

BRONCOSCOPIA EN EL TRASPLANTE PULMONAR

Alicia de Pablo Gafas

RESUMEN

Los pacientes con trasplante pulmonar con frecuencia desarrollan complicaciones como infecciones, rechazo del injerto o alteraciones de la vía aérea. Estas patologías se presentan clínica y radiológicamente de forma similar, pero su tratamiento es diferente, por lo que se requiere un diagnóstico de seguridad para manejar adecuadamente a estos pacientes. La broncoscopia y, especialmente, la fibrobroncoscopia es una técnica de gran utilidad en el manejo de estos pacientes, porque permite obtener muestras pulmonares que confirmen el diagnóstico de infección o rechazo además de ser útil como instrumento diagnóstico y terapéutico de las complicaciones de vía aérea. Su sensibilidad diagnóstica para el rechazo agudo oscila entre el 20 % en las fibrobroncoscopias protocolizadas y el 90 % en las indicadas por síntomas o alteraciones radiológicas. Ante el rechazo crónico su sensibilidad es muy inferior (17 %).

Se discute en este capítulo las diferentes indicaciones de esta exploración en los pacientes trasplantados así como algunas peculiaridades técnicas y complicaciones como la hipoxemia, sangrado y neumotórax.

Por último, se expone la utilidad de esta prueba en la valoración y tratamiento de las complicaciones de la vía aérea, que ocurren en el 10 % de los pacientes trasplantados, siendo la más frecuente la estenosis. Se discute las diferentes opciones terapéuticas publicadas en la literatura y sus ventajas y desventajas.

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con trasplante pulmonar con frecuencia desarrollan complicaciones como infecciones, rechazo del injerto o alteraciones

de la vía aérea. Estas patologías se presentan clínica y radiológicamente de forma similar, pero su tratamiento es diferente, por lo que se requiere un diagnóstico de seguridad para manejar adecuadamente a estos pacientes. La exploración del árbol bronquial mediante fibrobroncoscopia permite tomar muestras pulmonares y diagnosticar y tratar las complicaciones de vía aérea, por lo que esta técnica es un instrumento de gran utilidad en el seguimiento de pacientes con trasplante pulmonar.

TÉCNICA DE LA FIBROBRONCOSCOPIA EN PACIENTES CON TRASPLANTE PULMONAR

La fibrobroncoscopia que se realiza a los pacientes con trasplante pulmonar es similar a cualquier exploración del árbol bronquial, aunque existen algunos detalles que deben ser conocidos.

Sedación

Dada la frecuencia con la que esta exploración debe ser repetida en algunos casos y la larga duración de la prueba (por tener que realizar en la misma exploración biopsias bronquiales, lavado broncoalveolar y biopsias pulmonares), es aconsejable que estos pacientes reciban sedación.

La sedación actualmente recomendada para cualquier fibrobroncoscopia⁽¹⁾ consiste en una sedación consciente, en la que el paciente puede responder a estímulos, mantiene ventilación espontánea y función cardiovascular normal. Los fármacos aconsejados son las benzodiazepinas de vida media corta, con efecto amnésico, como el midazolam o el propofol y los narcóticos como el fentanilo (por su efecto analgésico y antitusígeno). No existe nin-

gún ensayo randomizado que muestre superioridad de uno frente al otro, pero debido al mayor riesgo de depresión respiratoria con propofol y combinación de diversos fármacos, esta guía⁽¹⁾ recomienda utilizar solamente midazolam si no se dispone de un anestesista y enfermera específicos para la sedación.

Los pacientes con trasplante pulmonar, especialmente los enfermos de Fibrosis Quística, requieren dosis mayores de sedación cada vez que se repite la fibrobroncoscopia, dado que metabolizan más rápidamente los fármacos, aunque esta teoría no ha sido del todo demostrada⁽²⁾. Por otro lado, un mismo paciente, sometido varias veces a una fibrobroncoscopia en cortos periodos de tiempo, requiere cada vez dosis mayores de benzodiazepinas para conseguir el mismo efecto⁽³⁾.

Pero, a pesar de estos requerimientos de altas dosis de sedación, debemos ser muy cautos en su aplicación en los pacientes con trasplante pulmonar dado que tienen mayor riesgo de hipoxemia, como luego veremos en el apartado de complicaciones.

Oxigenoterapia

Durante la fibrobroncoscopia es recomendable administrar sistemáticamente oxígeno por vía nasal⁽⁴⁾. Esta recomendación es aún más importante en los pacientes con trasplante pulmonar, por el mayor riesgo de hipoxemia⁽⁴⁾ y porque con frecuencia parten de una situación de insuficiencia respiratoria basal. Por todo ello, es recomendable utilizar durante la exploración, oxigenoterapia a alto flujo (60-80 %).

Pruebas a realizar durante la fibrobroncoscopia

En el postoperatorio inmediato es importante analizar el aspecto endoscópico de la cicatrización de la sutura bronquial. Esta observación detallada permite clasificar el grado de cicatrización de la anastomosis bronquial y diagnosticar complicaciones de vía aérea. Cuando en la zona de sutura o en el resto del árbol bronquial se observa tejido de granula-

ción exofítico, que crece hacia la luz bronquial, este debe ser biopsiado, evitando lesionar la zona de sutura, para su estudio histológico y microbiológico, pues con frecuencia se asocia a infecciones bacterianas o fúngicas.

El lavado broncoalveolar (BAL) se realiza en la zona de mayor afectación radiológica del pulmón trasplantado o en lóbulo medio o lóbulo en caso de no existir alteraciones radiológicas. La técnica para realizar el BAL es la misma que en otros pacientes. Su principal utilidad es el diagnóstico de infecciones por lo que el material recogido se procesa, en todos los casos, para estudio microbiológico (cultivo de bacterias, micobacterias, hongos, virus y patógenos oportunistas como pneumocystis carinii, legionella o nocardia) Parte del BAL se procesa para estudio citológico, aunque hay dudas sobre la utilidad del análisis citológico sistemático en todas las fibrobroncoscopias realizadas a los pacientes con trasplante pulmonar⁽⁵⁾. El recuento celular del BAL no es imprescindible aunque si recomendado sobre todo con fines de investigación. Las técnicas con anticuerpos monoclonales, la inmunofluorescencia o inmunocitoquímica pueden ser empleadas como método de detección precoz de infección vírica^(6,7).

Las biopsias transbronquiales (BTB) son necesarias para confirmar la existencia de un rechazo agudo o crónico. En las biopsias hay que valorar un número suficiente de alvéolos, capilares adyacentes y bronquiólos, que permitan al patólogo hacer un diagnóstico de seguridad de rechazo, lo que sólo ocurre en 1 de cada 2 BTB⁽⁸⁾. El *Lung Rejection Study Group*⁽⁹⁾ considera que para descartar la existencia de un rechazo deben ser evaluadas al menos 5 BTB representativas del pulmón. Además, el rechazo pulmonar es una lesión histológica parcheada que no afecta a todo el parénquima de forma uniforme, por lo que para aumentar las posibilidades de biopsiar zonas con rechazo, las BTB deben ser tomadas de múltiples lóbulos.

Según estos datos, en las fibrobroncoscopia de los pacientes con trasplante pulmo-

nar se debe realizar un BAL seguido de 10 ó 12 BTB que incluyan fragmentos de todos los segmentos pulmonares. En caso de trasplante bilateral, todas las exploraciones deben ser realizadas en el mismo pulmón para evitar riesgos de insuficiencia respiratoria y/o neumotórax.

COMPLICACIONES ASOCIADAS A LA FIBROBRONCOSCOPIA

Todas las complicaciones asociadas a la fibrobroncoscopia, como son la hipoxemia, sangrado, neumotórax, fiebre, neumonía, depresión respiratoria, arritmias, edema pulmonar y reacción vasovagal, pueden aparecer en los pacientes trasplantados.

Hipoxemia

Varios motivos contribuyen a que estos pacientes tengan mayor hipoxemia durante la realización de las fibrobroncoscopias.

Por un lado el BAL y BTB se realizan en el único pulmón funcionando, en los trasplantes unilaterales, por lo que cualquier pequeña alteración en su funcionamiento (broncoespasmo, alteración del intercambio alvéolo-capilar o neumotórax) tiene una gran repercusión clínica.

Con frecuencia, en el postoperatorio inmediato, y a veces durante varios meses, estos pacientes mantienen hemiparesia diafragmática y, como consecuencia, mala mecánica pulmonar. Estas limitaciones contribuyen a la hipoxemia en el momento de hacer una fibrobroncoscopia, junto con la posibilidad de provocar apneas obstructivas por efecto de la anestesia faríngea^(10,11).

En un estudio sobre 714 fibrobroncoscopias realizadas a 96 pacientes con TxP se analizaron los factores que contribuían a la hipoxemia⁽¹²⁾. En esta serie, 46 pacientes (47,9%) desarrollan hipoxemia a pesar de oxigenoterapia a 6 lpm, que corrigen con inserción de un tubo nasofaríngeo. En el 88%, la hipoxemia fue secundaria, obstrucción de la vía aérea superior, la mayoría pacientes con un índice de masa corporal > 33.

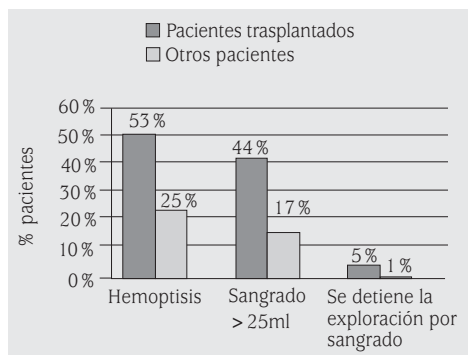


FIGURA 1. Sangrado observado durante broncoscopias en pacientes con y sin trasplante pulmonar. (Datos tomados de Diette G et al. Chest 1999; 115:397-402).

Hemorragia

Entre las complicaciones asociadas a la broncoscopia, especialmente cuando se toman BTB se encuentra la hemorragia. La cuantificación del sangrado es un problema complejo ya que el material hemorrágico aspirado, es una mezcla de anestesia administrada, suero, secreciones respiratorias y verdadera sangre. A pesar de estas dificultades para cuantificarlo, en la práctica diaria observamos que los pacientes con trasplante pulmonar sangran más cuando se realizan BTB que otro tipo de pacientes. Scott⁽¹³⁾ mostró que el 44% de los pacientes trasplantados sometido a broncoscopia presentaban hemorragia como complicación y que en 12% el sangrado recogido fue > 100 ml. Diette et al.⁽¹⁴⁾ compararon 38 broncoscopias realizadas a pacientes con trasplante pulmonar y 659 realizadas en otros pacientes, observando mayor sangrado en los trasplantados (Fig. 1). Mas recientemente Chhajer P,⁽¹⁵⁾ describe sangrado superior a 25 ml en el 25% de los trasplantes aunque sólo en un 4% el sangrado fue superior a 100 ml.

El sangrado observado en los pacientes trasplantados fue independiente del n° de BTB, independiente de factores clásicamente asociados a las hemorragias (como coagulación, tiempo de protombina, INR, n° de plaquetas, uremia, inmunosupresión o uso de

antiagregantes), e independiente de la presencia de rechazo, infecciones, o días posttrasplante. Los únicos factores que se relacionaron con mayor sangrado fueron edad avanzada y mayor duración de la exploración⁽¹³⁻¹⁵⁾. Sin embargo, estos hallazgos estadísticos difícilmente explican la probabilidad de sangrado ya que es razonable pensar que la duración de una broncoscopia con sangrado es mayor como consecuencia de la complicación y no viceversa.

Posiblemente algunas características hemodinámicas de estos pacientes, como el mayor flujo sanguíneo que recibe el injerto unilateral o el edema posttrasplante, puedan explicar que se recoja mayor cantidad de líquido hemorrágico tras la toma de biopsias aunque casi nunca represente un problema clínico.

Neumotórax

No hay ninguna característica especial en los pacientes trasplantados que favorezca el neumotórax iatrogénico al realizar las BTB, exceptuando que se necesitan más biopsias que para el estudio de otras patologías y que existe una relación directa entre el n° de biopsias tomadas y la probabilidad de neumotórax.

Durante la cirugía del trasplante ambas pleural quedan comunicadas entre sí⁽¹⁶⁾ y esta comunicación se mantiene durante meses e incluso de por vida en algunos pacientes. Por ello, el neumotórax realizado por BTB en un único pulmón puede ser bilateral.

INDICACIONES DE LA BRONCOSCOPIA EN EL TRASPLANTE PULMONAR

En el manejo de pacientes con trasplante pulmonar la broncoscopia está indicada en varios momentos y por motivos diferentes.

Indicaciones durante la cirugía del trasplante

Broncoscopia en el donante

La aspiración continua de secreciones purulentas del árbol bronquial, sugiere la existen-

cia de una infección pulmonar y es un dato para rechazar dicho candidato como donante pulmonar.

Broncoscopia en el receptor

– *Aspiración de secreciones antes de la cirugía.* Tras la inducción anestésica del receptor, es aconsejable realizar una broncoscopia a través del tubo orotraqueal con dos finalidades. La primera aspirar secreciones para estudio microbiológico y la segunda, evitar la formación de atelectasias durante la cirugía, lo que es frecuente en pacientes con fibrosis quística.

– *Revisión de suturas.* Las suturas bronquiales deben ser revisadas mediante broncoscopia antes de finalizar la intervención, para detectar alteraciones que favorecen la aparición de complicaciones futuras en la vía aérea, como torsiones, dehiscencia o estenosis. Según el aspecto endobronquial puede ser necesario repetir las suturas bronquiales antes de cerrar la cavidad torácica.

– *Aspiración final de secreciones.* Al finalizar la intervención quirúrgica, es útil realizar una última broncoscopia para aspirar secreciones y restos de sangre que con frecuencia pasan a la vía aérea durante la cirugía. Con ello se evita la formación de atelectasias en el postoperatorio inmediato.

Indicaciones en el seguimiento del trasplante pulmonar

Existe controversia sobre cuándo realizar las broncoscopias en el seguimiento de estos pacientes. Esta exploración puede ser indicada de forma protocolizada, ante la aparición de determinados síntomas y signos o tras un diagnóstico de rechazo para comprobar su resolución. Cada una de ellas ofrece sus ventajas e inconvenientes, por lo que cada grupo de trasplante toma sus propias decisiones.

Broncoscopias protocolizadas

Aquellas que se realizan a todos los pacientes trasplantados en fechas determinadas de una forma protocolizada, independientemente

te de su situación clínica, radiológica o funcional.

Su rentabilidad diagnóstica para demostrar rechazo agudo es variable entre 31 y 18%. Pero esta rentabilidad disminuye al 9 ó 6%^(17,18) después del 3º mes postrasplante si incluimos sólo los rechazos clasificados como A2 o superiores (que son los clínicamente significativos y por tanto que precisan ser tratados). Es decir que pasado el 3º mes sólo 1 de cada 11 ó 16 broncoscopias protocolizadas aporta un diagnóstico. Hasta la fecha no existe ningún estudio randomizado que demuestre mejoría en la supervivencia de los pacientes trasplantados al realizar estas broncoscopias protocolizadas, e incluso todavía se desconoce la influencia que los rechazos menores de A2 pueden tener a largo plazo^(17,19,20). Sin embargo, estos últimos estudios, demuestran mayor asociación entre la presencia de rechazos mínimos (A1) y el desarrollo precoz de bronquiolitis obliterante (BOS), lo que podría apoyar la realización de estas broncoscopias protocolizadas.

Broncoscopias clínicas

Cuando la broncoscopia se indica ante la presencia de síntomas respiratorios (tos, expectoración o disnea), de infiltrados radiológicos y/o de deterioro funcional (descenso del FEV₁ > 10%) la rentabilidad diagnóstica es superior al 90%⁽¹⁸⁾.

Broncoscopias de seguimiento

Los rechazos demostrados histológicamente pueden persistir o incluso progresar a grados superiores, a pesar del tratamiento médico, lo que justifica realizar una broncoscopia de seguimiento a las 3 ó 4 semanas de haber tratado un rechazo agudo. Con ellas se observa que un 34% de los rechazos A1 progresan a grados superiores, un 26% de los rechazos A2 persisten o progresan y en un 20% de los pacientes que han sido tratados para un rechazo agudo se demuestra neumonitis por CMV, incluso en ausencia de datos clínicos o radiológicos^(18,21).

PAPEL DE LA BRONCOSCOPIA EN EL MANEJO DE LOS PACIENTES TRASPLANTADOS

Papel diagnóstico en infecciones pulmonares

Debido a la alta inmunosupresión que reciben los pacientes con trasplante pulmonar con frecuencia desarrollan infecciones oportunistas. Entre los gérmenes más frecuentes se encuentran los virus (citomegalovirus o virus herpes), hongos (*Candida*, *Aspergillus*, etc.), *Pneumocystis carinii*, micobacterias atípicas además de bacterias gram negativo, especialmente *Pseudomonas*. La fibrobroncoscopia ofrece la oportunidad de tomar muestras (broncoaspirados, BAL, BTB) que confirmen estos diagnósticos infecciosos y realizar estudios de resistencia para manejar adecuadamente a estos pacientes.

La rentabilidad de las fibrobroncoscopias para el diagnóstico de infección varía según los motivos por los que se indique la exploración. En el caso de indicar la broncoscopia por síntomas o alteraciones radiológicas, la rentabilidad para infección es del 50%, y del 72% en los primeros 6 meses postrasplante. Por el contrario en las broncoscopias protocolizadas, la rentabilidad para el diagnóstico de infección baja al 12%⁽²²⁾.

El recuento celular del BAL puede orientar los diagnósticos infecciosos del paciente trasplantado. Así, en las infecciones bacterianas, es frecuente encontrar más del 50% de granulocitos, mientras que en las infecciones víricas se observa un predominio linfocitario y la presencia de eosinofilia orienta al diagnóstico de infección fúngica⁽⁷⁾.

La sensibilidad del BAL para el aislamiento de *Pneumocystis carinii* es muy alta igual que para el diagnóstico de neumonitis por citomegalovirus. Pero en el diagnóstico de infecciones víricas, no sólo son útiles los cultivos, sino que se realizan técnicas de detección precoz mediante anticuerpos monoclonales específicos frente a antígenos expresados en las células del BAL⁽⁶⁾, o determinación del DNA vírico⁽²³⁾.

La colonización por *Aspergillus* es frecuente en los pacientes trasplantados, siendo muy importante diferenciar entre verdadera colonización o invasión (ya sea traqueobronquitis aspergilar o aspergilosis invasiva). Para esta diferenciación son importantes los hallazgos endoscópicos y la toma de muestras de broncoaspirado, BAL, biopsias bronquiales y transbronquiales. Se considera que el paciente trasplantado está colonizado por *Aspergillus* cuando éste se aísla repetidas veces del broncoaspirado y/o BAL. La traqueobronquitis aspergilar se define ante la presencia de lesiones en la mucosa (inflamación, necrosis ulceración o pseudomembranas) aislándose *Aspergillus* en las biopsias bronquiales. Mientras que se define aspergilosis invasiva cuando las biopsias transbronquiales demuestran la presencia de *Aspergillus* en el parénquima pulmonar⁽²⁴⁾.

Papel diagnóstico en el rechazo agudo

La rentabilidad de una broncoscopia para demostrar la presencia de rechazo agudo, varía según los motivos por los que se indique la exploración. En las broncoscopias protocolizadas, la rentabilidad diagnóstica oscila entre 18 y 31 %, aunque disminuye al 6-9 % pasado el 3º mes postrasplante^(17,18). Sin embargo, cuando la broncoscopia es indicada por síntomas respiratorios (tos, expectoración o aumento de disnea), fiebre, infiltrados radiológicos de nueva aparición o caída del FEV₁ > 10 %, su rentabilidad es del 90 %⁽¹⁸⁾.

Papel diagnóstico en el rechazo crónico

El rechazo crónico se clasifica histológicamente como rechazo vascular o de vía aérea. El rechazo vascular, menos frecuente, se comporta como una arteriosclerosis de la circulación pulmonar, mientras que el rechazo de vía aérea se trata de una lesión histológica definida como bronquiolitis obliterante.

En la bronquiolitis obliterante, las lesiones más precoces se inician en la submucosa con un infiltrado linfocítico y alteración del epitelio de vía aérea pequeña. Con el tiempo se for-

ma un tejido de granulación fibromixóide dentro de la luz y, finalmente, evoluciona a un patrón de fibrosis con obliteración de la luz bronquial⁽²⁵⁾.

Clínicamente, los síntomas aparecen de una forma más indolentes que en el rechazo agudo, con síntomas similares a los de cualquier infección tos, disnea, descenso del FEV₁ y flujos medios (FEF25-75 %). Aunque el diagnóstico se sospecha por la evolución clínica del paciente (deterioro respiratorio progresivo, repetidas infecciones bacterianas, colonización bronquial, bronquiectasias y atrapamiento aéreo), el diagnóstico debe confirmarse histológicamente. Sin embargo, la rentabilidad de las BTB para el diagnóstico de rechazo crónico es baja, sensibilidad 17 % y especificidad 94 %⁽²⁶⁾. Por eso, el diagnóstico histológico de rechazo crónico sólo se consigue en 1/4 parte de los pacientes⁽²⁷⁻²⁹⁾.

Además de la toma de BTB, el análisis del BAL o estudios inmunológicos en biopsias bronquiales pueden ser útiles para apoyar el diagnóstico de rechazo crónico. Estudios recientes observan elevación de neutrófilos e IL2 en BAL y aumento de CD8 en BAL y Biopsia Bronquial que pueden ser marcadores de rechazo, aunque ninguno ha demostrado suficiente sensibilidad como para emplearlo en la clínica⁽³⁰⁻³³⁾.

A pesar de las dificultades diagnósticas la mayoría de los grupos realizan BTB ante la sospecha de rechazo crónico, primero para intentar confirmarlo y segundo para descartar la existencia de infecciones tan frecuentes en esta época tardía del trasplante y tan similares clínicamente al propio rechazo crónico.

Papel diagnóstico y terapéutico en las complicaciones de vía aérea

La vascularización bronquial procede de la circulación sistémica mediante arterias bronquiales, aunque existen algunas conexiones procedentes de la arteria pulmonar que irriga los bronquios con sangre a baja presión y pobremente saturada⁽³⁴⁾. Cuando se implanta

TABLA 1. Clasificación de la cicatrización de vía aérea y porcentaje de complicaciones asociadas según L. Couraud (Bourdeaux, Francia) J Cardiothorac Sur 1992;6:496

Grado 1: cicatrización de la mucosa en toda la circunferencia	0%
Grado 2A: cicatrización en toda la circunferencia de la pared de la vía aérea sin necrosis pero con parcial cicatrización de la mucosa	5%
Grado 2B: cicatrización en toda la circunferencia de la pared de la vía aérea sin necrosis pero sin cicatrización de la mucosa	8%
Grado 3A: necrosis focal limitada (extendiéndose a <0,5 cm de la línea de sutura)	20%
Grado 3B: necrosis extensa	67%

un injerto pulmonar, queda desprovisto de circulación sistémica, recibiendo sólo vascularización de la circulación pulmonar. Esto provoca, en el postrasplante inmediato, isquemia en la anastomosis bronquial, hasta que a las 3 ó 4 semanas se establece una nueva vascularización procedente de la circulación bronquial⁽⁵⁵⁾.

La isquemia de la pared bronquial altera la cicatrización de la sutura, provocan complicaciones de la vía aérea. Estas complicaciones comprometieron el éxito de los programas de trasplante pulmonar en los primeros años, por lo que se intentaron técnicas quirúrgicas, para evitar la isquemia, como revascularización bronquial, rodear la sutura con omento pericárdico o músculo intercostal, telescopar los bronquios, etc., sin conseguirse una reducción significativa de las complicaciones de sutura⁽⁵⁶⁻⁵⁹⁾. Sin embargo a partir de los años 80 cuando se mejoró la preservación del injerto y el manejo postoperatorio de estos pacientes (favoreciendo la extubación precoz, mayor estabilidad hemodinámica y menor índice de rechazos), las complicaciones de vía aérea disminuyeron considerablemente, no siendo necesaria ninguna técnica quirúrgica especial, exceptuando el hecho de dejar un bronquio donante corto, que es la zona peor vascularizada.

La isquemia de la sutura se identifica en las broncoscopias realizadas a partir de las primeras 48 horas del trasplante. Varios grupos han definido diferentes clasificaciones de las alteraciones observadas en las broncoscopias realizadas en los primeros 15 días tras el trasplante. Estas clasificaciones se correlacionan con el desarrollo posterior de complicaciones de vía aérea (Tabla 1, 2 y 3)⁽⁴⁰⁻⁴²⁾.

Entre las causas que favorecen el desarrollo de complicaciones de vía aérea se han analizado factores quirúrgicos (necesidad de circulación extracorpórea, tiempo de isquemia, tipo de trasplante o técnica quirúrgica), factores del postoperatorio (necesidad de drogas vasoactivas, tiempo de ventilación mecánica) o aparición precoz de rechazo agudo o uso de corticoides precirugía. Pero ningún trabajo ha demostrado asociación estadísticamente significativa⁽⁴¹⁻⁴³⁾. Tan sólo el aislamiento respiratorio de *Aspergillus* ha demostrado asociación con la aparición de complicaciones de vía aérea (Tabla 4)^(41,44,45).

Actualmente, las complicaciones de la vía aérea en los pacientes con trasplante pulmonar han quedado reducidas a un 5-15%⁽⁴⁶⁻⁵⁰⁾, observando reducción en su incidencia al incrementar la experiencia, a pesar de no modificar la técnica quirúrgica⁽⁵¹⁾.

Aunque la exploración del árbol bronquial de pacientes trasplantados puede mostrar

TABLA 2. Clasificación de la cicatrización de vía aérea y porcentaje de complicaciones asociadas según J. Herrera (Papworth Inglaterra) Ann Thorac Surg 2001;71:989

Grado 1: No se identifica depresión ni necrosis. Anastomosis bien cicatrizada	13 %
Grado 2: Cualquier zona necrótica identificada pero sin necrosis de la pared bronquial	28 %
Grado 3: Necrosis de la pared bronquial en un margen de 2 cm de la anastomosis	27 %
Grado 4: Extensa necrosis de la pared bronquial a más de 2 cm de la anastomosis	50 %

TABLA 3. Clasificación de la cicatrización de vía aérea y porcentaje de complicaciones asociadas según Nelly W. (Inova, Virginia) J Heart Lung Transplant 2003;22:583

Cicatrización normal	12 %
Cicatrización isquémica: aquella que presenta alguna de estas alteraciones:	17 %
1. Moderado o severo eritema sin friabilidad de la mucosa	
2. Placas endobronquiales con o sin exudados blancos espesos	
3. Exudados blancos con cultivos negativos	
4. Escaras negras	

TABLA 4. Asociación entre aislamiento de *Aspergillus* y complicaciones de la vía aérea

	CVA en pacientes trasplantados en los que se aísla <i>Aspergillus</i>	CVA en pacientes trasplantados sin aislamientos de <i>Aspergillus</i>
Nathan S, et al Chest 2000; 118:403	66 %	3,4 %
Nunley D, et al. Chest 2002;122:1185	46 % Mortalidad 50 %	8 %

CVA: complicaciones de vía aérea

muchas alteraciones, como inflamación, distorsión o estenosis parcial (Fig. 2), definimos complicaciones de la vía aérea solamente a aquellas alteraciones que provocan síntomas o deterioro de los flujos espiratorios. Entre ellas se definen la dehiscencia, la estenosis, la malacia y la formación de tejido de granulación exofítico.

Dehiscencia bronquial

Es una grave complicación infrecuente (2-5 %) que aparece en las primeras semanas del trasplante. La dehiscencia se produce cuando la isquemia de la sutura es tan severa que llega a necrosar la pared bronquial. En la broncoscopia se identifican zonas necróticas aisladas o rodeando la mayor parte de la sutu-



FIGURA 2. Estenosis parcial de sutura derecha sin repercusión clínica (Hospital Universitario Puerta de Hierro).



FIGURA 3. Estenosis en bronquio lobar superior izquierdo en paciente trasplantado (Hospital Universitario Puerta de Hierro).

ra, cuyo pronóstico es diferente según su extensión. Las necrosis pequeñas, grado I y II de la clasificación de Herrera⁽⁴¹⁾, evolucionan espontáneamente a la cicatrización, siendo necesario una estrecha vigilancia con repetidas bronoscopias⁽⁵²⁾. O en ocasiones ha sido eficaz tratamientos endoscópicos, como aplicación local de factor de crecimiento derivado de plaquetas⁽⁵³⁾ o prótesis metálicas^(47,54). Por el contrario cuando la necrosis afecta a más del 50 % de la sutura, el pronóstico es muy malo con mortalidad próxima al 100 % a pesar de intentar resolver la dehiscencia con reintervención o retrasplante.

Estenosis bronquial

La complicación de vía aérea más frecuente es la estenosis de más del 50 % de la luz bronquial (lo que ocurre en el 8 % de las anastomosis y representa el 50-70 % de todas las complicaciones de vía aérea). Aunque lo más frecuente son estenosis de la sutura bronquial, también puede afectar a otras zonas, principalmente al bronquio intermediario o bronquios lobares (Fig. 3). La estenosis aparece

cuando el proceso de cicatrización de vía aérea a finalizado, en general pasado el primer mes postrasplante.

Aunque se han publicado tratamientos quirúrgicos de las estenosis⁽⁵⁵⁾ la mayoría de los grupos intentan resolver el problema mediante bronoscopias terapéuticas. La estenosis puede ser manejada mediante dilatación con broncoscopia rígida o balón de dilatación, con resultados temporales, por lo que suele combinarse con colocación de prótesis endobronquial^(48-50,56).

Las diferentes opciones de broncoscopia intervencionista ofrecen ventajas y desventajas, de manera que cada grupo elige aquella que maneja con mayor experiencia. Sin embargo, las estenosis en pacientes con trasplante pulmonar presentan algunas características que deben ser tenidas en cuenta. Por un lado, se trata de bronquios muy irregulares, por la diferencia de diámetro entre bronquio donante y receptor, por su alineación a veces bastante torsionada y por la escasa distancia que queda entre la sutura y la salida de los bronquios lobares (Fig. 2). Por otro lado la pared bronquial con frecuencia está muy inflamada, tanto por la isquemia del postoperatorio como por las frecuentes infecciones. Esta inflamación favorece la cicatrización y reestenosis incluso después de los tratamientos endoscópicos.

La dilatación de las estenosis con broncoscopio rígido ofrece la ventaja, frente a la dilatación con balón, de tener un resultado más duradero sin necesidad de colocar prótesis. Sin embargo, se ha descrito perforación de la pared bronquial, favorecida por la distorsión de los bronquios y la inflamación de la pared⁽⁵⁵⁾.

Aunque las prótesis de Dumon han sido utilizadas para tratar estenosis de estos pacientes⁽⁵⁴⁾ se asocian a un 36 % de migraciones y alta incidencia de obstrucción por secreciones adheridas. Las prótesis de Gianturco, además de su frecuente migración, se asocian a perforación endobronquial y rotura de la prótesis, por lo que no se recomienda su utilización. Las



FIGURA 4. Malacia de bronquio intermediario. Colapso espiratorio. (Hospital Universitario Puerta de Hierro).



FIGURA 5. Prótesis de Ultraflex resolviendo la malacia del bronquio intermediario (Hospital Universitario Puerta de Hierro).

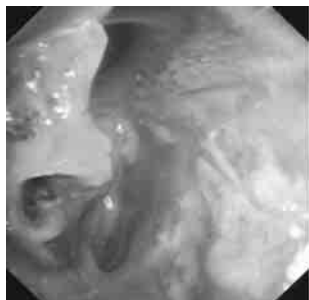


FIGURA 6. Tejido de granulación exofítico obstruyendo la sutura y entrada al bronquio lobar inferior en el 1^{er} mes postrasplante asociado a aspergilosis traqueobronquial.

prótesis de Wallstent migran con mucha facilidad, especialmente las prótesis cubiertas, mientras que las no cubiertas se asocian a formación de tejido de granulación y reestenosis, además de obstrucción por secreciones. Las prótesis que más ventajas ofrecen a los pacientes con trasplante pulmonar, son las prótesis de Ultraflex. Estas prótesis son una malla autoexpandible de nitinol, cubierta o no, que pueden ser colocadas a través del fibrobroncoscopio. Presentan la ventaja de tener una adecuada resistencia a la compresión, se adap-

tan a bronquios muy distorsionados, no se anclan a la pared por lo que el riesgo de perforación bronquial es mínimo, y con el tiempo pueden quedar cubiertas por la mucosa bronquial, disminuyendo el riesgo de migración. La desventaja de estas prótesis es que tras 3 ó 4 semanas de su colocación es muy difícil retirarlas por quedar parcialmente cubiertas por mucosa y un 25% desarrollan granulomas, en sus extremos. Todas las prótesis favorecen la retención de secreciones, por lo que estos pacientes requieren repetidas broncoscopias de limpieza^(48,50,58).

Malacia

La malacia se produce al quedar destruido el cartílago bronquial por la isquemia sufrida en el postrasplante inmediato (Fig. 4). Esta complicación, con frecuencia asociada a la estenosis de la vía aérea, se resuelve mediante prótesis endobronquiales que impiden el colapso de la luz bronquial, ya sea en la zona de la sutura o fuera de ella (Fig. 5).

Tejido de granulación exofítico

Algunos pacientes con trasplante pulmonar, durante la cicatrización de la sutura se produce un tejido de granulación exofítico que crece hacia la luz bronquial, pudiendo obstruirla por completo. Este tejido prolifera a partir de la sutura, pero puede extenderse fuera de la anastomosis. Su tratamiento requiere desbridación de la luz bronquial con broncoscopia rígida o láser. Es importante descartar siempre la existencia de una infección bacteriana o fúngica, que con frecuencia es el desencadenante para la proliferación de este tejido, por lo que se debe cultivar el material eliminado de la pared bronquial⁽⁴⁹⁾ (Fig. 6).

Todas las complicaciones de la vía aérea, exceptuando la dehiscencia, se resuelven mediante combinación de técnicas endoscópicas⁽⁴⁸⁾. La mortalidad asociada a la broncoscopia intervencionista es baja (<2%) y los resultados de supervivencia a largo plazo de los pacientes con complicaciones de vía aérea no queda claro si son peores que la de aque-

llos que no las desarrollan. Mientras que el grupo de Sydney⁽⁴⁸⁾, observa una peor supervivencia en estos pacientes, incluso excluyendo las dehiscencias, el grupo de Ohio⁽⁴⁷⁾ no encuentra diferencias en la supervivencia.

Papel en la investigación sobre el trasplante pulmonar

Estudiando la celularidad del BAL en diferentes momentos del trasplante sabemos que en los primeros 3 meses, existe un aumento de neutrófilos como manifestación de la lesión isquemia.-reperfusión, y la interacción entre células del donante y receptor. Con el tiempo se observa un descenso de CD4 y progresivo aumento de CD3 y CD8, no sólo en los pacientes que desarrollan bronquiolitis obliterante^(7,59). Cuando surge una infección bacteriana aumentan los granulocitos, mientras que en las infecciones víricas se produce una alveolitis linfocitaria, con descenso del cociente CD4/CD8, igual que ante el rechazo agudo o crónico⁽⁵⁰⁻⁵³⁾.

Los análisis microbiológicos de las secreciones respiratorias, ayudan a conocer los cambios en la flora habitual del injerto pulmonar para modificar las pautas de profilaxis infecciosas.

Por otro lado, mediante cepillados bronquiales es posible desarrollar cultivos de células epiteliales bronquiales, sobre los que estudiar cambios del injerto pulmonar en diferentes momentos como en el postrasplante inmediato, en infecciones, con rechazo agudo o crónico⁽⁶⁰⁾.

Por tanto, la broncoscopia es un instrumento de gran ayuda en la investigación del trasplante pulmonar, ya que permite analizar *in vivo* los cambios histológicos, inmunológicos y microbiológicos producidos en el injerto.

BIBLIOGRAFÍA

1. British Thoracic Society guidelines on diagnostic flexible bronchoscopy. *Thorax* 2001; 56(suppl 1): i1-21.
2. Chhajed PN, Aboyou CL, Chhajed T, Malouf MA, Gordon H, Tamm M, et al. Sedative drug requirements during bronchoscopy are higher in cystic fibrosis after lung transplantation. *Transplantation* 2005; 80: 1081-5.
3. Chhajed PN, Aboyou CL, Malouf MA, et al. Progressive increase in sedative drug requirements for flexible bronchoscopy in lung transplant recipients. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: A529.
4. Chhajed PN, Aboyou CL, Malouf MA, Hopkins P, Plit M, Grunstein R, et al. Management of acute hypoxemia during flexible bronchoscopy with insertion of a nasopharyngeal tube in lung transplant recipients. *Chest* 2002; 121: 1350-4.
5. Warnner T, Gerhardt S, Diente G, Rosenthal D, Orens J. The utility of cytopathology in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 870-4.
6. Heurlin N, Markling L, Barkholt L, Lonquist B, Andersson J, Ringden O. Rapid detection of cytomegalovirus antigen on alveolar cells in bronchoalveolar fluid from transplant patients with cytomegalovirus pneumonia. *Clin Transplant* 1994; 8: 466-73.
7. Tiroke AH, Bewing B, Haverich A. Bronchoalveolar lavage in lung transplantation: state of the art. *Clin Transplant* 1999; 13: 131-7.
8. Hopkins P, Aboyou C, Chhajed P, Malouf M, Plit M, Rainer S, et al. Prospective analysis of 1235 transbronchial lung biopsies in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21: 1062-7.
9. Yousem SA, Berry GJ, Cagle PT, Chamberlain P, Husain AN, Hruban RH, et al. Revision of the 1990 working formulation for the classification of pulmonary allograft rejection: Lung Rejection Study Group. *J Heart Lung Transplant* 1996; 15: 1-15.
10. Chadwick GA, Crowley P, Fitzgerald MX, O'Regan RG, McNicholas WT. Obstructive sleep apnea following topical oropharyngeal anesthesia in loud snorers. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143(4 pt 1): 810-3.
11. Deegan PC, Mulloy E, McNicholas WT. Topical oropharyngeal anesthesia in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1108-12.
12. Chhajed P, Aboyou C, Malouf M, Hopkins P, Plit M, Grunstein R, et al. Management of acute Hypoxemia during flexible bronchoscopy with insertion of a nasopharyngeal tube in lung transplant recipients. *Chest* 2004; 121: 1355-4.

13. Scott JP, Fradet G, Smyth RL, Mullins P, Pratt A, Clelland CA, et al. Prospective study of transbronchial biopsies in the management of heart-lung and single lung transplant patients. *J Heart Lung Transplant* 1991; 10: 626-37.
14. Diette G, Wiener CH, White P. The Higher risk of bleeding in lung transplant recipients from bronchoscopy is independent of traditional bleeding risks. *Chest* 1999; 115: 397-402.
15. Chhaged P, Aboyou C, Malouf M, Hopkins P, Plit M, Glanville A. Risk factors and management of bleeding associated with transbronchial lung biopsy in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2003; 22: 1995-7.
16. Wittic G, Kursinck C, Starnes V, Lucas D. Communication between the two pleural cavities after major cardiothoracic surgery; relevance to percutaneous intervention. *Radiology* 1992; 184: 461-2.
17. Chakinala M, Ritter J, Gage B, Lynch J, Aloush A, Patterson A, et al. Yield of surveillance bronchoscopy for acute rejection and lymphocytic bronchitis/bronchiolitis after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23: 1396-404.
18. Hopkins P, Aboyou CL, Chhaged PN, Malouf M, Plit M, Rainer SP, et al. Prospective analysis of 1235 transbronchial lung biopsies in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21: 1062-7.
19. Hopkins P, Aboyou CL, Chhaged PN, Malouf M, Plit M, Rainer SP, et al. Association of minimal rejection in lung transplant recipients with obliterative bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 1022-6.
20. Khalifa A, Hachem R, Chakinala M, Yussen R, Aloush A, Patterson G, et al. Minimal Acute rejection after Lung Transplantation: a risk for Bronchiolitis Obliterans Syndrome. *Am J Transplant* 2005; 5: 2022-30.
21. Abouyon C, Tamm M, Chhaged P, Hopkins P, Malouf M, Rainer S, et al. Diagnostic Value of follow-up transbronchial lung biopsy after lung rejection. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 460-3.
22. Lehto J, Koskinen P, Anttila VJ, Lautenschlager I, Lemström K, Sipponen J, et al. Bronchoscopy in the diagnosis and surveillance of respiratory infections in lung and heart-lung transplant recipients. *Transplant International* 2005; 18: 562-71.
23. Bewig B, Haacke TC, Tiroke A, Bastian A, Botcher H, Hirt SW, et al. Deteccion of CMV pneumonitis after lung transplantation using PCR of DNA from bronchoalveolar lavage cells. *Respiration* 2000; 67: 166-72.
24. Ussetti P, de Pablo A, Carreño MC. *Aspergilosis Pulmonar. Capitulo 7. En: Implicaciones Terapéuticas de la Neumonía Nosocomial Grave.* Rello J, Gallego M, eds. Barcelona: Edika Med 2000.
25. Reilly J. Chronic Lung Transplant rejection: bronchiolitis obliterans. Up todate online 13.2 2005.
26. Chamberlain D, Maurer J, Chaparro C, Idolor L. Evaluation of transbronchial lung biopsy specimens in the diagnosis of bronchiolitis obliterans after lung transplantation. *J Heart Lung Tx* 1994; 13: 963-71.
27. Kramer MR, Stoehr C, Whang JL, Berry GJ, Sibley R, Marshall SE, et al. The diagnosis of obliterative bronchiolitis after heart-lung and lung transplantation: low yield of transbronchial lung biopsy. *J Heart Lung Transplant* 1993; 12: 675-81.
28. Bando K, Paradis IL, Similo S, Konishi H, Komatsu K, Zullo TG, et al. Obliterative bronchiolitis after lung and heart-lung transplantation. An analysis of risk factors and management. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 4-13.
29. Sundaresan S, Trulock EP, Mohanakumar T, Cooper JA, Patterson GA. Prevalence and outcome of bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. Washington University Lung Transplant Group. *Ann Thoracic Surg* 1995; 60: 1341-6.
30. Riise GC, Andersson BA, Kjellstrom C, Martensson G, Nilsson FN, Ryd W, et al. Persistent high BAL fluid granulocyte activation marker levels as early indicators of bronchiolitis obliterans after lung transplant. *Eur Respir J* 1999; 14: 1123-30.
31. Reynaud-Gaubert M, Marin V, Thirion X, Farnarier C, Thomas P, Badier M, et al. Upregulation of chemokines in bronchoalveolar lavage fluid as a predictive marker of post-transplant airway obliteration. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21: 721-30.
32. Meloni F, Vitolo P, Cascina A, Oggionni T, Bulgheroni A, Paschetto E, et al. Bronchoalveolar lavage cytokine profile in a cohort of lung transplant recipients: a predictive role of interleukin -12 with respect to onset of bronchiolitis obliterans syndrome. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23: 1053-60.

33. Ward C, Snell G, Zheng L, Ordisa B, Whitford H, Williams T, et al. Endobronchial biopsy and bronchoalveolar lavage in stable lung transplant recipients and chronics rejection. *Am J Respir Crit Care* 1998; 158: 84-91.
34. Barman S, Ardell J, Parker J, Perry M, Taylor A. Pulmonary and systemic blood flow contributions to upper airways in canine lung. *Am J Physiol* 1988; 255: H1130-H1135.
35. Siegelman SS, Hagstrom JWC, Koerner SK, Veith FJ. Restoration of bronchial artery circulation after canine lung allotransplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977; 73: 792-5.
36. Couraud L, Baudet E, Nashef SAM, Martigne C, Roques X, Velly JF, et al. Lung transplantation with bronchial revascularisation. *Eur J Cardiothorac Surg* 1992; 6: 490-5.
37. Morgan E, Lima O, Goldberg M, Ferdman A, Luk SK, Cooper JD. Successful revascularization of totally ischemic bronchial autograft with omental pedicle flaps in dogs. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 84: 204-10.
38. Fell SC, Mollenkopf FP, Montefusco CM, Mitsudo S, Kamholz SL, Goldsmith J, et al. Revascularization of ischemic bronchial anastomoses by intercostals pedicle flap. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 90: 172-8.
39. Calhoon JH, Grover FL, Gibbons WJ, et al. Single lung transplantation. Alternative indications and technique. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101: 816-25.
40. Couraud L, Nashef SAM, Nicolini Ph, Jougon J. Classification of airway anastomotic healing *J Cardio-Thorac Surg* 1992; 6: 496-7.
41. Herrera J, McNeil K, Higgins R, Coulden R, Flower C, Nashef SAM, et al. Airway Complications after lung transplantation: treatment and long term outcome. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 989-94.
42. Kelly W, Sanghani S, Barnett S, Burton N, Nathan S. Significance of early bronchoscopic airway abnormalities after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2003; 22: 583-86.
43. Wilson JC, Hasan A, Healy M, Villaquiran J, Corris PA, Forty J, et al. Healing of the bronchus in pulmonary transplantation. *Eur J Cardio-thorac Surg* 1996; 10: 521-7.
44. Nathan S, Shorr A, Chmidt M, Burton N. Aspergillus and endobronchial abnormalities in lung transplant recipients. *Chest* 2000; 118: 403-7.
45. Nunley D, Gal A, Vega J, Perlino C, Smith P, Lawrence EC. Saprophytic fungal infections and complications involving the bronchial anastomosis following human lung transplantation. *Chest* 2002; 122: 1185-91.
46. Alvarez A, Algar J, Santos F, Lama R, Aranda JL, Baamonde C, et al. Airway complications after lung transplantation: a review of 151 anastomoses. *European J. Cardio-Thorac Surg* 2001; 19: 381-7.
47. Saad C, Ghamande S, Minai O, Murthy S, Petterson G, DeCamp M, et al. The role of self-expandable metallic stents for the treatment of airway complications after lung transplantation. *Transplantation* 2003; 75: 1532-8.
48. Chhajer P, Malouf M, Tamm M, Spratt P, Glanville A. Interventional bronchoscopy for the management of airway complications following lung transplantation. *Chest* 2001; 120: 1894-9.
49. Kshetry V, Kroshus T, Hertz M, Hunter D, Shumway S, Bolman RM. Early and late airway complications after lung transplantation: incidence and management. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 1576-83.
50. Lonchyna V, Arcidi J, Garrity E, Simpson K, Alex Ch, Yeldandi V, et al. Refractory post-transplant airways strictures: successful management with wire stents. *Eur Journal of Cardio-Thorac Surg* 1999; 15: 842-50.
51. Date H, Trulock E, Arcidi J, Sunsaesan S, Cooper J, Patterson A. Improved airway healing alter lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 1424-33.
52. Usuda K, Gildea T, Pandya CH, Mehta A. bronchial dehiscence. *J Bronchol* 2005; 12: 164-5.
53. Hertz MI, Harnos KR, Knighton DR, Cahill B, Dubai A, Shumway S, Bolman RM. Combined laser phototherapy and growth factor treatment of bronchial obstruction alter lung transplantation. *Chest* 1991; 100: 1717-9.
54. Redel-Montero J, Cosano-Povedano A, Muñoz-cabrera L, Cosano-Povedano J, Lama-Ramirez R, Santos Luna F, et al. Endoscopic treatment of main airway Disruption. *J Bronchol* 2005; 12: 25-7.
55. Paulson EC, Singhal S, Kucharczuk J, Serman D, Kaiser L, Marshall MB. Bronchial sleeve resection for posttransplant stricture. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 2075-6.
56. Carre P. Ballon Dilatation and self-expanding metal wallstent insertion. *Chest* 1994; 105: 343-8.
57. Colt HG, Janssen JP, Dumon JF, Noirclerc MJ. Endoscopic management of bronchial steno-

- sis after double lung transplantation *Chest* 1992; 102(1): 10-6.
58. Saad CP, Murthy S, Krizmanich G, Mehta AC. Self-expandable metallic airway stents and flexible bronchoscopic long term outcomes analysis. *Chest* 2003; 124(5): 1993-9.
59. Zheng L, Orsida B, Whitford H, Levvey B, Ward C, Walters H, et al. Longitudinal comparisons of lymphocytes and subtypes between airway wall and bronchoalveolar lavage after human lung transplantation *Transplantation* 2005; 80: 185-92.
60. Forrest IA, Murphy DM, Ward C, Jones D, Johnson GE, Archer L, et al. Primary airway epithelial cell culture from lung transplant recipients. *Eur Respir J* 2005; 26: 1080-5.