

COMPLICACIONES NO INFECCIOSAS DEL INJERTO

Rosalía Laporta Hernández, Miriam Aguilar Pérez, Christian García Fadul

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

RECHAZO AGUDO DEL INJERTO: CELULAR Y HUMORAL

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

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

Rechazo celular agudo

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

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

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

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

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

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

TABLA 1. Clasificación anátomo-patológica del rechazo pulmonar

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- a. *Reconocimiento alogénico*: respuesta inmune relacionada con el reconocimiento por parte del receptor de los diferentes antígenos donantes.
- b. *Inmunosupresión*: necesaria para el mantenimiento del injerto. La terapia estándar incluye inhibidor de la calcineurina, antimetabolito y corticoides. Los datos del registro apoyan la idea del descenso de episodios del rechazo agudo con tacrolimus y micofenolato comparados con ciclosporina y azatioprina. Un episodio precoz de rechazo agudo de alto grado parece predecir episodios adicionales durante el primer año del trasplante, lo que sugiere la necesidad de una inmunosupresión más agresiva en estos casos.
- c. *Factores relacionados con el receptor*: los polimorfismos genéticos han sido considerados como un potencial factor de riesgo independiente para el rechazo. Un aumento en la producción de IL-10 se ha relacionado con un riesgo bajo, de la misma forma que a una variante del receptor 4 *toll-like* (TLR4) al bloquear la respuesta inmune innata⁽¹²⁾. Los estudios genéticos apoyan la hipótesis de que la interacción constante entre el ambiente y la inmunidad innata modula la aloinmunidad adaptativa después del trasplante⁽¹³⁾. Así, se ha observado cómo el reflujo gastroesofágico y las infecciones respiratorias pueden incrementar el riesgo de rechazo.

- d. *Infecciones*: las infecciones han sido valoradas como potenciadores de la inmunidad adaptativa en trasplante de órgano sólido. Las infecciones virales modulan el sistema inmune y realzan la alorreactividad, entre ellas, las infecciones del tracto respiratorio adquiridas en la comunidad por rinovirus, parainfluenza, virus influenza y virus respiratorio sincitial⁽¹⁴⁾. Granville y cols.⁽¹⁵⁾ observaron una asociación entre infección por *Chlamydia pneumoniae* con rechazo agudo y BOS.

El tratamiento del rechazo agudo consiste en un incremento de la inmunosupresión. Existe un claro consenso que el grado A2 o mayor precisa tratamiento, y actualmente, en base a las recientes evidencias de que el grado A1 y la bronquiolitis linfocítica son factores de riesgo de la disfunción crónica del injerto, parece prudente tratarlas. La terapia estándar consiste en metilprednisolona a altas dosis (500 mg), al menos 3 veces. Se han descrito alternativas en el rechazo persistente como son: repetir el ciclo de esteroides, la globulina policlonal timocítica (ATG), alentuzumab⁽¹⁶⁾, ciclosporina inhalada⁽¹⁷⁾, fotoforesis extracorpórea⁽¹⁸⁾ e irradiación linfoidea total⁽¹⁹⁾.

Rechazo humoral

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

RESUMEN

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

DISFUNCIÓN CRÓNICA DEL INJERTO

Introducción

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

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

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

Patogenia

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

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

TABLA 2. Clasificación del síndrome de bronquiolitis obliterante

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

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

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

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

Fenotipos

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

Se establece el diagnóstico de BOS cuando las cifras del FEV₁ descienden > 20 % en dos medidas consecutivas entre 3-6 semanas respecto al basal. Se considera el FEV₁ basal la media de los dos valores mejores del FEV₁ con más de 3 semanas entre las mediciones, tras

excluir otras causas como infección, rechazo agudo o alteraciones de la anastomosis bronquial. Y, además, la caída del FEV₁ debe acompañarse del descenso del índice FEV₁/FVC, ya que, en pacientes en que baje el FEV₁ en el contexto de un defecto ventilatorio restrictivo, no se considera como BOS. Según lo acordado por ISHLT en 1993, la gravedad de la BOS se pondera en función de la disminución del FEV₁ respecto al basal. El grado I de BOS con cifras de FEV₁ entre 66-80 % del basal; grado 2: con un FEV₁ entre el 51-65 % del basal; grado 3: FEV₁ entre 0 y 50 % del basal. Existen nuevos criterios que han sido creados para la detección precoz de la disfunción del injerto, incluye estadio BOS potencial: definida por descenso del 10-19 % en el FEV₁ o un 25 % o más en los flujos espiratorios medios (FEF 25-75 %) del basal⁽⁵³⁾ (Tabla 2).

La evolución clínico-funcional de la BOS es muy variable y se han descrito tres patrones diferentes de evolución en función de la pendiente de caída del FEV₁: 1) evolución rápida, con un descenso progresivo e irreversible del FEV₁; 2) deterioro rápido inicial con posterior estabilización; y 3) deterioro lento y progresivo (Fig. 1).

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

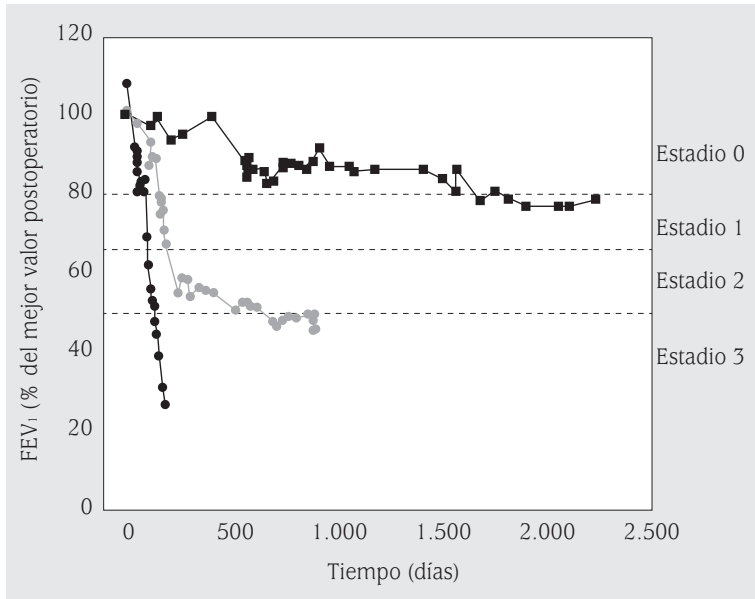


FIGURA 1. Cambios del FEV₁ en función del tiempo en tres pacientes con disfunción crónica del injerto (Knoop C, Estenne M. Clin Chest Med. 2001; 32: 311-26).

La disfunción crónica del injerto (CLAD) probablemente sea mejor concepto que BOS para definir el declinar crónico del FEV₁. En los últimos años se ha visto que CLAD muestra una condición heterogénea, definiendo diferentes fenotipos entre los que se encuentran, además de la clásica BOS, otros patrones que incluyen reversibilidad parcial a la obstrucción de la vía aérea, deterioro ventilatorio restrictivo y alteraciones en el parénquima pulmonar^(35,36) como:

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

TABLA 3. Propuesta para identificación de los diferentes fenotipos

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

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

Seguimiento y tratamiento

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

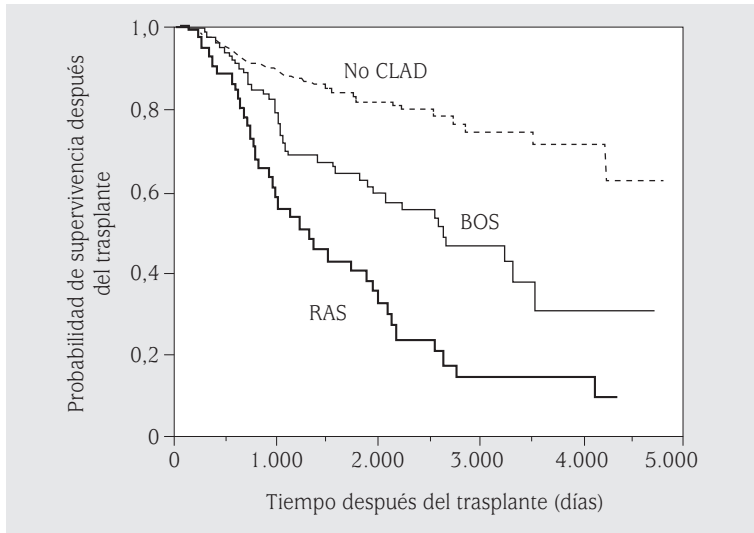


FIGURA 2. Supervivencia después del trasplante en función de los diferentes fenotipos (Sato et al. J Heart Lung Transplant. 2011; 30: 735-42).

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

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

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

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

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

CONCLUSIONES

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

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

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

RECIDIVA DE LA ENFERMEDAD DE BASE

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

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

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

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

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

BIBLIOGRAFÍA

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

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

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