

TRASPLANTE PULMONAR EN ENFERMEDADES PULMONARES INTERSTICIALES

Francisco Javier Moradiellos Díez, José Luis Campo-Cañaveral de la Cruz, Andrés Varela de Ugarte

RESUMEN

Las enfermedades pulmonares intersticiales (EPID) constituyen un extenso y variado grupo de patologías que conducen a la insuficiencia respiratoria y fallecimiento de un número significativo de pacientes. La alta tasa de progresión de estas enfermedades a pesar del tratamiento médico hace necesarias otras opciones terapéuticas. El trasplante pulmonar representa el último recurso terapéutico en pacientes seleccionados con enfermedad pulmonar terminal. En la actualidad, las EPID suponen el 24% de las indicaciones de trasplante pulmonar a nivel mundial con la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) como patología fundamental dentro de este grupo (19% del total de trasplantes pulmonares).

En comparación con otras indicaciones de trasplante pulmonar, las EPID (y específicamente la FPI) registran mayor mortalidad precoz post-trasplante y un curso postoperatorio más tórpido. Sin embargo, existe un beneficio de supervivencia, función pulmonar y calidad de vida contrastado y significativo en los pacientes trasplantados frente a los que reciben tratamiento médico. A largo plazo, los resultados de supervivencia son comparables con los de otras indicaciones de trasplante pulmonar y los avances, tanto en los aspectos técnico-quirúrgicos como en la selección de receptores y manejo postoperatorio han permitido mejorar estos resultados de forma significativa en la última década.

RECUERDO HISTÓRICO

El trasplante pulmonar comienza su desarrollo experimental en animales en torno a

1950-60. En el año 1946 Demikhov llevó a cabo el primer trasplante cardiopulmonar en el perro. Un año después realizó el primer trasplante unipulmonar⁽¹⁾. En aquel momento el objeto del estudio no era otro que evaluar la supervivencia del animal trasplantado, los efectos hemodinámicos del trasplante y la calidad del intercambio gaseoso del injerto. Para valorar si este injerto podía ser capaz de realizar un correcto intercambio de gases, grupos como los de Hardy y Veith usaron modelos experimentales de autotrasplante y alotrasplante acompañándolos de la ligadura de la arteria pulmonar contralateral.

Henri Metras fue el primer autor que efectuó con éxito un alotrasplante en el perro y, en 1950 publicó una serie de 20 trasplantes con supervivencias de hasta 3 semanas⁽²⁾. Sin embargo, los aspectos técnicos constituyen el legado más importante de Metras. Según este autor, la secuencia de anastomosis preferida sería: bronquio, arteria y, por último, aurícula izquierda. También introdujo la profilaxis de la trombosis a nivel de la anastomosis de las venas pulmonares propugnando la sutura de un parche de la aurícula izquierda del donante a la aurícula del receptor en vez de realizar la sutura de las 4 venas pulmonares. Además, Metras abordó el problema de la interrupción en el flujo de las arterias bronquiales y propuso como solución la revascularización usando un parche de pared aórtica que incluyera las arterias bronquiales del donante.

El primer trasplante pulmonar en humanos se realizó en 1963 en el Mississippi Medical Center por James D. Hardy (1918-2003).

El receptor era un condenado a cadena perpetua diagnosticado de carcinoma broncogénico y enfisema pulmonar a quien se realizó un trasplante unipulmonar izquierdo, falleciendo a los 18 días por insuficiencia renal⁽³⁾.

Entre 1963 y 1974 se llevaron a cabo unos 40 trasplantes pulmonares con pobres resultados: solamente un paciente consiguió sobrevivir 10 meses, falleciendo finalmente por una neumonía. La mayoría de los enfermos fallecían por infecciones y dehiscencias de la anastomosis bronquial en el postoperatorio inmediato.

En este período se introdujeron dos mejoras técnicas para intentar resolver el problema de la dehiscencia bronquial. En 1970 Trummer et al. describieron la sección del bronquio donante próxima a la bifurcación lobar⁽⁴⁾ y Veith et al. recomendaron el telescopaje bronquial⁽⁵⁾. Por otro lado, el grupo de la Universidad de Toronto dirigido por Pearson y Cooper había investigado específicamente el tema de la revascularización bronquial desde 1960⁽⁶⁾. En el año 1981 este mismo grupo demostró la relación causal entre el uso de esteroides a altas dosis y la elevada incidencia de dehiscencia y necrosis en la anastomosis bronquial⁽⁷⁾. Una nueva serie de experimentos en los que se sustituyeron los esteroides por un recién introducido agente inmunosupresor, la ciclosporina A, demostró que los animales sometidos a este tratamiento presentaban resistencia a la tensión anastomótica similar a la de animales que no recibieron inmunosupresión⁽⁸⁾. Finalmente, la adición de la omentopexia⁽⁹⁾ a la sutura bronquial, que conseguía restablecer la circulación bronquial en tan sólo cuatro días, permitió obtener supervivencias considerables en este modelo canino. La conjunción de todos estos avances en la técnica quirúrgica, la introducción de la ciclosporina A como inmunosupresor de elección, las mejoras en la selección tanto de los donantes como de los receptores y los esperanzadores resultados en los experimentos animales fomentaron un optimismo que culminó el 7 de noviembre de 1983. En

esta fecha el mencionado grupo de Toronto llevó a cabo el primer trasplante pulmonar humano unilateral derecho con éxito a largo plazo. El receptor fue un paciente de 58 años con fibrosis pulmonar en estadio terminal al que se dio de alta a las 6 semanas y que falleció a los 6 años y medio por insuficiencia renal. Gracias a este programa, los pacientes con fibrosis pulmonar intersticial fueron considerados receptores idóneos para el trasplante unipulmonar y se despertó el interés por el trasplante como tratamiento para otros tipos de enfermedad pulmonar.

Los pacientes con patología séptica pulmonar como la fibrosis quística no eran, sin embargo, candidatos adecuados para un trasplante unilateral, lo que desembocó en el desarrollo del trasplante bipulmonar para esta indicación. En 1982 Reitz et al. ya habían descrito la técnica y resultados iniciales del trasplante cardiopulmonar para pacientes con hipertensión pulmonar secundaria a insuficiencia cardíaca⁽¹⁰⁾. Sin embargo, el trasplante cardiopulmonar planteaba dos problemas: la elevada mortalidad del procedimiento (25-30%) y lo innecesario del trasplante de víscera cardíaca, puesto que el corazón de los pacientes con fibrosis quística era sano. En el año 1988 Patterson, Cooper y Dark culminan sus experimentos de trasplante bipulmonar sin corazón y sin circulación extracorpórea en primates, comunicando la realización del primer trasplante bipulmonar realizado en una mujer de 42 años con enfisema terminal secundario a déficit de alfa1-antitripsina⁽¹¹⁾. Las anastomosis se realizaron en la tráquea, la arteria pulmonar principal y la aurícula izquierda. El mayor inconveniente de este nuevo procedimiento fue, una vez más, la cicatrización de la vía aérea, siendo la incidencia de isquemia traqueobronquial mayor que en el trasplante cardiopulmonar. La explicación podía estar en la interrupción de la irrigación colateral coronario-bronquial. A este respecto, Noirclerc et al. proponen la anastomosis bronquial bilateral, tanto en el trasplante bipulmonar como en el bloque cardiopulmonar⁽¹²⁾. Couraud et al.

propugnan otra vía⁽¹³⁾: revascularizan ambos bronquios mediante un *by-pass* con vena safena entre la aorta y las bronquiales, canalizado mediante un parche de aorta que incluía la arteria intercostobronquial. En 1992 se publican 11 casos sin complicaciones anastomóticas.

Sin embargo, el avance fundamental procede del grupo de la Universidad Washington en Saint Louis, Missouri. En 1990 Pasque et al. presentan a los 3 primeros pacientes sometidos a trasplante bipulmonar secuencial mediante toracoesternotomía⁽¹⁴⁾. Las ventajas de este procedimiento residen en la realización de anastomosis bronquiales independientes, en la no necesidad de circulación extracorpórea y en el mantenimiento de la inervación cardíaca. Un año más tarde este grupo publica otros 24 casos. Las indicaciones más importantes serían la fibrosis quística, las bronquiectasias y el enfisema terminal. A medida que nuevas publicaciones confirman la mejora en los resultados de supervivencia, el trasplante bipulmonar secuencial sustituye definitivamente al bipulmonar en bloque y al cardiopulmonar en pacientes con enfermedad obstructiva, supurativa y vascular sin afectación cardíaca.

En la actualidad, la experiencia acumulada en trasplante pulmonar es extensa. Hasta mediados de 2006 se han realizado un total de 23.716 trasplantes pulmonares en el mundo, con 110 centros trasplantadores activos durante ese año⁽¹⁵⁾. Durante el año 2005 el número de trasplantes pulmonares realizados a nivel mundial ascendió a 2.169. A nivel global, la vida media de los receptores de trasplante pulmonar es de 5,3 años (6,4 años condicionada a la supervivencia en el primer año).

En España, el primer trasplante cardiopulmonar fue realizado en 1990 por el doctor Ramón Arcas en el Hospital Gregorio Marañón de Madrid. Sin embargo, tras una breve experiencia inicial, no se han vuelto a realizar trasplantes pulmonares en este centro. También en 1990 se inicia el programa de trasplante pulmonar en el Hospital Vall d'Hebron de Bar-

celona, seguido por el de la Clínica Puerta de Hierro en 1991, el Hospital La Fe de Valencia en 1992, el Hospital Reina Sofía de Córdoba en 1993, el Hospital Marqués de Valdecilla de Santander en 1997, el Hospital de Ramón y Cajal de Madrid en 1998 y el Hospital Juan Canalejo de La Coruña en 1999⁽¹⁶⁾. En total, y hasta 2006, se han realizado un total de 1.641 trasplantes pulmonares en España (incluyendo cardiopulmonares). En los últimos 5 años los seis grupos trasplantadores de pulmón activos en España han realizado una media de 160 trasplantes pulmonares al año⁽¹⁷⁾. Si a ello añadimos unos resultados de supervivencia similares o incluso mejores a los del registro internacional de trasplantes se deduce que el trasplante pulmonar está plenamente consolidado en nuestro país⁽¹⁸⁾.

En los últimos 15 años el progreso en el trasplante pulmonar ha sido vertiginoso desde todos los puntos de vista: nuevas soluciones de preservación que permiten tiempos de isquemia más largos⁽¹⁹⁾, mejoras en la coordinación tanto nacional como europea, nuevos inmunosupresores, uso de donantes extendidos⁽²⁰⁾, trasplantes con donantes en asistolia⁽²¹⁾, etc. En los próximos años, sin embargo, todavía quedan retos que afrontar. La ampliación de las indicaciones obliga a desarrollar estrategias para incrementar el número de posibles donantes (recuperación de pulmones mediante reperfusión *ex vivo*⁽²²⁾, trasplante lobar de donantes vivos⁽²³⁾, protocolos de optimización de donantes pulmonares, etc.) así como para mejorar el beneficio de cada procedimiento ante un número limitado de órganos disponibles (prevención y tratamiento de la disfunción precoz del injerto y del rechazo crónico). Esta perspectiva convierte al trasplante pulmonar en un procedimiento en continua expansión y evolución.

INDICACIONES GENERALES DE TRASPLANTE PULMONAR

Idealmente el trasplante de órganos se considera indicado cuando la esperanza de vida estimada del paciente sin trasplante sea menor que la del paciente trasplantado y siempre que

TABLA 1. Contraindicaciones del trasplante pulmonar^(24,25)

- Antecedentes de malignidad en los últimos 2-5 años
- Infección crónica extrapulmonar incurable
 - Serología para AgHBs positiva
 - Serología para VHC positiva con evidencia histológica de hepatopatía
 - Infección por VIH
- Disfunción irreversible avanzada de otros órganos (corazón, hígado, riñón)
- Hábitos tóxicos en los últimos 6 meses (tabaco, alcohol, drogas)
- Incapacidad para deambular o cumplir con éxito un programa de rehabilitación
- Deformidad espinal o torácica severa
- Valoración psiquiátrica negativa
- Ausencia de apoyo social o familiar estable
- Negativa a cumplir con el protocolo diagnóstico y el terapéutico

la primera supere al tiempo previsto en lista de espera⁽²⁴⁾. Formalmente y como indicación general habría que considerar susceptible de trasplante al paciente menor de 65 años con patología pulmonar en fase avanzada (clase funcional III-IV) y al límite de tratamiento médico con una expectativa de vida menor de 2 años y siempre que no existan contraindicaciones absolutas⁽²⁵⁾. Las contraindicaciones excluyen a aquellos pacientes cuya patología previa, situación clínica o esperanza de vida les impediría beneficiarse de un procedimiento que acarrea una considerable morbimortalidad incluso en las mejores condiciones. Estas contraindicaciones, según el Informe de Consenso del año 2006 de la Sociedad Internacional de Trasplantes de Corazón y Pulmón se resumen en la tabla 1. Adicionalmente, existe una serie de contraindicaciones relativas por lo que la decisión final de incluir a un paciente en lista de espera de trasplante pulmonar se toma de forma consensuada por cada grupo trasplantador tras revisar cada caso individualmente.

Al establecer las indicaciones de trasplante se diferencian cuatro grupos de enfermedades: enfermedades obstructivas, enfermedades intersticiales, enfermedades supurativas y enfermedades vasculares pulmonares. Cada

uno de estos grupos presenta características particulares en cuanto a evolución, pronóstico y beneficio obtenido con el trasplante. Por ello, aunque la recomendación general es que el paciente debe ser enviado lo antes posible para valoración por el equipo de trasplante, se considera que existe una “ventana de trasplante” o momento óptimo para el mismo en base a criterios clínico-funcionales y a la probabilidad de sobrevivir en la lista de espera. Este concepto es el fundamento de las recomendaciones específicas para cada patología expresadas en las guías y protocolos internacionales⁽²⁴⁾ y nacionales⁽²⁵⁾.

INDICACIONES EN ENFERMEDADES PULMONARES INTERSTICIALES

Las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) constituyen un amplio y heterogéneo grupo de patologías fibróticas que comparten algunas características clínicas, radiológicas y fisiopatológicas. En la actualidad, las EPID constituyen la segunda indicación más frecuente de trasplante pulmonar (24 % del total de trasplantes pulmonares)⁽¹⁵⁾. La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es la forma más frecuente de EPID y supone el 26 % de los trasplantes unilaterales y el 13 % de los trasplantes bilaterales a nivel mundial. Otras

TABLA 2. Las EPID dentro de las indicaciones de trasplante pulmonar a nivel mundial (enero 1995-junio 2006)

	Unilateral (n = 8.316)	Bilateral (n = 9.300)	Total (n = 17.616)
FPI	26 %	13 %	19 %
Sarcoidosis	2,1 %	2,8 %	2,5 %
LAM	0,7 %	1,2 %	1 %
BOS (sin re-Tx)	0,6 %	1,1 %	0,8 %
ETC	0,6 %	0,7 %	0,7 %
NI	0,3 %	0,1 %	0,2 %

FPI: fibrosis pulmonar idiopática. LAM: linfangioleiomiomatosis. BOS: bronquiolitis obliterante. ETC: enfermedades del tejido conjuntivo. NI: neumonitis intersticial (descamativa o inespecífica).

EPID que se benefician del trasplante pulmonar son la sarcoidosis, otras fibrosis pulmonares, la linfangioleiomiomatosis, la bronquiolitis obliterante proliferativa y las patologías reumatológicas con afectación del intersticio pulmonar (artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica progresiva, síndrome de Sjögren, dermatomiositis/polimiositis, enfermedad mixta del tejido conectivo, espondilitis anquilosante, etc.). La frecuencia de cada EPID dentro de las indicaciones de trasplante pulmonar según datos del Registro Internacional se expone en la tabla 2.

Considerando el diferente pronóstico, prevalencia y evolución de las EPID más frecuentes, debemos analizarlas por separado en cuanto a sus indicaciones de trasplante pulmonar.

Fibrosis pulmonar idiopática

Según la evidencia científica disponible, el tratamiento que aporta el mayor beneficio en términos de supervivencia en la FPI es el trasplante pulmonar⁽²⁶⁾. La esperanza de vida de los pacientes con FPI es de 2,5-3,5 años aproximadamente tras el diagnóstico. No es de extrañar por tanto que estos pacientes registren la mayor mortalidad en la lista de espera de trasplante^(15,27) respecto a pacientes con otros diagnósticos, llegando hasta un 30 % el porcentaje de fallecidos esperando la donación⁽²⁸⁾. Por otro lado, los pacientes con FPI se

benefician más del trasplante pulmonar que aquellos con otros diagnósticos⁽²⁹⁾. Existe pues un consenso creciente respecto a la necesidad de referir precozmente a estos pacientes a las unidades de trasplante, de modo ideal inmediatamente tras el diagnóstico. Ello se ve apoyado por la observación de que los pacientes fallecidos en lista de espera habían sido diagnosticados un promedio de dos años antes de ser referidos⁽³⁰⁾.

En este sentido, en los últimos años disponemos de información adicional sobre los factores pronósticos de la FPI que pueden ayudar al especialista a decidir el momento óptimo para remitir al paciente para valoración de trasplante.

Desde el punto de vista radiológico, los pacientes con hallazgos típicos de neumonía intersticial usual (NIU) en el escáner de alta resolución (TACAR) tienen peor pronóstico que aquellos con imágenes atípicas⁽³¹⁾. Asimismo, un mayor grado de fibrosis radiológica se ha asociado a menor supervivencia^(32,33). Por otro lado, la presencia de hallazgos histológicos característicos de NIU en las biopsias pulmonares de pacientes con FPI también se correlaciona con una peor supervivencia respecto a la mayoría de los pacientes con histología de neumonía intersticial inespecífica.

Respecto a las variables funcionales respiratorias, el valor pronóstico de la capacidad vital forzada (FVC) se ha analizado en varias

publicaciones, sugiriéndose que un valor menor al 60 % del predicho se asociaría con un incremento de la mortalidad⁽⁵⁴⁾. Datos más fiables procedentes de un estudio prospectivo indican, sin embargo, que los pacientes con una función pulmonar relativamente preservada tienen un riesgo similar de mortalidad que aquellos con una función más deteriorada⁽⁵⁵⁾. Ello significa que una función pulmonar conservada no debería retrasar la remisión para valoración de trasplante. Las pruebas de difusión⁽⁵⁶⁾ gravemente alteradas (DLCO < 35-39 %) y la desaturación^(57,58) durante la prueba de la marcha de 6 minutos (6MWT sO₂ < 88 %) también permiten identificar a aquellos pacientes con mayor riesgo de mortalidad que deberían ser remitidos de forma precoz.

Finalmente, estudios recientes⁽⁵⁹⁻⁶¹⁾ sostienen que el empeoramiento de los parámetros clínicos y funcionales del paciente durante el seguimiento es un claro factor predictivo de mortalidad. En concreto, una caída de la FVC de un 10 % o más durante 6-12 meses de seguimiento debería considerarse una señal de inclusión en lista de espera ya que se asocia a un pronóstico especialmente malo. Igualmente, un empeoramiento de la disnea o una hospitalización por causas respiratorias son factores independientes de riesgo de mortalidad. Por último, Flaherty et al. demuestran en un estudio de 2006 que los cambios en la DLCO con empeoramientos relativos de 10-15 % también son predictivos de una corta supervivencia⁽⁶²⁾.

La edición de 1998 de las pautas internacionales para la selección de candidatos a trasplante pulmonar consideraba el fracaso del tratamiento esteroideo como un factor relevante para determinar el momento adecuado para el trasplante⁽⁴³⁾. Sin embargo, la evidencia acumulada desde entonces apunta a un beneficio muy limitado de los tratamientos actuales por lo que esperar la respuesta terapéutica de los pacientes con FPI antes de remitirlos para trasplante probablemente tenga como consecuencia retrasos innecesarios. En el caso de otras EPID como la neumonía intersticial ines-

pecífica, sin embargo, y a falta de nuevos estudios prospectivos, es posible que exista algún beneficio terapéutico con los nuevos inmunosupresores que justifique diferir la valoración de trasplante.

La mayor parte de esta evidencia ha sido incorporada a las últimas recomendaciones de la Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón⁽²⁴⁾ por lo que incluimos un resumen de las mismas en la tabla 3.

Sarcoidosis

Aproximadamente el 90 % de los pacientes con sarcoidosis desarrollan enfermedad pulmonar⁽⁴⁴⁾. El pronóstico de los pacientes con sarcoidosis pulmonar como única manifestación suele ser bueno, observándose remisión espontánea o estabilización de la enfermedad en la mayoría de los casos entre 2 y 5 años tras el diagnóstico. Sin embargo, en el 10 % de los casos, la afectación pulmonar progresa a estadios terminales de fibrosis pulmonar. La tasa de mortalidad oscila entre el 1 y el 6 %, siendo la mayoría de las muertes atribuibles a insuficiencia respiratoria⁽⁴⁵⁾.

La sarcoidosis supone el 2,5 % de los trasplantes pulmonares realizados a nivel mundial, siendo la sexta indicación en frecuencia⁽¹⁵⁾. La mortalidad en lista de espera de los pacientes diagnosticados de sarcoidosis oscila entre el 30 y el 50 %⁽⁴⁶⁾.

Debido a lo variable de su curso y manifestaciones resulta difícil establecer unas recomendaciones claras y basadas en la evidencia para la valoración e inclusión en lista de espera. La correlación entre función pulmonar y mortalidad sugerida por analogía con la FPI y por algunos estudios no ha sido corroborada por publicaciones más recientes^(47,48).

Se han descrito múltiples factores de riesgo asociados con un peor pronóstico de la sarcoidosis. Sin embargo, en la población concreta de pacientes con sarcoidosis a la espera de trasplante pulmonar se ha determinado un conjunto específico de variables que condicionan una mayor mortalidad⁽⁴⁷⁾ (Tabla 4). En concreto, la presión elevada en la aurícula

TABLA 3. Recomendaciones de remisión para valoración de trasplante pulmonar e inclusión en lista de espera en pacientes con FPI⁽²⁴⁾

Recomendaciones de remisión para valoración

- Evidencia histológica o radiológica de neumonía intersticial usual independientemente de la capacidad vital
- Evidencia histológica de neumonía intersticial inespecífica fibrótica

Recomendaciones de inclusión en lista de espera

- Evidencia histológica o radiológica de neumonía intersticial usual y alguno de los siguientes:
 - DLCO < 39 % del predicho
 - Descenso de FVC > = 10 % durante 6 meses de seguimiento
 - Desaturación con sO₂ < 88 % durante el test de la marcha de 6 minutos
 - Panalización en TACAR (*score* de fibrosis > 2)
- Evidencia histológica de neumonía intersticial inespecífica y alguno de los siguientes:
 - DLCO < 35 % del predicho
 - Descenso de FVC > = 10 % durante 6 meses de seguimiento
 - Descenso de DLCO > = 15 % durante 6 meses de seguimiento

izquierda suele indicar una disfunción severa del ventrículo derecho, constituyendo un factor pronóstico ominoso asociado a una alta mortalidad a corto plazo.

En la valoración de trasplante del paciente con sarcoidosis se deben considerar particularmente las manifestaciones extrapulmonares de la enfermedad⁽⁴⁹⁾: cardíacas, hepáticas o neurológicas y valorar su repercusión en el pronóstico del trasplante. Por otro lado, es habitual la presencia de bronquiectasias en estos pacientes. La colonización de estas bronquiectasias se consideraría enfermedad pulmonar supurativa y sería indicación de trasplante bilateral para evitar la contaminación del injerto por el pulmón nativo. Otro punto de atención es la eventual presencia de un micetoma, que puede aparecer en pacientes con formas fibroquísticas de sarcoidosis. Este hallazgo se considera una contraindicación relativa para el trasplante pulmonar pues aumenta el riesgo de siembra fúngica durante el explante y de aspergilosis diseminada, dificulta la neumonectomía –prolongando los tiempos de isquemia–, aumenta el riesgo de sangrado postoperatorio y de fallecimiento por

TABLA 4. Factores de riesgo de mortalidad en pacientes con sarcoidosis en lista de espera de trasplante pulmonar^(47,48)

- Presión de aurícula derecha > 15 mmHg
 - Riesgo de mortalidad x 5,2
- Hipertensión pulmonar subyacente
- Necesidades de oxigenoterapia
- Etnia afro-americana
 - Riesgo de mortalidad x 2

Aspergillus en el contexto de la inmunosupresión. A la hora de considerar la realización de un trasplante pulmonar en estos casos debe valorarse la posibilidad de un trasplante bilateral así como aplicarse un protocolo antifúngico preoperatorio y postoperatorio que disminuya la carga de microorganismos en el receptor.

Finalmente, se ha estimado que la prevalencia de hipertensión pulmonar en los pacientes con sarcoidosis oscila entre el 4 y el 28 %. Aunque habitualmente la hipertensión pulmonar asociada a sarcoidosis es leve o mode-

TABLA 5. Recomendaciones de remisión para valoración de trasplante pulmonar e inclusión en lista de espera en diagnosticados de sarcoidosis⁽²⁴⁾

Recomendaciones de remisión para valoración

- Clase funcional III o IV de la NYHA

Recomendaciones de inclusión en lista de espera

- Clase funcional III o IV de la NYHA y cualquiera de los siguientes:
 - Hipoxemia en reposo
 - Hipertensión pulmonar
 - Presión auricular derecha > 15 mmHg

rada, manifestándose a veces sólo durante el ejercicio, la posibilidad de hipertensión pulmonar severa y disfunción ventricular derecha (fundamentalmente en las formas fibróticas más graves) debe tenerse presente, manteniendo un alto índice de sospecha y realizando estudios específicos ante el menor indicio. En este sentido, la demostración de hipertensión pulmonar moderada o severa aconseja la realización de un trasplante pulmonar bilateral para minimizar el riesgo de disfunción precoz del injerto.

Como conclusión, las recomendaciones de valoración y trasplante pulmonar en pacientes diagnosticados de sarcoidosis se resumen en la tabla 5.

Linfangioleiomiomatosis (LAM)

Se trata de una rara enfermedad que afecta casi exclusivamente a mujeres en edad fértil. El pulmón es el órgano más afectado con proliferación intersticial de células musculares lisas, desarrollo de grandes espacios quísticos y pérdida de parénquima funcionante. Clínicamente cursa con disnea progresiva, neumotórax recidivante, hemoptisis, tos y derrame pleural quiloso y su evolución condiciona una supervivencia estimada de entre 40 y 78 % a los diez años^(50,51). El manejo terapéutico ini-

cial se basa en el tratamiento antihormonal: fármacos antiestrogénicos, progesterona, hormona luteinizante e incluso ooforectomía. Esta estrategia parece retrasar la progresión de la enfermedad y el deterioro de la función respiratoria en algunos casos. Recientemente se ha propuesto una nueva línea de tratamiento con un nuevo fármaco inhibidor específico de la kinasa 1 de la proteína ribosómica S6 (S6K1) denominado rapamicina. Este fármaco ha demostrado eficacia *in vitro* bloqueando la proliferación de las células características de la LAM⁽⁵²⁾. La rapamicina ya ha comenzado a ser utilizada en ensayos clínicos aunque los resultados iniciales son todavía contradictorios^(53,54).

Sin embargo, una vez agotado el tratamiento médico y a medida que la enfermedad progresa, el trasplante pulmonar se convierte en la última opción viable. En la actualidad la LAM supone el 1 % de los trasplantes pulmonares realizados en el mundo, según datos del Registro Internacional⁽¹⁵⁾. El intervalo medio entre la aparición de los síntomas y la realización del trasplante fue de 11 años (rango, 3-24 años) según publicaron Boehler et al. en 1996⁽⁵⁵⁾ en una serie de pacientes con LAM sometidos a este procedimiento. Los factores asociados a un peor pronóstico son, entre otros: disminución del cociente FEV₁/FVC, incremento de la TLC y predominio de lesiones quísticas sobre la proliferación leiomiocítica en las muestras histológicas. Los criterios recomendados para referir e incluir a un paciente en un programa de trasplante pulmonar se resumen en la tabla 6.

Debemos hacer un comentario adicional sobre la frecuencia y manejo del neumotórax en los pacientes con LAM. Habitualmente, la aparición de neumotórax espontáneo secundario es el primer signo que conduce al diagnóstico de la enfermedad⁽⁵⁶⁾, siendo su incidencia mayor que en cualquier otra enfermedad pulmonar crónica. En un estudio reciente sobre una serie de 395 pacientes diagnosticados de LAM, el 66 % tuvieron al menos un episodio de neumotórax espontáneo durante su vida⁽⁵⁷⁾. La tasa de recurrencia fue del 77 %, en la mitad de

TABLA 6. Recomendaciones de valoración e inclusión en lista de espera de trasplante pulmonar para pacientes diagnosticados de linfangioleiomiomatosis^(2,4)

Recomendaciones de valoración

- Clase funcional III o IV de la NYHA

Recomendaciones de inclusión en lista de espera

- Clase funcional III o IV de la NYHA y cualquiera de los siguientes:
- Hipoxemia en reposo
- Deterioro grave de la función pulmonar y la capacidad de ejercicio

los casos ipsilateral y con un intervalo medio entre el primer episodio y la recurrencia de 1,8 años. En la mayoría de las ocasiones los neumotórax aparecieron en reposo o durante una actividad física mínima. Por otro lado, un 8 % de los pacientes sufrieron neumotórax espontáneo bilateral. Esta rara presentación del neumotórax en una mujer joven debe hacer pensar inmediatamente en el diagnóstico de LAM.

Respecto al tratamiento del neumotórax espontáneo secundario a LAM, el 80 % de los pacientes sufren el primer episodio antes del diagnóstico de la enfermedad por lo que es habitual que el manejo inicial sea conservador (observación, aspiración, drenajes torácicos, válvulas de Heimlich). Esta estrategia tiene una tasa de recurrencia del 66 % por lo que suelen ser necesarias medidas más agresivas. En la mencionada serie, más del 50 % de los pacientes tuvieron que ser tratados mediante pleurodesis química, cirugía o una sucesión de las dos. Ello disminuyó la tasa de recurrencias hasta un 30 % aproximadamente.

Sin embargo, estas medidas, pese a ser necesarias en muchos casos, tienen efectos negativos en el momento del trasplante pulmonar. En primer lugar, la lateralidad del trasplante: en un 27 % de los pacientes un procedimiento pleural previo condicionó el lado

elegido para el trasplante unilateral. En segundo lugar, las complicaciones postoperatorias: un 31 % de los pacientes tuvieron sangrado postoperatorio, requiriendo reintervención en la mitad de los casos. Estos datos contrastan con el 3 % de incidencia de complicaciones hemorrágicas en pacientes con hemitórax sin manipulación previa. Pese a todo, la pleurodesis previa no aumentó el riesgo de mortalidad postquirúrgica ni prolongó significativamente la estancia media hospitalaria por lo que este procedimiento no parece contraindicar *per se* la realización con éxito de un trasplante pulmonar en el futuro.

En nuestra opinión, el manejo del neumotórax espontáneo secundario a LAM debe ser inicialmente conservador. En caso de que las recurrencias obliguen a aplicar tratamientos más agresivos con posibles consecuencias en la indicación y resultados de un eventual trasplante, estos pacientes deberían ser remitidos a unidades de cirugía torácica con experiencia trasplantadora para valorar la relación riesgo/beneficio de una posible intervención e indicar el procedimiento más adecuado en cada caso.

Histiocitosis pulmonar de células de Langerhans (granuloma eosinofílico)

Esta enfermedad supone solamente el 0,2 % de los trasplantes pulmonares⁽¹⁵⁾. Afecta sobre todo a adultos jóvenes fumadores y es más frecuente en la raza caucásica. Se asocia a neumotórax recurrentes y a hipertensión pulmonar severa y aproximadamente el 20 % de los casos desarrollan afectación pulmonar grave terminal⁽⁵⁹⁾. Algunos de los factores de mal pronóstico de esta enfermedad son: edad avanzada al diagnóstico, reducción del FEV₁, reducción de la relación FEV₁/FVC, aumento del volumen residual, descenso de la capacidad de difusión e hipertensión pulmonar. El tratamiento fundamental es el cese del hábito tabáquico pero el trasplante pulmonar es una opción para pacientes con enfermedad avanzada⁽⁵⁹⁾. Así pues, según las recomendaciones internacionales de 2006^(2,4), incluiremos al

paciente en la lista de espera cuando cumpla los siguientes criterios:

- Clase funcional NYHA III-IV.
- Severo deterioro de la función pulmonar y de la capacidad de ejercicio.
- Hipoxemia en reposo

Enfermedad pulmonar intersticial asociada a enfermedades del tejido conectivo

La enfermedad pulmonar avanzada puede aparecer en la mayoría de las conectivopatías y supone el 0,7% de las indicaciones totales de trasplante. La mayor experiencia se ha acumulado en los casos de esclerosis sistémica. La introducción de los fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina ha permitido controlar parcialmente la enfermedad renal, convirtiendo la enfermedad pulmonar intersticial difusa en la primera causa de mortalidad en la esclerosis sistémica⁽⁶⁰⁾. Tradicionalmente, los pacientes afectados de enfermedades sistémicas con afectación multiorgánica como la esclerosis sistémica no eran considerados candidatos adecuados para trasplante pulmonar por el alto riesgo de complicaciones postoperatorias y la elevada probabilidad de progresión de su enfermedad, incluso tras el trasplante. La experiencia acumulada y los avances técnicos, junto con la introducción de nuevos inmunosupresores, han cambiado el panorama y en la actualidad el trasplante pulmonar se considera una opción viable en determinados casos. Esta evolución se ha visto reforzada por la publicación de alentadores resultados en un grupo muy seleccionado de pacientes con esclerosis sistémica sometidos a trasplante pulmonar cuya supervivencia a medio plazo es comparable a la de pacientes con FPI⁽⁶¹⁾. La inclusión de estos pacientes en lista de espera de trasplante, por tanto, ha de ser considerada de manera individual y cuidadosa por cada equipo trasplantador, valorando tanto la afectación pulmonar como el espectro de comorbilidades que podría hacer inaceptable el riesgo del trasplante.

ASPECTOS TÉCNICOS DEL TRASPLANTE PULMONAR

Técnica quirúrgica

Los aspectos básicos de la técnica quirúrgica del trasplante pulmonar han sufrido pocas modificaciones desde las descripciones iniciales del trasplante unipulmonar y bipulmonar en 1983 y 1990, respectivamente. Describiremos brevemente a continuación ambos procedimientos.

Trasplante unipulmonar

Existen dos vías fundamentales de abordaje. Una de ellas es la toracotomía submármara a través del cuarto espacio intercostal. La otra, preferible en los casos en los que el hilio pulmonar se encuentra retraído, es la toracotomía posterolateral a través del quinto espacio intercostal. Tras lograr el acceso al tórax se procede a la liberación de las adherencias pleuroparietales y a la sección del ligamento pulmonar. Se diseca el hilio pulmonar hasta el mediastino posterior y se completa la neumonectomía reglada con sección y ligadura lo más distalmente posible de la arteria pulmonar y ambas venas pulmonares. A continuación se abre el pericardio parietal alrededor de estas estructuras para conseguir unos pedículos vasculares con longitud suficiente para realizar las anastomosis sin tensión. La hemostasia del pericardio, grasa mediastínica y adenopatías locales es fundamental en este momento para disminuir el riesgo de sangrado postoperatorio. El injerto pulmonar ya preparado se introduce en la cavidad pleural del receptor cubierto con bolsas plásticas estériles y rodeado de hielo para mantener baja su temperatura hasta la reperusión.

Las anastomosis de las distintas estructuras, con posibles variaciones según las circunstancias y las preferencias del equipo quirúrgico, suelen llevar el siguiente orden: primero el bronquio, luego la arteria y, por último, la aurícula. La anastomosis entre el parche auricular del injerto y la aurícula del receptor, en contraposición a la anastomosis por

separado de cada vena pulmonar, reduce el tiempo quirúrgico, facilita técnicamente la sutura y, fundamentalmente, disminuye el riesgo de complicaciones tromboticas locales. La anastomosis bronquial suele realizarse con material monofilamento reabsorbible, practicando una sutura continua en la *pars membranosa* y con puntos sueltos en la porción cartilaginosa. Si existiese discrepancia entre los diámetros del bronquio receptor y donante, se telescopan ambas estructuras. Las anastomosis vasculares suelen realizarse con suturas irreabsorbibles en las que es fundamental evitar tanto la estenosis como una excesiva longitud del pedículo que favorecería la torsión del mismo y la interrupción del flujo sanguíneo en el postoperatorio. Tras eliminar el aire de ambos circuitos, especialmente de la aurícula izquierda para evitar el riesgo de embolismo gaseoso cerebral, se procede a la reperfusión controlada abriendo lenta y progresivamente el paso de la arteria pulmonar durante 10 minutos. Esta estrategia expone al injerto a la presión arterial pulmonar (PAP) del receptor de forma paulatina y ha demostrado su eficacia en la disminución de la lesión de isquemia reperfusión (LIR) tanto en estudios experimentales⁽⁶²⁾ como en la clínica⁽⁶³⁾. Tras el implante se realiza una broncoscopia para revisar la sutura bronquial y aspirar secreciones y restos hemáticos de la vía aérea, al mismo tiempo que se toman muestras para cultivo y tinción con el fin de iniciar una profilaxis antibiótica apropiada lo antes posible.

Trasplante bipulmonar secuencial

En este caso, el abordaje preferido es la toracotomía submamaria bilateral a través del cuarto espacio intercostal. Si se necesitase circulación extracorpórea (CEC) o se previese una exposición deficitaria de los hilios pulmonares, ambas toracotomías pueden unirse mediante una esternotomía transversa (incisión tipo *clamshell*). El primer implante se realiza sobre el lado que tiene menor perfusión con los objetivos de mantener la oxigenación del paciente mediante la ventilación del pul-

món contralateral, evitar en lo posible entrar en circulación extracorpórea y minimizar el riesgo de disfunción precoz del primer injerto por hiperaflujo sanguíneo. Se procura preparar las dos neumonectomías antes de extraer el primer pulmón para reducir al máximo el tiempo que el primer injerto esté sometido a todo el gasto cardíaco. La técnica quirúrgica de implante es la misma que la descrita para el trasplante unipulmonar.

Uso de circulación extracorpórea

La CEC durante el trasplante pulmonar establece un circuito alternativo que mantiene la oxigenación sistémica sin necesidad de ventilación pulmonar y permite realizar una reperfusión progresiva del injerto. La mayoría de los grupos trasplantadores no indican rutinariamente la CEC para realizar el trasplante y el porcentaje de pacientes que requiere esta técnica varía según los autores entre el 16 y el 46 %⁽⁶⁴⁾. La indicación de CEC se puede establecer de forma programada antes del trasplante, fundamentalmente en casos que asocien hipertensión pulmonar severa o alguna circunstancia que impida la ventilación unipulmonar. También puede establecerse intraoperatoriamente, de forma habitual ante la aparición de hipoxemia severa o fracaso ventricular derecho que no respondan a las medidas anestésicas. Las consecuencias deletéreas del uso de CEC en el trasplante pulmonar resultan controvertidas, aunque la mayoría de los autores coinciden en que aumentan la incidencia de disfunción precoz del injerto y las necesidades transfusionales. Asimismo, existen numerosas publicaciones en las que se asocia el uso de CEC con un incremento de la morbimortalidad del trasplante por lo que otras alternativas de menor impacto como la utilización de oxigenadores de membrana extracorpóreos (ECMO) podrían ofrecer una relación riesgo/beneficio más favorable⁽⁶⁵⁾.

Técnica anestésica

Generalmente la intubación se realiza con un tubo de doble luz izquierdo (Robertshaw)

del mayor calibre posible. En teoría, en la inducción se trata de evitar el N_2O , por su tendencia a aumentar los espacios aéreos, por la imposibilidad de usar FiO_2 altas, por la inhibición de la vasoconstricción pulmonar hipóxica y por la elevación de las resistencias vasculares periféricas, con la consiguiente hipertensión pulmonar y disminución del gasto cardíaco.

Es fundamental vigilar que durante el implante del primer injerto la ventilación unipulmonar permita una buena oxigenación y que el paciente tolere hemodinámicamente que todo el gasto cardíaco se dirija hacia el pulmón nativo sin un incremento excesivo en la PAP.

El respirador a utilizar debe poder funcionar controlado por volumen y por presión, mantener flujos inspiratorios altos, relaciones inspiración-espiración de hasta 1:5 y aplicar presión positiva al final de la espiración (PEEP). La monitorización respiratoria debe incluir: volumen-minuto, volumen corriente, presiones inspiratorias (media, pico, meseta), complianza, resistencia, curvas de presión y flujo, capnograma, fracciones inspiratorias/espíatorias de gases y son necesarios dispositivos que permitan aplicación de presión positiva continua en la vía aérea (CPAP).

Se utilizara la FiO_2 (mezcla de O_2 /aire) adecuada para mantener una saturación de $O_2 > 90\%$. Existe evidencia de que las FiO_2 elevadas aumentan la vasodilatación de las zonas ventiladas, disminuyendo el *shunt* durante la ventilación unipulmonar.

Específicamente en los trastornos restrictivos existe dificultad en grado variable para la ventilación debido a la pérdida de volumen pulmonar y la reducida complianza por lo que se deben emplear ciertos parámetros ventilatorios específicos que se resumen en los siguientes puntos:

- Volumen corriente 8-10 ml/kg.
- Relación inspiración/espíación elevada, con inspiraciones prolongadas que mejoren la distribución.
- Presión meseta < 35 cmH $_2$ O.

- PEEP, para mantener la oxigenación durante la ventilación unipulmonar.
- Frecuencia respiratoria variable en función de la $PaCO_2$ (hipercapnia permisiva).

Como se ha mencionado, la monitorización anestésica de la respuesta del paciente a la ventilación unipulmonar o a la oclusión de la arteria pulmonar resulta fundamental para aconsejar al cirujano la indicación de CEC cuando otras medidas de soporte sean insuficientes.

Manejo postoperatorio

El paciente sale de quirófano con un tubo orotraqueal de una luz y con una ventilación controlada por presión para evitar el barotrauma sobre la línea de sutura. Los objetivos del manejo respiratorio en el postoperatorio del trasplante pulmonar son:

- Oxigenación adecuada para conseguir una PaO_2 mayor de 90 mmHg con la menor FiO_2 posible.
- Presión positiva de insuflación limitada < 30 -35 mmHg para no dañar las anastomosis bronquiales.
- Medidas de asepsia estrictas.
- Extubación precoz, excepto en la hipertensión pulmonar.

La FiO_2 se intenta mantener al mínimo intentando evitar la toxicidad del oxígeno. En cuanto a la extubación del paciente, ésta se realiza dependiendo de la estabilidad hemodinámica y la respiratoria, de modo que la mayoría de los pacientes sin hipertensión pulmonar pueden ser extubados en 24-48 horas, salvo complicaciones. Los casos con hipertensión pulmonar, que requieren una monitorización más estrecha de parámetros como el gasto cardíaco y las presiones pulmonares así como soporte inotrópico, pueden ser extubados pasadas las primeras 72 horas si la evolución es favorable.

Complicaciones post-trasplante

El espectro de las complicaciones post-trasplante es verdaderamente amplio en cuanto a su variedad y severidad, y se ve condicionado

por varios factores concurrentes: deterioro clínico previo del receptor, trauma quirúrgico severo, características del injerto, circunstancias técnicas del trasplante, polimedicación, necesidad de intubación prolongada, uso de inmunosupresores, etc. Un resumen no exhaustivo de las complicaciones del trasplante pulmonar se expone en la tabla 7. Como complicación inicial paradigmática haremos a continuación un breve comentario sobre la disfunción precoz del injerto.

Disfunción precoz del injerto tras el trasplante pulmonar

La disfunción precoz del injerto es una complicación frecuente (25-35% de los pacientes) que aparece en las primeras horas post-trasplante pulmonar. Cursa de manera similar al síndrome de “distrés” respiratorio agudo (ARDS), con la aparición de hipoxemia severa y evidencia radiológica de infiltrados alveolares difusos. Fisiopatológicamente se explica por la lesión de la membrana alveolocapilar y el consiguiente desarrollo de edema pulmonar. Desde un punto de vista etiológico se ha relacionado el riesgo de disfunción precoz del injerto con numerosos factores del donante (características del donante, tiempo de isquemia, tipo de preservación, etc.), del trasplante (duración de la cirugía, uso de CEC, ausencia de reperfusión controlada) y del receptor (presencia de hipertensión pulmonar, manejo anestésico perioperatorio, patología de base, etc). Su aparición en grado severo condiciona un incremento significativo de la mortalidad y morbilidad precoz y tardía tras el trasplante pulmonar⁽⁶⁶⁾ así como de la incidencia de BOS y de deterioro de la función pulmonar a largo plazo⁽⁶²⁾. Los principios básicos del manejo de la disfunción precoz del injerto (restricción de fluidos, fármacos vasoactivos a baja dosis y vasodilatadores pulmonares) siguen vigentes en la actualidad⁽⁶³⁾, junto con nuevas estrategias de tratamiento como los inhibidores del complemento, los antagonistas del factor activador plaquetario o el uso de ECMO para los casos más graves. El conocimiento de la natu-

TABLA 7. Complicaciones precoces del trasplante pulmonar

- Disfunción precoz del injerto
- Hemorragia postoperatoria
- Rechazo agudo
- Infecciones
 - Bacterianas
 - Viricas
 - Fúngicas
- Estenosis de vía aérea
- Dehiscencia anastomótica
- Tromboembolismo pulmonar
- Arritmias supraventriculares
- Complicaciones gastrointestinales
- Insuficiencia renal
- Alteraciones hematológicas (PTT y SHU)

PTT: púrpura trombótica trombocitopénica. SHU: síndrome urémico hemolítico.

raleza multifactorial de esta complicación así como de las circunstancias que aumentan su incidencia permite mantener una actitud especialmente vigilante en aquellos receptores de alto riesgo e instaurar medidas terapéuticas de forma precoz.

SUPERVIVENCIA

La supervivencia a largo plazo del trasplante pulmonar es el objetivo fundamental que justifica ética y científicamente un tratamiento tan agresivo para el paciente como costoso para el sistema sanitario. Los datos finales de supervivencia son la consecuencia de infinidad de decisiones de un gran número de profesionales sanitarios, desde el médico que refiere inicialmente al paciente para valoración de trasplante hasta el que realiza el seguimiento post-trasplante pasando por cirujanos torácicos, neumólogos, anestelistas, rehabilitadores, patólogos, coordinadores de trasplante, equipos de enfermería médicos y quirúrgicos, etc. En este sentido, el seguimiento especializado a medio y largo plazo del paciente trasplan-

TABLA 8. Supervivencia de pacientes con FPI sometidos a trasplante pulmonar según diferentes autores

	30 días	1 año	3 años	5 años	7 años
Meyers et al. (2000) ⁽⁷⁴⁾		76 %		54 %	
Thabut et al. (2003) ⁽²⁸⁾		79 %		39 %	
Meyer et al. (2004) ⁽⁷¹⁾	77-91 %	48-74 %	40-64 %	53 %	
Orens et al. (2006) ⁽⁷²⁾				44 %	
OPTN/SRTR (2006) ⁽⁷³⁾	91 %	80 %	61 %	47 %	
Mason et al. (2007) ⁽⁷⁰⁾	95 %	73 %	56 %	44 %	36 %
Trulock et al. (2007) ⁽¹⁵⁾		72 %	56 %	44 %	33 %

tado de pulmón es un pilar fundamental para lograr unos resultados aceptables por lo que remitimos al lector al documento “Estudio y seguimiento del receptor de un trasplante pulmonar”, publicado por SEPAR⁽⁶⁹⁾ como base para profundizar en este aspecto.

La contribución y relevancia específica de cada decisión o intervención terapéutica en el resultado final es un dato todavía desconocido en muchos casos aunque los continuos avances y el análisis de una experiencia cada vez mayor nos presentan el panorama general del trasplante pulmonar con creciente claridad.

Supervivencia del trasplante de pulmón en la FPI

La FPI es la forma más frecuente de EPID en el adulto así como la segunda indicación más frecuente de trasplante pulmonar a nivel mundial. Ello explica que la mayoría de los datos publicados de supervivencia post-trasplante en las EPID se refieran a esta patología. El trasplante pulmonar brinda a los pacientes con FPI un beneficio de supervivencia superior al del mejor tratamiento médico disponible⁽²⁸⁾, reduciendo el riesgo de fallecimiento en un 75 %. Los resultados de supervivencia según diferentes autores^(15,28,70-74) e incluyendo los datos del Registro Internacional se exponen en la tabla 8.

Numerosas publicaciones coinciden en que los resultados del trasplante en estos pacien-

tes son peores que los registrados para otras indicaciones, sin que exista una explicación satisfactoria hasta la fecha. Sabemos, sin embargo, que los receptores con FPI forman un grupo heterogéneo de pacientes en los que la concurrencia de determinadas circunstancias condiciona una peor supervivencia post-trasplante. Algunos de los factores de riesgo identificados son: ventilación mecánica previa, discordancia de serología para citomegalovirus entre donante y receptor, edad del receptor y del donante, hipertensión pulmonar, índice de masa corporal del receptor, requerimientos de oxígeno en reposo, presión de enclavamiento pulmonar, gasto cardíaco, etc. A todo ello le debemos añadir el rápido deterioro que sufren algunos de estos pacientes en lista de espera, así como el riesgo de progresión de la enfermedad en el pulmón nativo en los casos de trasplante unilateral⁽⁷⁵⁾.

Trasplante unilateral frente a bilateral en la FPI

La elección de un trasplante unilateral frente a uno bilateral en los receptores con patologías no supurativas sigue siendo una cuestión controvertida hasta la fecha. En el caso del enfisema pulmonar, la mayoría de los autores recomiendan la realización de un trasplante bilateral para los receptores más jóvenes. En el caso de la FPI la respuesta es menos evidente. Un estudio publicado por Meyer et al.⁽⁷¹⁾ mostraba un beneficio de supervivencia para

el trasplante unilateral aunque la elevada cifra de mortalidad perioperatoria (10 % para el unilateral, 21 % para el bilateral) podría suponer la pérdida de beneficio que se podría obtener a largo plazo con el trasplante bilateral. Otro estudio de Meyers et al.⁽⁷⁴⁾ tampoco mostró beneficio con la realización de un trasplante bilateral aunque se trataba de una serie relativamente pequeña de 32 procedimientos unilaterales comparados con 13 bilaterales. La publicación con mayor número de pacientes se basó en los datos del Registro Internacional (Whelan et al.⁽⁷⁶⁾) y mostraba un riesgo mayor de mortalidad en los primeros tres meses para el trasplante bilateral en los pacientes con FPI. No obstante, el carácter multiinstitucional de los datos y la relativamente pequeña proporción de pacientes sometidos a trasplante bilateral (26 % de la serie) impedían a los autores recomendar categóricamente un procedimiento sobre otro.

Por otro lado, en una publicación reciente de Mason et al.⁽⁷⁰⁾ sobre una serie de 81 pacientes con FPI se defiende “cautelosamente” la realización de trasplantes bilaterales en la FPI basados en sus excelentes datos de supervivencia tras este procedimiento, que se aproximan incluso a los de pacientes con otros diagnósticos.

Finalmente, el análisis global más reciente del Registro Internacional de trasplantes⁽¹⁵⁾ sobre un total de 3.362 procedimientos sobre receptores con FPI muestra unas curvas de supervivencia que otorgan un beneficio significativo ($p = 0,03$) a largo plazo para los receptores de un trasplante bilateral frente a los de uno unilateral considerando un periodo de seguimiento de 10 años. Si se considera el primer año post-trasplante, sin embargo, la supervivencia es peor para los receptores sometidos a un procedimiento bilateral (Fig. 1).

En conclusión, hasta la realización de un estudio aleatorizado y prospectivo resulta imposible recomendar categóricamente un procedimiento u otro para estos pacientes. Cada grupo trasplantador debe consensuar y establecer sus propios criterios, basados en las caracte-

rísticas de sus receptores con FPI (tiempo en lista de espera, edad, situación funcional, presencia de hipertensión pulmonar, etc.) así como en la disponibilidad de órganos y en sus propios resultados de supervivencia con cada tipo de trasplante.

Supervivencia del trasplante de pulmón en la sarcoidosis

Los resultados de supervivencia de los pacientes con sarcoidosis sometidos a trasplante pulmonar no son significativamente diferentes de los obtenidos en pacientes con FPI. La estimación de supervivencia a 1, 3, 5 y 7 años es del 68, 55, 49 y 43 %, respectivamente, según el Registro Internacional⁽¹⁵⁾. Con respecto al procedimiento de elección, no existe un consenso general aunque probablemente se debería indicar un trasplante bilateral en los receptores con hipertensión pulmonar severa, sarcoidosis fibroquística, micetomas y bronquiectasias. Respecto a la presencia de micetomas, no se considera una contraindicación para el trasplante aunque el pronóstico post-trasplante de estos pacientes es peor⁽⁷⁷⁾. Aquellos pacientes que recibieron terapia antifúngica agresiva previa al trasplante obtuvieron supervivencias aceptables.

La recurrencia histológica de la sarcoidosis en el pulmón trasplantado ha sido confirmada por diversos autores con una incidencia estimada de entre el 47 y el 67 %. En la mayoría de los casos esta recurrencia es asintomática, aunque los casos sintomáticos suelen responder bien al tratamiento. En general, la recurrencia no afecta negativamente a la supervivencia del paciente ni a la función del implante⁽⁷⁸⁾.

Supervivencia del trasplante de pulmón en la linfangioleiomiomatosis

La supervivencia actuarial del trasplante pulmonar en la LAM es del 86 % en 1 año, 76 % en 3 años y 65 % en 5 años según la publicación más reciente de Kpodonu et al.⁽⁷⁹⁾ sobre una serie de 79 pacientes trasplantados en Estados Unidos. Ello supone unos resulta-

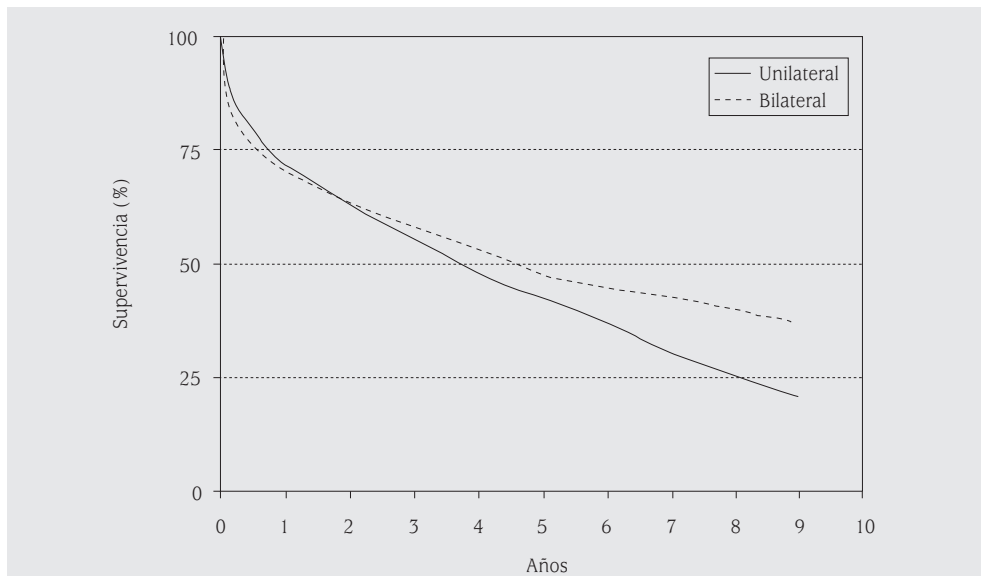


FIGURA 1. Supervivencia post-trasplante en la FPI según el tipo de procedimiento. (Adaptado de Trulock et al.⁽¹⁵⁾)

dos comparables o mejores que los de otras indicaciones de trasplante pulmonar. En esta serie el 57 % de los trasplantes fueron bilaterales, sin demostrarse diferencias de mortalidad entre trasplante unilateral o bilateral. El antecedente de procedimientos de pleurodesis o la presencia de numerosas cavidades quísticas con infecciones de repetición pueden determinar la elección de un procedimiento u otro en cada caso particular. Aunque se ha informado de recurrencias de la enfermedad en el implante, su incidencia es mucho menor que en la sarcoidosis y su significado clínico resulta incierto.

Supervivencia del trasplante pulmonar en EPID asociada a enfermedades del tejido conectivo

La mayor experiencia con trasplante pulmonar en estas patologías es la recogida en pacientes con esclerosis sistémica progresiva. Diversos estudios coinciden en mostrar resultados de supervivencia a 1 y 4 años similares a los obtenidos en pacientes trasplantados por otras causas. La serie más importante has-

ta la fecha es la publicada por Massad et al.⁽⁶⁰⁾, quienes revisaron un total de 47 pacientes con esclerodermia seleccionados y trasplantados en 23 centros de Estados Unidos entre 1987 y 2004. La supervivencia a 1 y 3 años fue del 68 y 46 %, respectivamente, y se realizó un trasplante unilateral en el 57 % de los casos sin que el tipo de procedimiento fuera relevante en el resultado. Como se ha mencionado previamente, las peculiaridades clínicas de estos pacientes: insuficiencia renal, disfunción esofágica y riesgo de aspiración, extensión de las lesiones cutáneas e incidencia y grado de hipertensión pulmonar, etc., hacen necesaria una cuidadosa selección de los receptores para lograr unos resultados aceptables.

CONCLUSIONES

El trasplante pulmonar es el tratamiento de elección para las EPID avanzadas una vez agotadas las opciones terapéuticas médicas. Este tratamiento ha demostrado su efectividad en la mejora de la función y calidad de vida de estos pacientes, así como de su supervivencia. Paralelamente a la aparición de nue-

vos y mejores tratamientos médicos para las EPID, los resultados del trasplante pulmonar han mejorado significativamente en la última década. La experiencia acumulada en estos años ha permitido optimizar tanto el manejo perioperatorio como la selección de los receptores, incluso en patologías que previamente no se consideraban subsidiarias de trasplante. El desarrollo de guías que ayudan al clínico en la elección del momento adecuado para referir al paciente con EPID a una unidad de trasplante pulmonar resulta fundamental para que un mayor número de potenciales receptores obtengan beneficios con este tratamiento.

Los retos para el futuro son numerosos pero se centran en torno a un problema clave: obtener los máximos beneficios para la población mediante el uso del recurso limitado de los pulmones, fruto de las donaciones altruistas de la sociedad. Desde los avances técnicos en la cirugía hasta un mejor aprovechamiento de los potenciales donantes, desde la implementación de nuevos tratamientos que retrasen el momento del trasplante hasta la introducción de nuevos inmunosupresores o inmunomoduladores que mejoren el rendimiento y la supervivencia de cada órgano, desde la adecuada selección de receptores hasta la priorización de aquellos que más se pueden beneficiar del trasplante; todos éstos son focos de investigación activa, tanto clínica como básica, que van a iluminar el panorama del trasplante pulmonar en las EPID en los próximos años.

BIBLIOGRAFÍA

- Demikhov VP. Experimental transplantation of vital organs. Authorized translation from the Russian by Basil Haigh. New York: Consultant's Bureau; 1962.
- Metras H. Preliminary note on lung transplants in dogs. *Compte Rendue Acad Sci.* 1950; 231: 1176.
- Hardy JD, Webb WR, Dalton ML Jr, Walker GR Jr. Lung homotransplantation in man. *JAMA.* 1963; 186: 1065-74.
- Trummer MJ, Christiansen KH. Radiographic and functional changes following autotransplantation of the lung. *J Thorac Cardiovas Surg.* 1965; 49: 1006-14.
- Veith FJ, Richards K. Improved technique for canine lung transplantation. *Ann Surg.* 1970; 171: 553-8.
- Pearson FG, Goldberg M, Stone RM et al. Bronchial arterial circulation restored after reimplantation of canine lung. *Can J Surg.* 1970; 13: 243-50.
- Lima O, Cooper JD, Peters WJ, et al. Effects of methylprednisilone and azathioprine on bronchial healing following lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1981; 82: 211-5.
- Goldberg M, Lima O, Morgan E, et al. A comparison between cyclosporine A and methylprednisilone versus azathioprine on bronchial healing following canine lung allotransplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1983; 85: 821-6.
- Lima O, Goldberg M, Peters WJ, et al. Bronchial omentopexy in canine lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1982; 83: 418-21.
- Reitz BA, Wallwork JL, Hunt SA, et al. Heart-lung transplantation: successful therapy for patients with pulmonary vascular disease. *N Engl J Med.* 1982; 306: 557-64.
- Patterson GA, Cooper JD, Dark JH, Jones MT. Experimental and clinical double lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1988; 95: 70-4.
- Noirclerc MJ, Metras D, Vaillant A, Dumon JF, Zimmermann JM, Caamano A, Orsoni PC. Bilateral bronchial anastomosis in double lung and heart-lung transplantations. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1990; 4: 314-7.
- Couraud L, Baudet E, Nashef SA, Martigne et al. Lung transplantation with bronchial revascularisation. Surgical anatomy, operative technique and early results. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1992; 6: 490-5.
- Pasque MK, Cooper JD, Kaiser LR, Haydock DA, Triantafillou A, Trulock EP. Improved technique for bilateral lung transplantation: rationale and initial clinical experience. *Ann Thorac Surg.* 1990; 49: 785-91.
- Trulock EP, Christie JD, Edwards LB, Boucek MM, et al. Registry of the International Society of Heart and Lung transplantation: Twenty-fourth official adult lung and heart-lung transplantation report-2007. *J Heart Lung Transplant.* 2007; 26: 782-95.
- Borro JM. Actualización del trasplante pulmonar en España. *Arch Bronconeumol.* 2005; 41: 457-67.

17. Organización Nacional de Trasplantes. Dossier Pulmonar 2007. <http://www.ont.es>
18. Álvarez A, Lama R, Algar J, Santos F, Briceño J, Aranda JL, et al. Predicting mortality after lung transplantation. *Transplant Proc.* 2001; 33: 1630-1.
19. Steen S, Sjöberg T, Massa G, Ericsson L, Lindberg L. Safe pulmonary preservation for 12 hours with low-potassium-dextran solution. *Ann Thorac Surg.* 1993; 55: 434-40.
20. Aigner C, Winkler G, Jaksch P, Seebacher G, Lang G, Taghavi S, Wisser W, Klepetko W. Extended donor criteria for lung transplantation—a clinical reality. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005; 27: 757-61.
21. Núñez JR, Varela A, del Río F, et al. Bipulmonary transplants with lungs obtained from two non-heart-beating donors who died out of hospital. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004; 127: 297-9.
22. Steen S, Ingemansson R, Eriksson L, et al. First human transplantation of a nonacceptable donor lung after reconditioning *ex vivo*. *Ann Thorac Surg.* 2007; 83: 2191-4.
23. Goldsmith MF. Mother to child: first living donor lung transplant. *JAMA.* 1990; 264: 2724.
24. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, et al. International Guidelines for the Selection of Lung Transplant Candidates: 2006 Update—A Consensus Report From the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2006; 25: 745-55.
25. Grupo de trabajo de la SEPAR. Normativa de trasplante pulmonar. *Arch Bronconeumol.* 2001; 37: 307-15.
26. Noth I, Martínez FJ. Recent advances in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2007; 132: 637-50.
27. De Meester J, Smits JM, Persijn GG, et al. Listing for lung transplantation: life expectancy and transplant effect, stratified by type of end-stage lung disease, the Eurotransplant experience. *J Heart Lung Transplant.* 2001; 20: 518-24.
28. Thabut G, Mal H, Castier Y, et al. Survival benefit of lung transplantation for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003; 126: 469-75.
29. Charman SC, Sharples LD, McNeil KD, et al. Assessment of survival benefit after lung transplantation by patient diagnosis. *J Heart Lung Transplant.* 2002; 21: 226-32.
30. Timmer SJ, Karamzadeh AM, Yung GL, et al. Predicting Survival of Lung Transplantation Candidates With Idiopathic Interstitial Pneumonia: Does PaO₂ Predict Survival? *Chest.* 2002; 122: 779-84.
31. Flaherty KR, Thwaite EL, Kazerooni EA, et al. Radiological *versus* histological diagnosis in UIP and NSIP: survival implications. *Thorax.* 2003; 58: 143-8.
32. Flaherty KR, Toews GB, Travis WD, et al. Clinical significance of histological classification of idiopathic interstitial pneumonia. *Eur Respir J.* 2002; 19: 275-83.
33. Mogulkoc N, Brutsche MH, Bishop PW, Greaves SM, Horrocks AW, Egan JJ. Pulmonary function in idiopathic pulmonary fibrosis and referral for lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164: 103-8.
34. Alhamad EH, Lynch III JP, Martínez FJ. Pulmonary function tests in interstitial lung disease what role do they have? *Clin Chest Med.* 2001; 22: 715-50.
35. King Jr TE, Safrin S, Starko KM, et al. Analyses of efficacy end points in a controlled trial of interferon-gamma1b for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2005; 127: 171-7.
36. Egan JJ, Martínez FJ, Wells AU, et al. Lung function estimates in idiopathic pulmonary fibrosis: the potential for a simple classification. *Thorax.* 2005; 60: 270-3.
37. Lama VN, Flaherty KR, Toews GB, 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.
38. Eaton T, Young P, Milne D, et al. Six-minute walk, maximal exercise tests: reproducibility in fibrotic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 171: 1150-7.
39. Flaherty KR, Mumford JA, Murray S, et al. Prognostic implications of physiologic and radiographic changes in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 168: 543-8.
40. Collard HR, King TE Jr, Bartelson BB, et al. Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 168: 538-42.
41. Jegal Y, Kim DS, Shim TS, et al. Physiology is a stronger predictor of survival than pathology in fibrotic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 171: 639-44.

42. Flaherty KR, Andrei AC, Murray S, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: prognostic value of changes in physiology and six minute hallwalk. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 174: 803-9.
43. Maurer JR, Frost AE, Estenne M, Higenbottam T and Glanville AR. International guidelines for the selection of lung transplant candidates. The International Society for Heart and Lung Transplantation, the American Thoracic Society, the American Society of Transplant Physicians, the European Respiratory Society. *J Heart Lung Transplant.* 1998; 17: 703-9.
44. Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG), adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 160: 736-55.
45. Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, et al. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 1999; 16: 149-73.
46. Shorr AF, Helman DL, Davies DB, Nathan SD. Pulmonary hypertension in advanced sarcoidosis epidemiology and clinical characteristics. *Eur Respir J.* 2005; 25: 783-8.
47. Shorr AF, Davies DB, Nathan SD. Predicting mortality in patients with sarcoidosis awaiting lung transplantation. *Chest.* 2003; 124: 922-8.
48. Arcasoy SM, Christie JD, Pochettino A, et al. Characteristics and outcomes of patients with sarcoidosis listed for lung transplantation. *Chest.* 2001; 120: 873-80.
49. Shah L. Lung transplantation in Sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007; 28: 134-40.
50. Kitaichi M, Nishimura K, Itoh H and Izumi T. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis a report of 46 patients including a clinicopathologic study of prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 151: 527-33.
51. Taylor JR, Ryu J, Colby TV and Raffin TA. Lymphangioleiomyomatosis. Clinical course in 32 patients. *N Engl J Med.* 1990; 323: 1254-60.
52. Goncharova EA, Goncharov DA, Spaits M, Noonan DJ, Talovskaya E, Eszterhas A et al. Abnormal growth of smooth muscle-like cells in lymphangioleiomyomatosis: role for tumor suppressor TSC2. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2006; 34: 561-72.
53. Bissler JJ, McCormack FX, Young LR, et al. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med.* 2008; 358: 140-51.
54. Davies DM, Johnson SR, Tattersfield AE, et al. Sirolimus therapy in tuberous sclerosis or sporadic lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med.* 2008; 358: 200-3.
55. Boehler A, Speich R, Russi EW, Weder W. Lung transplantation for lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med.* 1996; 335: 1275-80.
56. Glassberg MK. Lymphangioleiomyomatosis. *Clin Chest Med.* 2004; 25: 573-82.
57. Almoosa KF, Ryu JH, Méndez J, et al. Management of pneumothorax in lymphangioleiomyomatosis. *Chest.* 2006; 129: 1274-81.
58. Fartoukh M, Humbert M, Capron F, et al. Severe pulmonary hypertension in histiocytosis X. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 161: 216-23.
59. Alalawi R, Whelan T, Bajwa R S, Hodges TN. Lung transplantation and interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med.* 2005; 11: 461-6.
60. Cheema GS, Quismorio FP Jr. Interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2001; 7: 283-90.
61. Schachna L, Medsger Jr TA, Dauber JH, et al. Lung transplantation in scleroderma compared with idiopathic pulmonary fibrosis and idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Rheum.* 2006; 54: 3954-61.
62. Guth S, Pruefer D, Kramm T, Mayer E. Length of pressure-controlled reperfusion is critical for reducing ischaemia-reperfusion injury in an isolated rabbit lung model. *J Cardiothorac Surg.* 2007; 2: 54.
63. Lick SD, Brown PS Jr, Kurusz M, Vertrees RA, McQuitty CK, Johnston WE. Technique of controlled reperfusion of the transplanted lung in humans. *Ann Thorac Surg.* 2000; 69: 910-2.
64. Dalibon N, Geffroy A, Moutafis M, et al. Use of cardiopulmonary bypass for lung transplantation: a 10-year experience. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2006; 20: 668-72.
65. Aigner C, Wissner W, Taghavi S, et al. Institutional experience with extracorporeal membrane oxygenation in lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007; 31: 468-73.

66. Burton CM, Iversen M, Milmal N, et al. Outcome of lung transplanted patients with primary graft dysfunction. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007; 31: 75-82.
67. Whitson BA, Prekker ME, Herrington CS, et al. Primary graft dysfunction and long-term pulmonary function after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2007; 26: 1004-11.
68. Shargall Y, Guenther G, Ahya VN, Ardehali A, Singhal A and Keshavjee S. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction Part VI: Treatment. *J Heart Lung Transplant.* 2005; 24: 1489-500.
69. Grupo de trabajo de la SEPAR. Estudio y seguimiento del receptor de un trasplante pulmonar. *Arch Bronconeumol.* 2001; 37: 307-15.
70. Mason DP, Brizzio ME, Alster MJ et al. Lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Thorac Surg.* 2007; 84: 1121-8.
71. Meyer DM, Edwards LB, Torres F, Jessen ME and Novick RJ. Impact of recipient age and procedure type on survival after lung transplantation for pulmonary fibrosis. *Ann Thorac Surg.* 2005; 79: 950-8.
72. Orens JB, Shearon TH, Freudenburg RS, Conte JV, Bhorade SM, Ardehali A. Thoracic organ transplantation in the United States, 1995-2004. *Am J Transplant.* 2006; 6: 1188-97.
73. 2006 Annual Report of the US Organ Procurement and Transplantation Network and the Scientific Registry of Transplant Recipients: Transplant Data 1996-2005. <http://www.ustransplant.org>
74. Meyers BF, Lynch JP, Trulock EP, Guthrie T, Cooper JP, Patterson GA. Single versus bilateral lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. A ten-year institutional experience. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000; 120: 99-108.
75. Grgic A, Lausberg H, Heinrich M, et al. Progression of fibrosis in usual interstitial pneumonia: Serial evaluation of the native lung after single lung transplantation. *Respiration.* 2007 (en prensa).
76. Whelan TP, Dunita JM, Nelly RF, et al. Effect of preoperative pulmonary artery pressure on early survival after lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. *J Heart Lung Transplant.* 2005; 24: 1269-74.
77. Judson M. Lung transplantation for pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J.* 1998; 11: 738-44.
78. Padilla ML, Schilero GJ, Teirstein AS. Sarcoidosis and transplantation. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 1997; 14: 16-22.
79. Kpodonu J, Massad MG, Chaer RA, et al. The US experience with lung transplantation for pulmonary lymphagiomyomatosis. *J Heart Lung Transplant.* 2005; 24: 1247-53.
80. Massad MG, Powell CR, Kpodonu J, et al. Outcomes of lung transplantation in patients with scleroderma. *World J Surg.* 2005; 29: 1510-5.