

CIRUGÍA DE REDUCCIÓN DE VOLUMEN Y TRASPLANTE PULMONAR

David Gómez de Antonio, Silvana Crowley Carrasco, José Luis Campo-Cañaverl de la Cruz

INTRODUCCIÓN

Como ya ha sido extensamente desarrollado en capítulos anteriores de este libro, el tratamiento médico óptimo de los pacientes con enfisema severo se basa en una combinación de broncodilatadores, antibióticos y esteroides cuando están indicados, abandono del hábito tabáquico y el empleo de oxígeno crónico domiciliario. Estas dos últimas son las únicas opciones terapéuticas que han demostrado reducir la mortalidad de estos pacientes.

En la primera parte de este capítulo desarrollaremos una tercera alternativa terapéutica, complementaria a las anteriores que, pese a haber demostrado también prolongar la supervivencia de los pacientes con enfisema severo, no ha conseguido todavía la aceptación esperada. También describiremos brevemente alguna de las nuevas técnicas endobronquiales que emergen como alternativa menos invasiva para reducir el volumen pulmonar.

En la segunda parte detallaremos las características concretas del trasplante pulmonar para la indicación de EPOC, que sigue manteniéndose como la primera indicación de trasplante, por delante de la fibrosis pulmonar idiopática.

CIRUGÍA DE REDUCCIÓN DE VOLUMEN

La base fisiopatológica de la cirugía de reducción de volumen (CRV) consiste en resecar aquellas zonas del pulmón enfisematoso que no están contribuyendo al intercambio eficaz de gases, y que provocan una situación de hiperinsuflación dinámica y un excesivo esfuerzo para llevar a cabo los movimientos respiratorios en estos pacientes. Con ello se con-

sigue, no sólo mejorar la relación ventilación perfusión sino que, además, al reducir el volumen pulmonar, tanto el diafragma como los músculos accesorios de la respiración se encuentran en situación más favorable para poder realizar su función, lo cual se traduce en una mejoría en la capacidad de ejercicio, la calidad de vida y la oxigenación de estos pacientes.

Fue Brantigan, en 1957, quien aplicó por primera vez el principio de resecar las zonas de parénquima pulmonar no funcionante para aliviar la disnea en pacientes con enfisema⁽¹⁾. Aunque en su trabajo publica una mejoría clínica del 75 %, el procedimiento no fue bien acogido debido a la excesiva mortalidad perioperatoria (18 %) y a la falta de indicadores objetivos para poder medir ese beneficio clínico.

Varios autores a partir de ese momento probaron diferentes técnicas de ablación del tejido pulmonar enfisematoso con resultados discordantes⁽²⁻⁴⁾ hasta que, en 1995, el grupo de Cooper describe la cirugía de reducción de volumen (CRV) tal y como la conocemos en la actualidad⁽⁵⁾. En su serie de 20 pacientes sometidos a CRV por esternotomía media describe una mortalidad postoperatoria de cero, un incremento del FEV₁ del 82 % y una mejoría más discreta en la disnea, el test de caminar 6 minutos y la calidad de vida.

Desde entonces la técnica comienza a ser utilizada en diversos centros, con criterios de selección y manejo perioperatorio tan dispares como las cifras de morbimortalidad publicadas⁽⁶⁻⁹⁾, motivo por el cual se diseñó el estudio prospectivo randomizado sobre CRV más amplio realizado hasta la fecha (NETT)⁽¹⁰⁾. En este estudio se comparaban los resultados a

TABLA 1. Resultados por grupos de pacientes (NETT).

	LLSS	No LLSS
Baja capacidad de ejercicio	Supervivencia, capacidad de ejercicio y calidad de vida	Calidad de vida
Alta capacidad de ejercicio	Capacidad de ejercicio y calidad de vida	RR 2,8

LLSS: lóbulos superiores; RR: riesgo relativo.

corto y largo plazo entre dos grupos de pacientes, uno de ellos con tratamiento médico óptimo, y el otro con tratamiento médico más CRV.

Como era de esperar, el grupo quirúrgico presentaba una mayor mortalidad a los 90 días (7,9% vs 1,3%)⁽¹¹⁾, sin embargo, estas diferencias no se observaban al analizar la mortalidad global a 5 años. En cuanto a la capacidad de ejercicio, las diferencias favorecían claramente al grupo quirúrgico a los 6, 12 y 24 meses, y lo mismo ocurría con el test de caminar 6 minutos, los parámetros espirométricos, la disnea y la calidad de vida de los pacientes.

El NETT fue capaz de detectar a un grupo de pacientes a los que la CRV no ofrecía ningún beneficio, con una mortalidad a los 30 días del 16% y malos resultados a largo plazo. Estos pacientes se caracterizaban por presentar un FEV₁ menor del 20% y enfisema homogéneo o bien FEV₁ menor del 20% junto con DLCO también por debajo del 20%.

Excluyendo a los pacientes de este grupo de alto riesgo del análisis, los resultados de la CRV son más que favorables (Tabla 1).

Se definieron dos características fundamentales (localización predominante de las áreas enfisematosas y capacidad de ejercicio) que permitieron diferenciar distintos grupos con resultados similares en cuanto a las variables más importantes, supervivencia, capacidad de ejercicio y calidad de vida⁽¹¹⁾.

Aquellos pacientes con enfisema de predominio en lóbulos superiores y baja capacidad de ejercicio obtuvieron mejores resultados con CRV en términos de supervivencia

[riesgo relativo (RR) de 0,47], capacidad de ejercicio (30% vs 0%) y calidad de vida (48% vs 10%). Si tenían buena capacidad de ejercicio preoperatoria, entonces perdían la ventaja en supervivencia pero mantenían el efecto en cuanto a mejoría de la capacidad de ejercicio y calidad de vida.

Los pacientes con predominio de enfisema en lóbulos no superiores y baja capacidad de ejercicio presentaron mejoría en su calidad de vida. Si tenían buena capacidad de ejercicio preoperatoria entonces la CRV no ofrecía ningún beneficio, más bien al contrario, con un RR de mortalidad del 2,8.

En términos generales, el análisis de toda la serie de pacientes del NETT con una media de seguimiento de 4,3 años, ofrecía unos resultados superiores para la CRV en términos de supervivencia (0,11 muertes por persona y año vs 0,13), capacidad de ejercicio (hasta los 3 años después de la cirugía) y calidad de vida (hasta los 5 años después de la cirugía)⁽¹²⁾. Un análisis por subgrupos también a largo plazo ofrecía resultados similares a los descritos más arriba para los grupos de enfisema de predominio en lóbulos superiores, efecto que se mantenía hasta los 5 años. En cuanto al grupo de enfisema de predominio en lóbulos no superiores con baja capacidad de ejercicio, al cabo de los tres años perdían el beneficio observado en la calidad de vida⁽¹²⁾.

Consideraciones técnicas

Aún hoy sigue existiendo controversia sobre el abordaje más correcto para la CRV. Los estudios previos al NETT disponibles teni-



FIGURA 1. Detalle CRV por CVT (línea de grapas reforzada).

an un tamaño insuficiente y no eran randomizados, aun así parecía existir una cierta ventaja del abordaje por cirugía videotoracoscopia (CVT) en cuanto a la recuperación más precoz de los pacientes, si bien los resultados relativos a morbimortalidad y mejoría en los parámetros respiratorios eran similares^(5,7,13-15).

En el estudio NETT⁽¹⁶⁾ se observó que ambos tipos de intervención ofrecían idénticos resultados en cuanto a morbimortalidad, mejoría espirométrica, capacidad de ejercicio y calidad de vida, si bien el abordaje mínimamente invasivo conseguía menor estancia hospitalaria y, por lo tanto, menores costes. Por ello, desde entonces el abordaje por CVT se considera el gold estándar en la CRV (Fig. 1).

Otro punto de discusión sigue siendo si se debe realizar bilateral o unilateral secuencial, reservando el lado contralateral para el futuro. Argumentos a favor del abordaje bilateral son una mejoría funcional prácticamente del doble y una estancia hospitalaria muy similar. A favor del abordaje unilateral está el hecho de que el beneficio que se obtiene tras CRV es temporal, dura aproximadamente entre 2 y 3 años, momento en el cual se podría realizar CRV en el pulmón contralateral prolongando así la mejoría en la calidad de vida de estos pacientes. En lo que existe consenso es en que no se debe realizar una CRV bilateral si un pulmón es claramente mucho más enfisematoso que el otro, si aparece inestabilidad hemodi-

námica durante la cirugía sobre el primer pulmón o si la fuga aérea tras la cirugía del primer pulmón es excesiva^(5,7,13,17).

Morbimortalidad postoperatoria

La CRV presenta una mortalidad y una morbilidad superior a la de cualquier otro tipo de intervención en cirugía torácica debido, fundamentalmente, a las características de los pacientes a los que se indica esta cirugía.

La mortalidad a los 30 y 90 días oscila alrededor del 2 y el 5%, respectivamente, en centros con experiencia, y las causas más frecuentes de muerte son las complicaciones de origen respiratorio (29,8%), seguidas de las cardiovasculares (20%).

La edad, FEV₁ bajo y DLCO baja son factores predictivos para el desarrollo de complicaciones respiratorias, mientras que la edad avanzada, el uso de esteroides orales y el enfisema de predominio no en lóbulos superiores se asocian a complicaciones cardiovasculares⁽¹⁸⁾.

La complicación postoperatoria más frecuente es la fuga aérea prolongada (> 7 días), independientemente del tipo de abordaje (VATS o esternotomía media) y del refuerzo de las suturas mecánicas. Los factores de riesgo más importantes asociados a la aparición de esta complicación son la presencia de adherencias a la pleura, DLCO baja y el uso de corticoides.

Otras complicaciones respiratorias menos frecuentes son las infecciones pulmonares y el tromboembolismo pulmonar.

Las complicaciones cardíacas más frecuentes son arritmias e infarto de miocardio.

No obstante, las mejoras en la técnica quirúrgica, así como en la selección de los pacientes y la optimización en el manejo perioperatorio han permitido reducir la morbimortalidad de este procedimiento ostensiblemente, especial en centros con elevado volumen de casos.

Coste efectividad

Pese a que la impresión general es de que la CRV implica un gasto excesivo, lo cierto es

que el análisis en cuanto a coste efectividad que se ha llevado a cabo recientemente con los datos del estudio NETT, midiendo los costes por años ganados ajustados a calidad de vida han puesto de manifiesto que, no sólo resultaba más ventajoso que el tratamiento médico aislado sino que, además, esta ventaja se mantiene a largo plazo, incluso excluyendo el grupo de mayor riesgo^(19,20).

Enfisema homogéneo

Desde los primeros datos publicados en el estudio NETT, la CRV sólo se ha ofrecido a pacientes con enfisema heterogéneo. Algunos grupos postulan que los cambios que se producen en la fisiología de la musculatura respiratoria y en la disposición de la caja torácica tras CRV ofrecerían cierto beneficio a pacientes con enfisema sin claras regiones diana. En ese sentido, Weder y cols.⁽²¹⁾ han publicado recientemente un interesante trabajo en el que comparan 2 grupos de pacientes en los que se realiza CRV mediante cirugía videotoracoscópica (CVT), uno con enfisema homogéneo y el otro con enfisema heterogéneo. En ambos grupos se observaron mejoras significativas respecto a la situación prequirúrgica en los parámetros de función pulmonar, test de caminar 6 minutos y grado de disnea. Pese a que la mortalidad perioperatoria fue baja en ambos grupos (menor del 1 %), la supervivencia sin trasplante pulmonar a los 5 años fue menor en el grupo de pacientes con enfisema homogéneo.

En este estudio, se excluyen del programa de CRV a pacientes con afectación homogénea con baja reserva funcional, DLCO menor del 20 %, hipertensión pulmonar o evidencia radiológica de gran destrucción parenquimatosas, en los que se debe indicar directamente trasplante pulmonar.

Este trabajo abre la puerta de la CRV a pacientes muy bien seleccionados con enfisema de distribución homogénea.

Déficit de alfa-1-antitripsina

No existen muchos datos referentes a la CRV en los pacientes con enfisema secunda-

rio a déficit de alfa-1-antitripsina. Teóricamente estos pacientes podrían ser candidatos a CRV en base a las mismas premisas fisiopatológicas que se aplican para el resto de pacientes con enfisema, con la peculiaridad de que, en más de la mitad de los casos, el enfisema es de predominio en lóbulos inferiores. La evidencia disponible apunta un beneficio objetivo en cuanto a disnea, test de caminar 6 minutos y parámetros respiratorios durante 6-12 meses en estos pacientes. A partir de ese momento, en la mayoría de las series se observa un rápido retroceso en esa mejoría hasta volver al punto de partida al cabo de unos dos años⁽²²⁻²⁶⁾.

La mayoría de los grupos, debido a la acuñante escasez de órganos para el trasplante, plantean la CRV en estos pacientes como un puente al trasplante, más que como una terapia definitiva. Es necesario ampliar nuestra experiencia con ese tipo de pacientes para averiguar si existe algún subgrupo en el que la CRV pueda ofrecer resultados más perdurables a largo plazo.

Nuevas técnicas

En los últimos años se están explorando métodos aún menos invasivos para el tratamiento del enfisema, técnicas endoscópicas que persiguen reducir el volumen pulmonar por diferentes caminos: la aplicación de sustancias esclerosantes a través de la vía aérea, la colocación de válvulas endobronquiales unidireccionales y la creación de vías alternativas a la salida de aire (fenestraciones bronquiales).

La aplicación de sustancias esclerosantes persigue remodelar el parénquima pulmonar mediante la destrucción del surfactante y del epitelio alveolar, induciendo el colapso de las unidades respiratorias no funcionantes. La experiencia clínica con esta técnica es muy escasa hasta la fecha, ha demostrado ser segura e incluso, en algunos casos, se han obtenido mejoras en los parámetros respiratorios; no obstante, estos resultados están, de momento, muy lejos de ser clínicamente relevantes⁽²⁷⁾.

La utilización de válvulas unidireccionales en la luz bronquial permite la salida de aire en espiración, impidiendo su entrada durante la inspiración, con lo que se pretende colapsar aquellas unidades alveolares hiperinsufladas que no están contribuyendo al intercambio de gases en pacientes con enfisema heterogéneo. La ventaja respecto al abordaje anterior es que también permite eliminar secreciones, reduciendo el riesgo de infecciones respiratorias.

Por último, el concepto de las fenestraciones bronquiales consiste en crear comunicaciones entre la vía aérea y el parénquima pulmonar para evitar la vía aérea pequeña, que se encuentra obstruida en espiración, favoreciendo así la salida de aire. Esta modalidad se indica en casos de enfisema homogéneo para reducir, en la medida de lo posible, la hiperinsuflación generalizada de estos pacientes. En esas fenestraciones se colocan unos *stent* liberadores de sustancias antiproliferativas para impedir que se obstruyan. La compañía que comercializa estos dispositivos es *Bronchus Technologies Incorporated* (Mountain View, California).

Válvulas endobronquiales unidireccionales

Existen dos casas comerciales compiten por lanzar su válvula endobronquial al mercado.

Spiration Incorporated (Redmond, Washington) ha desarrollado una válvula de poliuretano sobre armazón de nitinol, con forma de paraguas (Fig. 2), que se ancla en la mucosa bronquial impidiendo su desplazamiento y permite la salida de aire y secreciones evitando que entre aire a las zonas diana.

Se llevó a cabo un estudio clínico para evaluar la seguridad y eficacia de este tipo de válvulas en 30 pacientes con enfisema heterogéneo, con criterios similares a los de la CRV pero no candidatos a cirugía, y se observó que mejoraba la calidad de vida percibida por los pacientes sin modificar significativamente los parámetros de función respiratoria ni la capacidad de ejercicio⁽²⁸⁾.

El siguiente paso fue desarrollar un ensayo multicéntrico y prospectivo⁽²⁹⁾ en el que

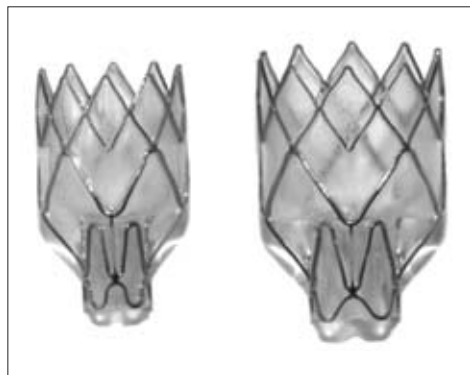


FIGURA 2. Válvulas endobronquiales Zephyr® (Emphasys).

se aplicó una media de 6 válvulas por paciente, en ambos lados en lóbulos superiores y, en algunos casos, añadiendo llingula y lóbulo medio. La técnica demostró ser segura; la complicación más frecuente fue la aparición de broncoespasmo.

Este estudio vino a confirmar los hallazgos del primero, y se observó que, si bien los volúmenes pulmonares totales no se modificaban, sí existía una diferencia estadísticamente significativa, comparando los lóbulos tratados con los no tratados, de manera que la disminución de volumen observada en un lóbulo donde se habían implantado las válvulas se traducía en un incremento de volumen en las zonas del mismo pulmón sin tratar.

Conceptualmente, esto se traduciría en que se deriva la entrada de aire hacia zonas del pulmón mejor profundidas, consiguiendo así una mejor relación ventilación/perfusión en las zonas más conservadas del pulmón. Para ello es preciso tratar bilateralmente, evitando que el aire se dirija hacia zonas enfisematosas del pulmón contralateral.

Por su parte, *Emphasys Medical* (Redwood City, CA) ha desarrollado una válvula de silicona sobre armazón de nitinol, expandible y que se puede colocar directamente con un liberador a través del canal de trabajo del broncoscopio flexible (Fig. 3).

Hasta la fecha se han tratado con estas válvulas más de 100 pacientes, y los datos dis-

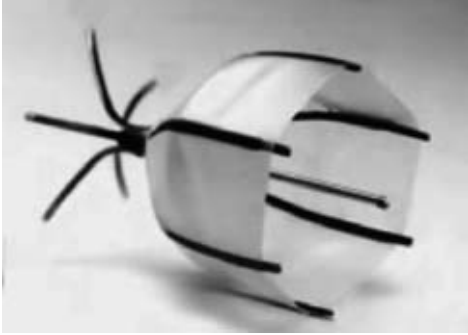


FIGURA 3. Válvula endobronquial de Spiration.

ponibles proceden de series personales, con criterios de selección heterogéneos. Apparentemente se trata de una técnica segura, con una mortalidad inferior al 1 %.

En general se obtienen mejoras en los parámetros respiratorios y capacidad de ejercicio (46 % mejoran su FEV₁ en más del 15 % y más de 50 metros en el test de caminar 6 minutos), y la mejoría es significativa en aquellos pacientes con mayor compromiso [FEV₁ menor del 30 % y volumen residual (VR) mayor del 225 %].

Esta técnica ha demostrado ser más segura y efectiva cuando se consigue el colapso completo de un lóbulo y el tratamiento se aplica sólo unilateralmente, pero los resultados no son muy duraderos y, al mes, los pacientes vuelven a encontrarse en el punto de partida⁽⁵⁰⁻⁵²⁾. Una limitación importante a la hora de obtener buenos resultados con las válvulas endobronquiales es la presencia de ventilación colateral en estos pacientes. Se trata de vías alternativas para el paso de aire entre los diferentes lóbulos, que en los pulmones enfisematosos es mucho más abundante^(53,54).

Fenestraciones bronquiales

Con esta técnica se aprovecha precisamente el aumento en la ventilación colateral que presentan los pacientes enfisematosos para crear comunicaciones no colapsables entre el parénquima y la vía aérea grande para evitar la de calibre pequeño, colapsada en espiración.

Estudios experimentales con pulmones humanos^(55,56) demostraron que, de esta manera, se conseguía mejorar significativamente los parámetros espirométricos (se incrementa el FEV₁ y se reduce el volumen residual y la resistencia en la vía aérea). Posteriormente se han llevado a cabo estudios experimentales y clínicos de seguridad y reproducibilidad con buenos resultados.

El problema fundamental en este caso es la oclusión de los *stent*, que se produce, como muy tarde, a las 12 semanas cuando se emplean *stents* liberadores de paclitaxel⁽⁵⁷⁻⁵⁹⁾.

Para estudiar su eficacia clínica en pacientes con enfisema homogéneo severo⁽⁴⁰⁾, se diseñó un estudio multicéntrico en el que se emplearon una media de 8 *stents* liberadores de paclitaxel en 35 pacientes, 33 de ellos con enfisema homogéneo. Se observó una mejoría estadísticamente significativa en todos los parámetros espirométricos, en la disnea y en el test de caminar 6 minutos al mes de la intervención. A los 6 meses esos cambios sólo se mantenían para el VR y el grado de disnea. Estos parámetros mejoraron más ostensiblemente y durante más tiempo en aquellos pacientes con más hiperinsuflación pulmonar.

A partir de estos resultados se planteó un estudio multicéntrico, prospectivo, controlado y doble ciego, que actualmente está en marcha y cuya fase de reclutamiento ha concluido (*Exhale Airway Stents for Emphysema, EASE*)⁽⁴¹⁾.

Todas estas técnicas ofrecen resultados alentadores, y es probable que puedan jugar un papel muy importante dentro del manejo multidisciplinar de estos pacientes, como puente o alternativa a la CRV y al trasplante en casos seleccionados, hasta ese momento debemos esperar y ver los resultados de diversos estudios que actualmente están en marcha.

TRASPLANTE PULMONAR

Generalidades

El enfisema pulmonar es la principal indicación, hoy en día, de trasplante pulmonar, representando el 43 % del total de indica-

TABLA 2. BODE.

	Puntos Índice BODE			
	0	1	2	3
FEV1 (% predicho)	≥ 65	50-64	36-49	≤ 35
Distancia caminada en 6 minutos (metros)	≥ 350	250-349	150-249	≤ 149
Disnea (escala MMRC)	0-1	2	3	4
Índice de Masa Corporal	> 21	≤ 21		

FEV₁: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo; MMRC: Medical Research Council.

ciones⁽⁴²⁾, de los cuales, un 36% presentan enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y un 7% son pacientes más jóvenes con déficit de alfa-1-antitripsina. En nuestro centro, los pacientes con EPOC suponen un 32% del total de receptores de trasplante pulmonar⁽⁴³⁾.

El trasplante pulmonar en pacientes enfisematosos comenzó en la década de los 1970 y, desde entonces, se han realizado más de 10.000 trasplantes en receptores de este tipo en todo el mundo según el Registro Internacional⁽⁴²⁾.

Criterios de derivación a un centro trasplantador

Referir a un paciente con EPOC a un programa de trasplante pulmonar debería considerarse cuando el enfermo sufre un deterioro progresivo a pesar de un tratamiento médico óptimo, incluyendo el cese del hábito tabáquico, tratamiento broncodilatador, oxigenoterapia domiciliar, rehabilitación, y cuando el tratamiento quirúrgico es, todavía, factible.

Desde luego, derivar al paciente lo antes posible facilita un mejor estudio y conocimiento de la patología y del momento fisiopatológico y clínico en que se encuentra. A su vez, permite controlar y detectar precozmente la aparición de factores que ensombrezcan el pronóstico del trasplante. Adicionalmente, permite educar e informar al paciente sobre los riesgos y beneficios del procedimiento con tiempo suficiente para tomar una decisión.

Criterios de inclusión en lista de espera

Clásicamente se ha asumido que un paciente menor de 60-65 años con un FEV₁ menor del 20% tras test de broncodilatación, que presente retención de CO₂ mayor de 55 mmHg, que desarrolle hipertensión pulmonar o que desarrolle un empeoramiento progresivo con deterioro importante en sus parámetros respiratorios y capacidad de ejercicio, con frecuentes agudizaciones graves, sería candidato a entrar en lista de espera para trasplante pulmonar⁽⁴⁴⁾. Sin embargo, esta decisión no es fácil, puesto que los resultados a largo plazo del trasplante pulmonar distan aún de ser completamente satisfactorios (supervivencia global a los 5 años del 50%), y hay pacientes con enfisema severo que pueden alcanzar supervivencias mayores. Para poder determinar con mayor seguridad el momento idóneo para un paciente, se ha descrito el índice BODE (Tabla 2), que combina el índice de masa corporal, el grado de obstrucción en la vía aérea, el grado de disnea y la capacidad de ejercicio, y se ha visto que aquellos pacientes con un índice mayor o igual a 7 tienen una supervivencia del 30% a los 4 años, por lo que este grupo de pacientes con enfisema se beneficiaría de recibir un trasplante pulmonar⁽⁴⁵⁾.

Tipo de trasplante

Aún hoy en día, existe debate sobre si el trasplante unipulmonar o bipulmonar debería ser el procedimiento de elección en pacientes con EPOC. Muchos factores influyen a la hora

TABLA 3. Factores de riesgo que aumentan la mortalidad en el primer año posttrasplante (ISHLT).

Características del receptor

Ventilación mecánica PRA \geq 10 %
 Tratamiento crónico con corticoides
 Receptor CMV (-) y donante CMV (+)
 Tiempo de hospitalización (incluido UCI)

Características del donante

Historia de diabetes mellitus

PAR: panel linfocitario; CMV: citomegalovirus.

de decidir el tipo de de trasplante a realizar, incluyendo las diferencias de supervivencia entre los dos tipos de trasplante, los resultados funcionales, la escasez de donantes y también las diferencias de criterio de cada centro.

En nuestro grupo, se tiende a realizar un trasplante unipulmonar del pulmón peor perfundido en pacientes con EPOC mayores de 55 años y/o en aquellos que presentan comorbilidad importante asociada, reservando el trasplante bipulmonar para pacientes jóvenes, en la enfermedad bullosa bilateral y/o en aquellos que presenten hipertensión pulmonar⁽⁴⁵⁾.

Complicaciones

En los informes anuales publicados por la Sociedad Internacional de Trasplantes de Corazón y Pulmón (ISHLT, en sus siglas en inglés), se identifican algunos factores de riesgo que aumentan la mortalidad en el primer año posttrasplante en los pacientes con EPOC (Tabla 3). Estos factores han resultado de analizar los trasplantes realizados entre 1995 y 2007. Los factores relacionados con el receptor son la ventilación mecánica previa al trasplante, el tiempo de hospitalización total del enfermo (incluyendo el postoperatorio en la Unidad de Cuidados Intensivos), tener un panel linfocitario con una positividad mayor o igual al 10 %, y el tratamiento crónico previo al tras-

plante con corticoides. En cuanto al donante, se ha visto que la historia de *diabetes mellitus* también se comporta como un factor de riesgo de este tipo. Otro de los factores que se ha visto que aumenta la mortalidad en el primer año es el estado serológico distinto del receptor y del donante en relación al citomegalovirus (CMV), siendo la serología negativa en el receptor y positiva en el donante⁽⁴²⁾.

Supervivencia tras el trasplante

Muchos grupos se preguntan cuál es el beneficio real en términos de supervivencia tras un trasplante pulmonar en este tipo de pacientes. Para ello, han elaborado estudios en los que comparan la supervivencia en lista de espera y la supervivencia tras el trasplante. Debido al curso lento de la enfermedad, es difícil demostrar una clara mejoría en la supervivencia de los pacientes seleccionados para trasplante⁽⁴⁶⁾. Claro ejemplo de esto es la disparidad de resultados entre los diferentes grupos⁽⁴⁷⁻⁵⁰⁾. Un motivo fundamental para explicar tal divergencia se debe a que alguno de estos trabajos se realizaron en Estados Unidos en la era previa al *lung allocation score* (nuevo sistema de distribución de donantes en Estados Unidos), en la que se incluía a los pacientes con EPOC muy tempranamente en lista de espera y, por lo tanto, todavía en buena situación clínica⁽⁴⁷⁾. Sin embargo, los estudios procedentes de países europeos, donde existe el concepto la posibilidad de priorizar a nivel nacional en determinados casos, a menudo se incluyen estos pacientes en lista más tarde^(48,50). Por esa razón, los estudios americanos muestran una mejor supervivencia de los pacientes en lista de espera sin trasplantarse⁽⁵¹⁾.

Otros de los factores a tener en cuenta cuando se valora si existe o no beneficio en la supervivencia de los pacientes con EPOC sometidos a un trasplante pulmonar son los parámetros de función respiratoria, sobre todo el FEV₁. El 80 % de los pacientes en lista con un FEV₁ por debajo del 16 % y sólo el 11 % de los que tienen un FEV₁ por encima del 25 % tienen un beneficio esperado en la supervivencia de 1 año.

TABLA 4. Supervivencia global del trasplante pulmonar por indicación (%) (ISHLT).

Año	Alpha-1	FQ	EPOC	FPI	HAPI	Sarcoidosis
1	100	100	100	100	100	100
3	82	82	79	79	85	80
5	70	69	61	62	73	72
7	58	60	47	48	62	60
10	41	48	28	30	45	44

Alpha-1.- déficit de alpha-1-antitripsina; FQ: fibrosis quística; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FPI: fibrosis pulmonar idiopática; HAPI: hipertensión arterial pulmonar idiopática.

En comparación con otras indicaciones, receptores con EPOC presentan las mejores cifras de supervivencia al año del trasplante pero la más pobre si consideramos la supervivencia a 10 años ^{42,46}. Según el Registro Internacional, la supervivencia de los pacientes EPOC, sin tener en cuenta el tipo de trasplante, es del 85, 79, 61, 45 y 27% a los 1, 3, 5, 7 y 10 años (Tabla 4), respectivamente.

Pese a que la supervivencia temprana post-trasplante en estos enfermos es similar si se realiza un trasplante unipulmonar o bilateral, la indicación de uno u otro sigue en debate. Thabut y cols. publicaron un estudio de cohortes en 2008 en el que revisaban 9.883 pacientes EPOC con trasplante uni o bipulmonar, encontrando como resultado una mediana de supervivencia mayor (6,4 años) en pacientes con trasplante bipulmonar frente al unipulmonar (4,6 años), en aquellos menores de 60 años⁴⁹. No se pudo confirmar este beneficio en la supervivencia en los mayores de 60 años, por lo que el impacto del trasplante bilateral en estos pacientes y los resultados quedan todavía en entredicho.

Según un trabajo de Cassivi y cols.⁵² en el que recogen su experiencia durante 33 años en trasplante en pacientes enfisematosos, éstos tienen un 77% menos de probabilidades de fallecer mientras se encuentran en lista de espera que el resto de receptores. En esta serie, la supervivencia a 5 años tras el trasplante es del 58,6%, 66,7% si se ha realizado un tras-

plante bilateral y 44,9% si el trasplante ha sido unilateral.

El Registro Internacional también publica la supervivencia a 5 años de estos pacientes según el tipo de trasplante realizado, siendo algo menor del 50% si el trasplante es unilateral, y cercana al 60% si es bilateral. Ajustando por la edad del receptor, la mejor supervivencia se obtiene en receptores menores de 50 años a los que se les realiza un trasplante bipulmonar (62% a los 5 años), y la peor supervivencia si se realiza un trasplante unipulmonar en pacientes mayores de 50 años (48% a los 5 años)⁴².

En nuestro grupo, la supervivencia global en pacientes con EPOC es del 55% a los 5 años (Fig. 4). Si ajustamos estos resultados por edad, la supervivencia a los 5 años es del 58% en menores de 49 años, del 45% en pacientes entre los 50 y los 59 años y, sorprendentemente, del 90% en los mayores de 60 años (Fig. 5). Según el tipo de trasplante, existe una clara diferencia en la supervivencia, siendo del 40% a los 5 años en trasplantes unilaterales y del 60% en los bilaterales (Fig. 6)⁴³.

Resultados funcionales

Han sido varios los estudios que han demostrado que el trasplante mejora la función pulmonar del paciente en términos de FEV₁. Al mismo tiempo, demuestran que esta mejora es mayor tras un trasplante bipulmonar⁵³⁻⁵⁵ hasta un 80% de mejoría en el trasplante bilateral frente a un 40-60% en el unilateral.

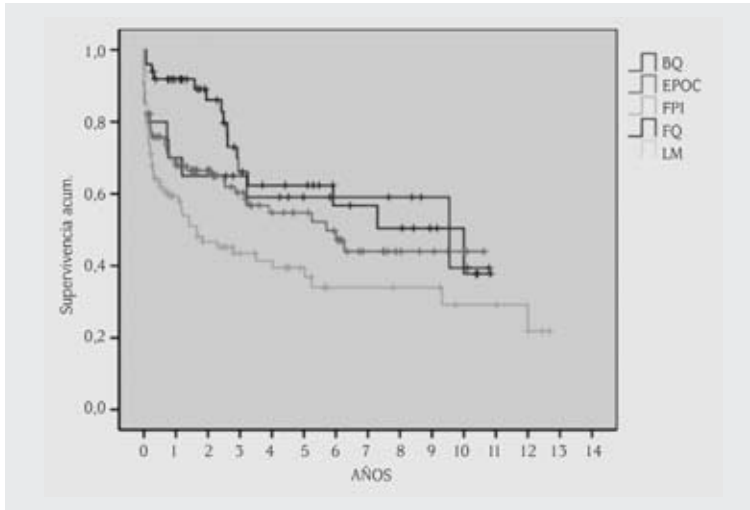


FIGURA 4. Supervivencia del trasplante pulmonar según la indicación (Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda; HUPHM).

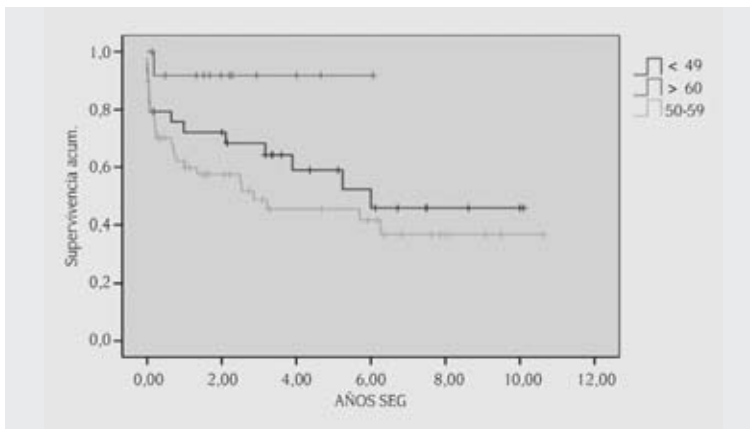


FIGURA 5. Supervivencia global del trasplante pulmonar en EPOC según la edad (HUPHM).

También se ha publicado una mejoría más importante en el test de caminar 6 minutos si el procedimiento fue un trasplante bipulmonar^(53,54). No obstante, los resultados no están ajustados a la edad, por lo que las diferencias encontradas pueden estar expresando más la diferencia de edad entre los dos grupos (bilateral, generalmente más jóvenes, frente a unilateral) que los beneficios de los dos procedimientos en sí.

En cuanto al rechazo crónico o bronquiolitis obliterante (BOS), tener una mayor reserva funcional tras un trasplante bipulmonar haría que la caída de flujos mantenida carac-

terística de la BOS (20% del FEV₁) sea mejor tolerada clínicamente, la aparición histológica de BOS no tiene por qué estar influida por el tipo de procedimiento. No obstante, existe un estudio que sugiere que el riesgo de presentar esta complicación es menor tras un trasplante bipulmonar⁽⁵⁶⁾.

Consideraciones especiales en los receptores EPOC

3.8.a. Déficit de alfa-1-antitripsina

Hasta la fecha, disponemos de datos sobre trasplante pulmonar y déficit de alfa-1-antitripsina procedentes de dos grandes series,

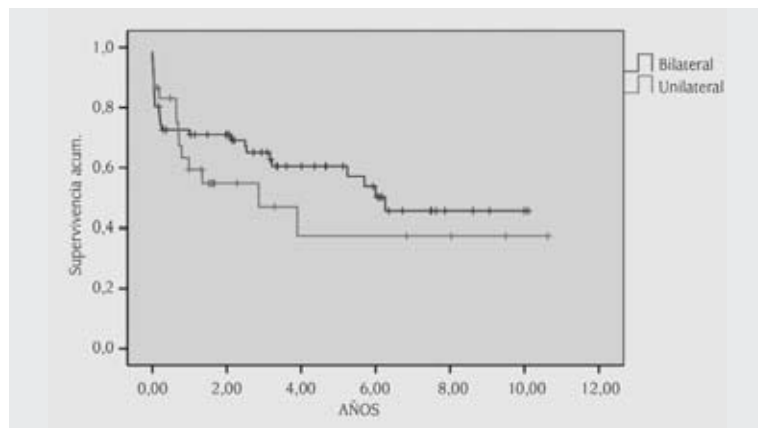


FIGURA 6. Supervivencia del trasplante pulmonar en la EPOC según el tipo de trasplante (HUPHM).

con resultados aparentemente contradictorios. Cassivi y cols. publican una serie de 86 pacientes trasplantados y la comparan con 220 casos de trasplante por EPOC durante el mismo periodo. La supervivencia a 5 años en ambos grupos de pacientes fue similar (60 y 57 %, respectivamente), si bien los pacientes con déficit de alfa-1-antitripsina eran ostensiblemente más jóvenes (49 años de media vs 55) y recibieron en mayor proporción un trasplante bipulmonar⁽⁵²⁾.

Por su parte, el grupo de Toronto, en un trabajo similar, encuentran una supervivencia marcadamente inferior en los pacientes trasplantados por déficit de alfa-1-antitripsina (23 % vs 43 % a los 10 años), principalmente debido a un incremento en la mortalidad por sepsis de estos pacientes⁽⁵⁷⁾.

Se postula que estos pacientes podrían estar expuestos a un mayor riesgo de complicaciones sépticas debido a una respuesta inadecuada ante las infecciones y la lesión post reperfusión por su déficit en actividad anti-proteasa, y se discute la necesidad de mantener un tratamiento sustitutivo con alfa-1-antitripsina incluso después del trasplante⁽⁵⁸⁾.

Cáncer de pulmón

Los receptores EPOC tienen un riesgo incrementado de desarrollar carcinoma broncogénico en el pulmón nativo (cuando hablamos de trasplante unipulmonar) debido a su histo-

ria de consumo excesivo de tabaco. Pese a que el tratamiento inmunosupresor al que se someten estos pacientes es un riesgo adicional, la prevalencia de cáncer de pulmón en estos pacientes es comparable a la de la población general con los mismos factores de riesgo.

Una vez presente, el tumor presenta un comportamiento muy agresivo, con una rápida progresión en poco tiempo, alcanzando supervivencias al año de tan sólo 25-33 %. Se piensa que la situación de inmunosupresión en la que se encuentran los pacientes trasplantados puede afectar a las defensas específicas frente al crecimiento tumoral y modificar, de alguna manera, el crecimiento de estas lesiones⁽⁵⁹⁾.

CONCLUSIONES

En la actualidad se dispone de un amplio arsenal terapéutico para los pacientes con EPOC en todas sus presentaciones clínicas, desde la CRV hasta el trasplante pulmonar, pasando por las nuevas técnicas endobronquiales.

En los últimos años se han ampliado las indicaciones de CRV, con resultados aceptables, como puente o alternativa al trasplante cuando éste no es posible. Pese a haber demostrado prolongar la supervivencia, la capacidad de ejercicio y la calidad de vida de pacientes bien seleccionados, la CRV sigue sin alcanzar el grado de indicación que sería esperable.

Aún está por definir el papel de las nuevas técnicas reductoras de volumen pulmonar endoscópicas, pero el hecho de que sean procedimientos reversibles las dota de un sinfín de posibilidades dentro de los diferentes algoritmos terapéuticos disponibles.

El enfisema sigue constituyendo la indicación más frecuente de trasplante en la actualidad, y pese al debate sobre si prolonga o no la supervivencia de estos pacientes, de lo que no hay duda es que mejora ostensiblemente su calidad de vida, y constituye la única alternativa terapéutica en aquellos casos en los que fallan todas las demás opciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brantigan OC, Mueller E. Surgical treatment of pulmonary emphysema. *Am Surg.* 1957; 23: 789-804.
2. Wakabayashi A, Brenner M, Kayaleh RA, et al. Thoracoscopic carbon dioxide laser treatment of bullous emphysema. *Lancet.* 1991; 337: 881-3.
3. Wakabayashi A. Thoracoscopic laser pneumoplasty in the treatment of diffuse bullous emphysema. *Ann Thorac Surg.* 1995; 60: 936-42.
4. Hazelrigg S, Boley T, Henkle J, et al. Thoracoscopic laser bullectomy: a prospective study with three-month results. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996; 112: 319-26.
5. Cooper JD, Trulock EP, Triantafillou AN, et al. Bilateral pneumectomy (volumen reduction) for chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996; 109: 106-16.
6. Bingisser R, Zollinger A, Hauser M, et al. Bilateral volumen reduction surgery for diffuse pulmonary emphysema by video-assisted thoracoscopy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996; 112: 875-82.
7. McKenna RJ Jr, Brenner M, Fischel RJ, et al. Should lung volumen reduction surgery be unilateral or bilateral? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996; 112: 1331-9.
8. Daniel TM, Chan BK, Bhaskar V, et al. Lung volumen reduction surgery. Case selection, operative technique, and clinical results. *Ann Surg.* 1996; 223: 526-33.
9. Argenciano M, Moazami N, Thomashow B, et al. Extended indications for volumen reduction pneumoplasty in advanced emphysema. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 1996; 62: 1588-97.
10. National Emphysema Treatment Trial Research Group. Rationale and design of the National Emphysema Treatment trial (NETT): a prospective randomized trial of lung volumen reduction surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999; 118: 518-28.
11. National Emphysema Treatment Trial Research Group. A randomized trial comparing lung-volume reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med.* 2003; 348: 2059-73.
12. Naunheim KS, Wood DE, Mohsenifar Z, et al. Long term follow-up of patients receiving lung-volume-reduction surgery versus medical therapy for severe emphysema by the National Emphysema Treatment Trial research group. *Ann Thorac Surg.* 2006; 82: 431-43.
13. Kotloff RM, Tino G, Bavaria JE, Palevsky HI, Hansen-Flaschen J, Wahl PM, Kaiser LR. Bilateral lung volume reduction surgery for advanced emphysema. *Chest.* 1996; 110: 1399-406.
14. Wisser W, Tschernko E, Senbaklavaci O, Kontrus M, Wanke T, Wolner E, Klepetko W. Functional improvement after volume reduction: sternotomy versus videoendoscopic approach. *Ann Thorac Surg.* 1997; 63: 822-7.
15. Malcolm M, De Camp Jr, McKenna RJ Jr, et al. Lung volume reduction surgery. Technique, operative mortality and morbidity. *Proc Am Thorac Soc.* 2008; 5: 442-6.
16. National Emphysema Treatment Trial Research Group. Safety and efficacy of median sternotomy versus video-assisted thoracic surgery for lung volume reduction surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004; 127: 1350-60.
17. Naunheim KS, Keller CA, Krucylak PE, Singh A, Ruppel G, Osterloh JF. Unilateral video-assisted thoracic surgical lung reduction. *Ann Thorac Surg.* 1996; 61: 1092-8.
18. Naunheim KS, Wood DE, Krasna MJ, et al. Predictors of operative mortality and cardiopulmonary morbidity in the National Emphysema Treatment Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006; 131: 43-53.
19. National Emphysema Treatment Trial Research Group. Cost effectiveness of lung volumen reduction surgery for patients with severe emphysema. *N Engl J Med.* 2003; 348: 2092-102.

20. Ramsey SD, Shroyer AL, Sullivan SD, et al. Updated evaluation of the cost effectiveness of lung volumen reduction surgery. *Chest*. 2007; 131: 823-32.
21. Weder W, Tutic M, Lardinois D, et al. Persisten benefit from lung volume reduction surgery in patients with homogeneous emphysema. *Ann Thorac Surg*. 2009; 87: 229-37.
22. Stoller JK, Gildea TR, Ries AI, et al. Lung volumen reduction surgery in patients with emphysema and $\alpha 1$ antitripsin deficiency. *Ann Thorac Surg*. 2007; 83: 241-51.
23. Cassina PC, Teschler H, Konietzko N, et al. Two-year results after lung volumen reduction surgery in $\alpha 1$ antitripsin deficiency versus smokers emphysema. *Eur Respir J*. 1998; 12: 1028-32.
24. Gelb AF, McKenna JR, Brenner M, et al. Lung reduction after bilateral lower lobe lung volumen reduction surgery for $\alpha 1$ -antitripsin emphysema. *Eur Respir J*. 1999; 14: 928-33.
25. Tutic M, Bloch KE, Lardinois D, et al. Long term results after lung volumen reduction surgery in $\alpha 1$ antitripsin deficiency. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004; 128: 408-13.
26. Dauriat G, Mal H, Jebrak G, et al. Functional results of unilateral lung volume reductin surgery in $\alpha 1$ antitripsin deficient patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2006; 1: 201-6.
27. Reilly J, Washko G, Pinto-Plata V, Vélez E, Kenney L, Berger R, Celli B. Biological lung volume reduction: a new bronchoscopic therapy for advanced emphysema. *Chest*. 2007; 131: 1108-13.
28. Wood DE, McKenna RJ Jr, Yusen RD, et al. A multicenter trial of an intrabronchial valve for treatment of severe emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007; 133 (1): 65-73, 3.
29. Springmeyer SC, Bolliger CT, Waddell TK, et al. Treatment of heterogeneous emphysema using the Spiration IBV valves. *Thorac Surg Clin*. 2009; 19: 247-53.
30. Yim AP, Hwong TM, Lee TW, et al. Early results of endoscopic lung volume reduction for emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004; 127: 1564-73.
31. Venuta F, De Giacomo T, Rendina EA, et al. Bronchoscopic lung volume reduction with one way valves in patients with emphysema. *Ann Thorac Surg*. 2005; 79: 411-7.
32. Yim IYP, Toma T, Geddes DM, et al. Bronchoscopic lung volume reduction for end stage emphysema; report on the first 98 patients. *Chest*. 2006; 129: 518-26.260.
33. Mitzner W. Collateral ventilation. In: Crystal RG, editor. *The lung: scientific foundations*. New York: Raven press; 1991. p. 1053-63.
34. Morrell NW, Wignall BK, Biggs T, et al. Collateral ventilation and gas exchange in emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994; 150: 635-41.
35. Lausberg HF, Chino K, Patterson GA, et al. Bronchial fenestration improves expiratory flow in emphysematous human lungs. *Ann Thorac Surg*. 2003; 75: 393-8.
36. Rendina E, De Giacomo T, Venuta F, et al. Feasibility and safety of the airway bypass procedure for patients with emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003; 125: 1294-9.
37. Choong CK, Haddad FJ, Gee EY, Cooper JD. Feasibility and safety of airway bypass stent placement and influence of topical mitomycin C on stent patency. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 632-8.
38. Choong CK, Phan L, Massetti P et al. Prolongation of patency of airway bypass stents with use of drug-eluting stents. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006; 131 (1): 60-4.
39. Macklem PT, Cardosa P, Snell G, Hopkins P, Sybrecht GW, Pierce J, Cooper JD. Airway bypass: a new treatment for emphysema [abstract]. *Proc Am Thorac Soc*. 2006; 167: A726.
40. Wan IY, Toma TP, Geddes DM, Snell G, Williams T, Venuta F, Yim AP. Bronchoscopic lung volume reduction for end-stage emphysema: report on the first 98 patients. *Chest*. 2006; 129: 518-26.
41. Exhale Airway Stents for Emphysema (EASE Trial). Available at: <http://easetrial.com/>. Accessed January 1, 2009.
42. Christie JD, Edwards LB, Aurora P, Dobbels F, Kirk R, Rahmel AO, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Trasplantation Report-2008. *J Heart Lung Transplant*. 2008; 27: 957-69.
43. Laporta R, Ussetti P, Mora G, et al. Características clínicas y funcionales antes del trasplante pulmonar. Experiencia en la Clínica Puerta de Hierro. *Arch Bronconeumol*. 2008; 44: 424-7.
44. Celli BR, Cote CG, Marín JM, Casanova C. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea and exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004; 350: 1005-12.

45. Maurer JR, Frost AE, Estenne M, et al. International guidelines for the selection of lung transplant acandidates. The International Society for Heart and Lung Transplantation, The American Thoracic Society, The American Society of Transplantation Physicians and The European Respiratory Society. *J Heart Lung Transplant.* 1998; 17: 703-9.
46. Lawrence EC. Lung transplantation for COPD: one lung, two lungs, or none? *Lancet.* 2008; 371: 702-3.
47. Honsepad JD, Bennet LE, Keck BM, Edwards EB, Novick RJ. Effect of diagnosis on survival benefit of lung transplantation for end-stage lung disease. *Lancet.* 1998; 351: 24-27.
48. Charman SC, Sharples LD, McNeil KD, Wallwork J. Assessment of survival benefit after lung transplantation by patient diagnosis. *J Heart Lung Transplant.* 2002; 21: 226-32.
49. Thabut G, Ravaud P, Christie JD, Castier Y, Fournier M, Mal H, et al. Determinants of the survival benefit of lung transplantation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Resp Crit Care Med.* 2008; 177: 1156-63.
50. De Meester J, Smits JMA, Persijn GG, Haverich A. 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.
51. Diamond J, Kotloff RM. Lung transplantation for chronic obstructive pulmonary disease: special considerations. *Semin Respir Crit Care Med.* 2010; 31: 115-22.
52. Cassivi SD, Meyers BF, Battafarano RJ, Guthrie TJ, Trulock EP, Lynch JP, Cooper JD, Patterson GA. Thirteen-year experience in lung transplantation for emphysema. *Ann Thorac Surg.* 2002; 74: 1663-70.
53. Pochettino A, Kotloff RM, Rosengar BR, et al. Bilateral versus single lung transplantation for chronic obstructive pulmonary disease: intermediate-term results. *Ann Thorac Surg.* 2000; 70: 1813-8.
54. Sundaresan RS, Shiraishi Y, Trulock EP, et al. Single or bilateral lung transplantation for emphysema? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996; 112: 1485-94.
55. Gaisert HA, Trulock EP, Cooper JD, Sundaresan RS, Patterson GA. Comparison of early functional results after volume reduction or lung transplantation for chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996; 111: 296-306.
56. Hadjiliadis D, Davis RD, Palmer SM. Is transplant operation important in determining posttransplant risk of bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplant recipients? *Chest.* 2002; 122: 1168-75.
57. de Perrot M, Chaparro C, McRae K, et al. Twenty-year experience of lung transplantation at a single center: impact of recipient diagnosis on long term survival. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004; 127: 1493-501.
58. Meyer KC, Nunley DR, Dauber JH, et al. Neutrophils, unopposed neutrophil elastase and alpha 1-antiprotease defenses following human lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164: 97-102.
59. Gómez D, Campo-Cañaveral JL, Crowley S, Laporta R, Varela A. Cancer de pulmòn y trasplante. *Revista de Patología Respiratoria.* 2009; 12(4): 165-16.