style="list-style-type: none"> <li>•Dosis: 1 ampolla/12 horas (no requiere reconstrucción, ya viene el vial preparado)</li> <li>•La medicación debe estar en nevera</li> <li>•La duración de la nebulización es de 20 min</li> </ul>  | <p><b>HOSPITALARIOS</b></p> <p>4. Nebulizador: <b>MICRO CIRRUS</b> con pipeta (Intersurgical)</p> <p>Compresor: <b>oxígeno domiciliario</b> (a altos flujos)</p>  |
| <b>Sueros</b>                 | Suero hipertónico 7 %  | <ul style="list-style-type: none"> <li>•Dosis: 1 ampolla/12 horas (no requiere reconstrucción, ya viene el vial preparado)</li> </ul>   |   |
| <b>Colimínica®</b>            | Colistrina®            | <ul style="list-style-type: none"> <li>•1 ampolla = 1 millón de unidades</li> <li>•Se tarda en nebulizar unos 20 min</li> <li>•Dosis: 1 o 2 ampollas/12 horas. Diluidas cada una en 2 cc de agua para diluir (nebulizar a la vez los 4 cc de medicamento reconstruido)</li> </ul>   |   |
|                               | Promixin®              | <ul style="list-style-type: none"> <li>•1 ampolla = 1 millón unidades (importante: esta dosis equivale a los 2 millones del fármaco anterior)</li> <li>•Dosis: 1 ampolla/12 horas. Se diluye la ampolla en 1 ml de agua para diluir</li> </ul>  | <p>5. Nebulizador y compresor (unificado en un mismo dispositivo): <b>I-NEB</b> (Se utiliza tanto a nivel domiciliario como hospitalario)</p>   |

SOLO

### Medidas higiénicas

Las medidas higiénicas son fundamentales a lo largo de toda la vida del paciente trasplantado ya que previenen la aparición de infecciones, principalmente los primeros 6-12 meses postrasplante, periodo en el que el paciente está más inmunodeprimido<sup>(21)</sup> (Tabla 3).

Dado que el mayor número de infecciones se transmite por el contacto directo con personas u objetos infectados, la maniobra más eficaz es el lavado de manos frecuente<sup>(22)</sup>.

Teniendo en cuenta que los fármacos inmunosupresores aumentan el riesgo de padecer procesos cancerígenos y enfermedades malignas cutáneas, ya que incrementan la sensibilidad a los rayos solares, es preciso prestar especial atención al cuidado de la piel, manteniendo una buena hidratación, utilizando protección solar total durante las horas de sol<sup>(15,17)</sup>.

El paciente trasplantado deberá usar mascarilla FFP2 con válvula, siempre que acuda a centros hospitalarios o sanitarios. También se recomienda, en los primeros meses su uso, en lugares concurridos, con aire acondicionado y en lugares donde haya obras<sup>(17)</sup>.

Es muy importante la limpieza de la casa en general y del cuarto del paciente en particular poniendo especial atención en todos aquellos lugares donde se acumule el polvo. Se recomienda el uso de paños húmedos para limpiar el polvo y aspirador o mopa para el suelo y ventilar la casa a diario<sup>(17)</sup>.

No iniciar ninguna obra en casa al menos durante el primer año tras el trasplante y prevenir la aparición de humedades en paredes y techos, incrementa el riesgo de infecciones fúngicas y bacterianas perjudiciales<sup>(17)</sup>.

Eliminar insectos y roedores teniendo cuidado con los productos químicos en aerosol ya que pueden ser peligrosos (mejor rejillas o mosquiteros).

Es recomendable evitar convivir con animales de compañía, principalmente, el primer año postrasplante. Posteriormente, si se tienen animales domésticos deben estar limpios, va-

TABLA 3. Recomendaciones higiénicas

#### Medidas generales

- Aseo diario
- Lavado frecuente de manos
- Uñas cortas y limpias

#### Cuidados odontológicos

- Cepillado dental después de comidas
- Controles bucodentales periódicos
- Profilaxis antibiótica

#### Cuidados de piel

- Uso diario de cremas hidratantes
- Evitar exposición solar: protección total (cremas de factor protección 50 y métodos de barrera)
- Uso de jabones neutros en cara

cunados, desparasitados... lavarse las manos siempre después del contacto<sup>(17)</sup>.

Evitar el contacto con personas que presenten síntomas de infección respiratoria, tos, estornudos, etc., o con personas con procesos exantemáticos. La mayoría de estas infecciones, se transmiten de persona a persona, desde una distancia inferior a un metro. La tuberculosis pulmonar, el sarampión y la varicela, se pueden adquirir por permanecer en la misma habitación con pacientes con estas infecciones<sup>(23)</sup>.

### Medidas dietéticas

La dieta recomendada a cada paciente variará según el estado de salud y las enfermedades asociadas, que presente durante el postoperatorio. Suelen estar producidas por efecto iatrogénico de la medicación inmunosupresora. Las alteraciones más frecuentes son hiperlipidemias, hipercolesterolemia, hipertensión arterial e hiperglucemias.

Se evaluará el nivel de conocimientos del paciente y su familia acerca de la dieta prescrita, se explicará el propósito de la misma y se ayudará en lo posible a acomodar sus preferencias a la dieta.

### Recomendaciones

- Evitar hábitos tóxicos (tabaco, alcohol...): extremadamente dañinos, aumentan el riesgo de rechazo del órgano y el fallo del trasplante<sup>(17)</sup>.
- Dieta equilibrada que combine todos los grupos de alimentos: vegetales, carnes y pescados, lácteos..., adaptada a las necesidades concretas de su patología.
- Alimentos ricos en fibra: ayudan a saciar el apetito, mantener el peso ideal, regular los niveles de colesterol y glucosa en sangre y prevenir las enfermedades del aparato digestivo<sup>(15)</sup>.
- Durante los 6-12 primeros meses, debido a la elevada inmusupresión, se aconseja comer todos los alimentos cocinados, manteniendo dicha recomendación todo lo posible aunque el riesgo disminuye según se ajusten las dosis de los fármacos<sup>(17)</sup>.
- Evitar alimentos ricos en grasas animales: leche entera y derivados, carnes grasas, vísceras, embutidos...
- Evitar alimentos ricos en azúcares refinados, todo tipo de dulces: pasteles y tartas, bollería...<sup>(15)</sup>.
- Congelar el pescado (también los ahumados) para evitar el Anisakis, a una temperatura igual o inferior a 20° bajo cero, mínimo 24-48 horas antes de consumir.
- Restringir la toma de cítricos y de té coincidiendo con las horas de las tomas de los inmunosupresores, ya que interfiere en la absorción de la medicación, pudiendo modificar sus niveles.
- Se recomienda seguir las instrucciones de la tabla 4 para la preparación y conservación de alimentos<sup>(6,17)</sup>.

### Medición de la función pulmonar

La espirometría es una prueba básica para el estudio de la función pulmonar, que mide el volumen de aire que los pulmones pueden movilizar en función del tiempo<sup>(24)</sup>.

Los índices de flujo que se usan fundamentalmente en el postrasplante son:

**TABLA 4. Preparación y conservación de alimentos**

- Siempre productos de calidad con todas las garantías de higiene
- Productos envasados: comprobar fecha de caducidad
- Lavado de manos antes y después de manipular alimentos
- Utensilios de cocina siempre limpios
- Evitar el polvo en los lugares donde se cocine o se consuman alimentos
- Limpiar o pelar frutas y verduras, sobre todo si se van a consumir crudas, con agua y unas gotas de lejía apta para alimentos y enjuagarles posteriormente
- Observar siempre que no presenten signos externos de deterioro
- Consultar las características del agua de su zona
- Preguntar a su especialista si debe o no beber agua mineral embotellada
- Tomar leche pasteurizada y zumos de fruta envasados en tetrabrik
- Evitar el cruce entre alimentos crudos, cocinados, y desperdicios
- Preparación de los alimentos lo más cerca posible del consumo, minimizando el tiempo de exposición a temperatura ambiente
- Cocinar a alta temperatura (p. ej., freír, cocer, asar). durante tiempo suficiente
- No dejar los alimentos "medio crudos"
- Evitar contaminaciones cruzadas: el almacenamiento de los alimentos perecederos en el frigorífico, se hará separando los distintos tipos
- Respetar orden de arriba abajo: alimentos cocinados, alimentos crudos, el pollo y la caza, los alimentos envasados y las verduras y hortalizas en último lugar
- Los productos se mantendrán separados unos de otros, permitiendo la circulación del aire entre ellos, para evitar la proliferación de mohos y levaduras
- No dejar alimentos cocinados a temperatura ambiente

- FVC: capacidad vital espiratoria forzada.
- FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

Esta prueba se les realiza a los pacientes de manera protocolizada en las revisiones pertinentes en el laboratorio de función pulmonar del hospital, pero hay unidades de trasplantes que proporcionan a los pacientes equipos espirométricos portátiles para que el propio paciente monitorice su función pulmonar domiciliaria.

Para ello, es imprescindible enseñar al paciente cómo debe realizar adecuadamente las maniobras, sus posibles errores, el objetivo de la prueba y la necesidad de realizarla cada día. Conviene, además, comprobar el funcionamiento de los espirómetros portátiles en el laboratorio de función pulmonar del hospital, para comprobar el buen funcionamiento y poder contrastar los resultados obtenidos de los pacientes en las espirometrías hospitalarias y las domiciliarias, deben ser similares.

Para proporcionar habilidades para realizar la monitorización de la función pulmonar, primero se realiza una explicación verbal sobre cómo montar el aparato, puesta en marcha y realización de la espirometría, posteriormente se hace una explicación práctica y, por último, se pedirá al paciente que lo realice él solo bajo la supervisión de la enfermera.

Hay diferentes formas de realizar las maniobras espirométricas pero la más extendida es la que recomienda la Sociedad Española de Neumología y Cirugía torácica (SEPAR), que es la siguiente<sup>(24)</sup>:

1. Realizar una maniobra inspiratoria máxima, lenta y progresivamente, no de manera forzada (pausa a capacidad pulmonar total TLC < 1 s).
2. Colocar la boquilla (indeformable) en el interior de la boca, con los labios alrededor.
3. Realizar una maniobra espiratoria máxima, de forma rápida y forzada, hasta completar el vaciado de los pulmones.
4. *Recomendaciones para una buena maniobra*<sup>(24)</sup>: que el esfuerzo del paciente haya

sido máximo, que el comienzo haya sido bueno y que no se haya producido tos ni maniobra de Valsalva por cierre de glotis. Particular atención hay que poner en evitar una finalización excesivamente temprana de la espiración.

El objetivo de ir monitorizando los valores espirométricos domiciliarios de los pacientes es conocer la evolución de su función pulmonar y poder detectar precozmente episodios de infección o rechazo.

Al paciente se le formará para que, cuando en su espirometría domiciliaria el FEV<sub>1</sub> descienda un 10 % respecto a sus valores obtenidos habitualmente, se ponga en contacto con el equipo de trasplante para estudiar la posible causa del descenso.

### ***Consejos para realizar una correcta maniobra de espirometría domiciliaria***

- Deberán realizar la espirometría dos veces al día, preferiblemente por la mañana y por la tarde-noche. Realizará tres maniobras en cada momento.
- Es recomendable que se realice tras la fisioterapia respiratoria y después de estar sentado al menos 5 min antes, no se necesita estar en ayunas. Es preferible no llevar a cabo ejercicio vigoroso, tomar comidas copiosas o haber tomado bebidas con cafeína, antes de realizar la espirometría.
- No es necesario usar pinzas nasales durante la maniobra realizada.
- *Registro de datos*: al paciente se le suministra un diario de espirometría que deberá cumplimentar con el valor más alto de FVC Y FEV<sub>1</sub> de las maniobras realizadas. Se enseñará al paciente a diferenciar si los valores espirométricos son correctos, para ello deben ser similares en las diferentes maniobras.
- Es importante hacer hincapié a los pacientes sobre la limpieza y desinfección del espirómetro portátil. Se debe pasar un paño húmedo por todas sus piezas después de su utilización. La turbina se esterilizará según indique el fabricante.

## Vacunación postrasplante

En general, la respuesta a la vacunación en receptores de trasplantes de órganos sólidos es pobre<sup>(23)</sup>, por lo que se recomienda realizar la inmunización antes del trasplante para maximizar la respuesta.

Durante el primer año postrasplante no se recomienda la vacunación por la escasa respuesta a la vacuna (no se crean anticuerpos)<sup>(17)</sup>. A partir del primer año se da importancia especialmente a la vacuna de la gripe, el neumococo y la hepatitis B.

Los pacientes inmunocomprometidos que viajen deben recibir preparaciones de vacunas inactivadas o muertas apropiadas a la zona que van a visitar<sup>(23)</sup>.

## Otras actividades

### *Actividad física*

El paciente trasplantado pulmonar no debe mantener una vida sedentaria. Debe incluir en sus hábitos de vida la actividad física<sup>(25)</sup>.

- Establecer un adecuado programa de ejercicio desde el postoperatorio y aumentar progresivamente según la evolución clínica del paciente.
- Después del alta se recomienda realizar cortos paseos diarios, que deberán ir en aumento durante las primeras seis semanas.
- No se recomiendan deportes violentos (boxeo, fútbol...) así como actividades que causen dolor y opresión en el pecho. Todos los deportes o ejercicios realizados se deben hacer sin llegar al agotamiento (se debe poder hablar a la vez que se realizan). Como deportes aconsejables se encuentran: marcha, golf, bicicleta, natación (no aconsejado el uso de piscinas públicas, principalmente, los primeros meses después del trasplante).

### *Actividad sexual*

Con el deterioro progresivo de la salud puede verse afectada la sexualidad, pero también hay otros hechos personales que influyen en

ello como: la depresión, fatiga, imagen corporal<sup>(26)</sup>. Una vez trasplantados, en los problemas sexuales también pueden influir los efectos secundarios de los medicamentos inmunosupresores, disminuyendo la libido, náuseas, vómitos...<sup>(27)</sup>.

El trasplante de pulmón, en general, disminuye la fatiga crónica y hace que la vida sexual sea más satisfactoria. Los hombres pueden tener menos problemas para conseguir y mantener una erección. Las mujeres suelen recuperar su ciclo menstrual y posibilitar la ovulación.

Se recomiendan medidas de protección durante el acto sexual<sup>(28)</sup>, preferiblemente los métodos de barrera (preservativo masculino o femenino).

No se recomienda que las mujeres se queden embarazadas, por la posible acción tóxica del tratamiento inmunosupresor sobre el desarrollo del feto<sup>(17)</sup>.

### *Viajes y ocio*

A partir del tercer mes y si el estado de salud lo permite, podrá desplazarse de viaje, a través de los diferentes medios de transporte, consultándolo previamente con el facultativo.

Debe llevar la documentación sanitaria en regla y medicación suficiente para una estancia superior a la prevista por si fuera necesario retrasar involuntariamente la vuelta, principalmente si viaja al extranjero<sup>(17)</sup>.

Se recomienda evitar zonas endémicas o con deficientes condiciones sanitarias. Si es inevitable, seguir estrictamente las recomendaciones higiénicas y de profilaxis o vacunaciones<sup>(15)</sup>.

### **Signos y síntomas de alerta**

Son aquellos síntomas que pueden indicar al paciente de la existencia de alguna complicación. Se debe formar al paciente para que sepa identificarlos y así se pueda poner en contacto con el equipo médico o de enfermería<sup>(17)</sup>.

El rechazo y las infecciones son las dos complicaciones más importantes del trasplante

**TABLA 5. Signos y síntomas de alerta**

| Síntomas             | Signos                               |
|----------------------|--------------------------------------|
| <b>Infecciosos</b>   | Fiebre                               |
|                      | Leucocitosis                         |
| <b>Digestivos</b>    | Diarrea de más de 24 horas           |
|                      | Dolor abdominal de más de 24 horas   |
|                      | Aumento del perímetro abdominal      |
|                      | Estreñimiento crónico                |
|                      | Vómitos de más de 24 horas           |
| <b>Respiratorios</b> | Dificultad respiratoria              |
|                      | Tos persistente                      |
|                      | Sensación de fatiga                  |
|                      | Caída del FEV <sub>1</sub>           |
| <b>Neurológicos</b>  | Dolor de cabeza intenso              |
|                      | Alteración de la visión              |
| <b>Otros</b>         | Hipertensión arterial                |
|                      | Edemas o hinchazón de pies y piernas |

de pulmón. El equipo de trasplante pulmonar formará al paciente para que sepa reconocer los principales signos y síntomas que se muestran en la tabla 5.

### BIBLIOGRAFÍA

- Goetzmann L, Irani S, Moser KS, Schwegler K, Stamm M, Spindler A et al. Psychological processing of transplantation in lung recipients : a quantitative study of organ integration and the relationship to the donor. *Br J Health Psychol.* 2009; 14: 667-80.
- Goetzmann L, Sarac N, Ambuhl P, Boehler A, Irani S, Muellhaupt B et al. Psychological response and quality of life after transplantation: a comparison between heart, lung, liver and kidney recipients. *Swiss Med Wkly.* 2008; 138: 477-83.
- Libro de Cuidados de Enfermería en donación y trasplante de órganos y tejidos. Colegio Oficial de Diplomados de Enfermería de Madrid.
- Glaus A, Grahn G. Información, educación y consejo: aspectos esenciales del tratamiento de apoyo a los enfermos de cáncer. En: Klastersky J, Schimpff S, Senn HJ. Manual de apoyo al cáncer. Institut Jules Bordet. Universidad Libre de Bruselas, Bélgica; Distrito Médico de la Universidad de Meryland, Baltimore, Meryland. USA. Kantonsspital. St. Gallen, Suiza y Faltad de Medicina de la Universidad de Basilea, Suiza. 1995.
- Cupples S et al. Report of the Psychosocial Outcomes Workgroup of the Nursing and Social Sciences Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation: present status of research on psychosocial outcomes in cardiothoracic transplantation: review and recommendations for the field. *The Journal of Heart and Lung Transplantation.* 2006; 25 (6): 716-25.
- Solís Muñoz M coord. Enfermería en trasplantes. Colección Cuidados Avanzados. Madrid: Editorial DAE (Grupo PARADIGMA); 2005.
- Thomsen D, Jensen BO. Patients' experiences of everyday life after lung transplantation. *Journal of Clinical Nursing.* 2009; 18: 3472-9.
- Moloney S, Cicutto L, Hutcheon M, Singer L. Deciding about lung transplantation: informational needs of patients and support persons. *Progress in Transplantation.* 2007; 17: 183-92.
- Kugler C, Fuehner T, Dierich M et al. Effect of adherence to home spirometry on bronchiolitis obliterans and graft survival after lung transplantation. *Transplantation.* 2009; 88: 129-34.
- Irani S, Seba P, Speich R, Boehler A. Medication errors: an important component of nonadherence to medication in an outpatient population of lung transplant recipients. *Am J Transplant.* 2007; 7: 2561-6.
- Dew MA, Dimartini AF, De Vito Dabbs A, Zomak R, De Geest S, Dobbels F et al. Adherence to the medical regimen during the first two years after lung transplantation. *Transplantation.* 2008; 2785 (2): 193-202.
- Kugler C, Gottlieb J, Dierich M, Haverich A, Strueber M, Welte T et al. Significance of patient self-monitoring for long-term outcomes after lung transplantation *Clin Transplant.* 2009. [Epub ahead of print]
- DeVito Dabbs A et al. Evaluation of a handheld, computer-based intervention to promote early self-care behaviors after lung transplant. *Clin Transplant.* 2009; 23: 537-45.
- Teoría del déficit de autocuidado: interpretación desde los elementos conceptuales. *Ciencia y Cuidado.* 2006; 4 (4). Disponible en: <http://scholar.google.es/scholar?hl=es&q=dorotea>

- + orem + teoria + del + autocuidado&btnG = &lr= Mayo 2006.
15. Solís M, Casado MJ, Iza A, Barragán A, González T. Trasplante cardiaco. Manual de Enfermería. Madrid: Editorial Complutense; 2004.
  16. Cofán F. Información práctica después del trasplante renal. 2ª ed. Publicaciones Permanyer; 2009.
  17. Dirección General de Calidad. Comunidad de Madrid. Guía de Recomendaciones al paciente. Inmunosupresión en el paciente Trasplantado. Disponible en: <http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application/pdf&blobheadername1=Contentdispositon&blobheadername2=cadena&blobheadervalue1=filename=23inmunosupresion.pdf&blobheadervalue2=language=es&site=HospitalRamonCajal&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1202737559065&ssbinary=true>
  18. Cano T, Mosacua C. Donación y trasplante de órganos y tejidos. Colegio Oficial de Diplomados de Enfermería de Madrid.
  19. Solís Muñoz M. Proceso quirúrgico de trasplante pulmonar. En: Solís Muñoz M. Enfermería en trasplantes. Colección Cuidados Avanzados. Madrid: Editorial DAE; 2005. p. 501-12.
  20. Giner J, Bausaldo LV, Casán P, Hernández C, Macián V, Martínez I, et al. Normativa Separ. Utilización de fármacos inhalados (2000). Arch. Bronconeumología. 2000; 36: 34-43.
  21. Gaspar ML, Soler MD. Protocolo de cuidados generales de trasplante pulmonar de pacientes en situación ambulatoria. Servicio de Neumología. Hospital de Día. Hospital Universitario La Fe. 2003.
  22. Morales Marín P, Lorea Lahoz Y, Salamero Pelay F, Solé Jover A. Guía del paciente en espera de trasplante y trasplantado pulmonar. Madrid y Barcelona: Meditex; 2003.
  23. Solís Muñoz M. Infecciones en pacientes con trasplante de órganos sólidos. En: Solís Muñoz M. Enfermería en trasplantes. Colección Cuidados Avanzados. Madrid: Editorial DAE; 2005. p. 121-36.
  24. Manual SEPAR de Procedimientos. Módulo 3. Procedimientos de evaluación de la función pulmonar. SEPAR. Disponible en: <http://dl.dropbox.com/u/60017244/Manuales%20de%20Procedimientos/Manual%203.pdf>.
  25. Solís Muñoz M. Educación para la salud al trasplantado pulmonar. En: Solís Muñoz M. Enfermería en trasplantes. Colección Cuidados Avanzados. Madrid: Editorial DAE; 2005. p. 540-8.
  26. Roche Laboratories (2003). The transplant patient partnering program: sexual issues. [www.tppp.net/heart/heart\\_pottransplant/sexual.html](http://www.tppp.net/heart/heart_pottransplant/sexual.html).
  27. Grady KL, Lanuza DM. Physical functional outcomes after cardiothoracic transplantation. J Cardiovasc Nurs. 2005; 20 (5 Suppl): S43-50.
  28. Solís Muñoz M. La sexualidad en los pacientes trasplantados. En: Solís Muñoz M. Enfermería en trasplantes. Colección Cuidados Avanzados. Madrid: Editorial DAE; 2005. p. 203-16.





# Índice de autores

---

## **Miriam Aguilar Pérez**

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Madrid

## **Rodrigo Alonso Moralejo**

Servicio de Neumología. Unidad de Trasplante Pulmonar. Hospital 12 de Octubre. Madrid

## **Carlos José Álvarez Martínez**

Servicio de Neumología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

## **Maribel Barrio Gómez de Agüero**

Servicio de Neumología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Madrid

## **José M<sup>a</sup> Borro Maté**

Servicio de Cirugía Torácica. Hospital A Coruña

## **José M. Cifrián Martínez**

Unidad de Trasplante Pulmonar. Hospital Marqués de Valdecilla de Santander. Cantabria

## **Silvana Crowley Carrasco**

Servicio de Cirugía Torácica. Unidad de Trasplante Pulmonar. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Madrid

## **Alicia de Pablo Gafas**

Servicio de Neumología. Unidad de Trasplante Pulmonar. Hospital 12 de Octubre. Madrid

## **Gemma Díaz Nuevo**

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Madrid

## **María Enríquez Jiménez**

Servicio de Neumología. Unidad de Trasplante Pulmonar. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

## **Pablo Gámez García**

Servicio de Cirugía Torácica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

## **Christian García Fadul**

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Madrid

## **Joan Gavalda Santapau**

Servicio de Enfermedades Infecciosas. Programa de Trasplante Pulmonar. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona

## **Olga González González**

Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

## **Sonsoles Guadalix Iglesias**

Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

## **David Iturbe Fernández**

Unidad de Trasplante Pulmonar. Hospital Marqués de Valdecilla de Santander. Cantabria

## **Lourdes Juarros Monteagudo**

Servicio de Medicina Física y Rehabilitación. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

## **Rosalía Laporta Hernández**

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Madrid

## **Mayte Lázaro-Carrasco de la Fuente**

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Madrid

## **Cristina López García-Gallo**

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Madrid

## **Andrea Mariscal de Alba**

Servicio de Cirugía Torácica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

## **F. Javier Moradiellos Díez**

Servicio de Cirugía Torácica. Unidad de Trasplante Pulmonar. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Madrid

## **M<sup>a</sup> Trinidad Muñoz Gómez**

Servicio de Neumología. Unidad de Trasplante Pulmonar. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Madrid

## **Virginia Luz Pérez González**

Servicio de Neumología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

**Mercedes Ramos Solchaga**

Servicio de Medicina Física y Rehabilitación. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Madrid

**Antonio Román Broto**

Servicio de Neumología. Programa de Trasplante Pulmonar. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona

**Josep Román Martín**

Servicio de Neumología. Programa de Trasplante Pulmonar. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona

**Gabriel Sales Badía**

Servicio de Cirugía Torácica. Hospital La Fe. Valencia

**Piedad Ussetti Gil**

Servicio de Neumología. Hospital Puerta de Hierro Majadahonda. Madrid

**Daniel Valdivia Concha**

Servicio de Cirugía Torácica. Unidad de Trasplante Pulmonar. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Madrid

**Andrés Varela de Ugarte**

Servicio de Cirugía Torácica. Unidad de Trasplante Pulmonar. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Madrid

**Rosario Vicente Guillén**

Servicio de Anestesia Reanimación. Hospital La Fe. Valencia

**Felipe M. Zurbano Goñi**

Unidad de Trasplante Pulmonar. Hospital Marqués de Valdecilla de Santander. Cantabria

# Índice de materias

---

**A**claramiento mucociliar 86

Actividad física 133

Actividad sexual 133

Autocuidados 126

**C**alidad de vida 90

Cambios fisiológicos generales 85

Capacidad de ejercicio 24

Complicaciones

cardiacas 118

digestivas 118

infecciosas 95

neuro-psiquiátricas 122

quirúrgicas 63

Control de la respiración 86

Cuidados postoperatorios 53

**D**iabete 122

Disfagia 86

Disfunción

crónica del injerto 107

de la musculatura esquelética y respiratoria 86

primaria del injerto pulmonar 59

renal 117

Donación en asistolia 38

Donante en muerte cerebral 37

**E**ducación sanitaria 125

Elección del procedimiento 16

Enfermedad (es)

intersticiales pulmonares 90

pulmonar intersticial difusa 14

pulmonar obstructiva crónica 14

EPOC/enfisema 90

Espirometría 87

**F**ármacos nebulizados 128

Fibrosis quística 15, 90

**G**astroparesia 86

**H**ipertensión

arterial (HTA) 117

pulmonar arterial 90

pulmonar primaria 15

**I**nfecciones

bacterianas 95

fúngicas 98

virales 97

**M**anejo anestésico 49

Momento del trasplante 13

Monitorización del paciente con trasplante pulmonar 115

**N**eoplasias en el postrasplante pulmonar 121

**O**steoporosis 119

Óxido nítrico exhalado (eNO) 89

**P**erfusión pulmonar *ex vivo* 40

Postrasplante

medidas dietéticas 130

medidas higiénicas 130

- Prevención
  - de complicaciones gastrointestinales 80
  - de complicaciones neurológicas 80
- Procedimiento quirúrgico 47
- Profilaxis de infecciones 77
- Protocolo de prevención y control de la osteoporosis 30
- Pruebas de función respiratoria 87
  
- R**actividad bronquial 85
- Rechazo
  - celular agudo 103
  - humoral 105
- Recidiva de la enfermedad de base 111
- Reflejo
  - tusígeno 86
  - gastroesofágico 86
- Rehabilitación pulmonar 21
- Retrasplante 66
  
- S**elección de candidatos 11
- Selección de donantes 35
- Soporte extracorpóreo: *Extracorporeal Membrane Oxygenation* y Novalung® 53
- Supervivencia con el trasplante 13
  
- T**erapia
  - inmunosupresora 71
  - postrasplante 71
- Tiempo en lista de espera 16
- Tolerancia al esfuerzo 89
- Transferencia de gases 89
- Trasplante pulmonar en niños 17
- Trastornos respiratorios durante el sueño 87
- Tratamiento inmunosupresor 126
  
- V**acunación postrasplante 133
- Viajes y ocio 133
- Volúmenes pulmonares 89