

MONITORIZACIÓN DEL PACIENTE CON TRASPLANTE PULMONAR. COMPLICACIONES SISTÉMICAS

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

MONITORIZACIÓN DEL PACIENTE CON TRASPLANTE PULMONAR

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

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

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

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

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

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

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

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

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

TABLA 2. Complicaciones no neumológicas*

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

*Tomada en parte de ref. 2.

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

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

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

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

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

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

COMPLICACIONES MÉDICAS

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

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

Hipertensión arterial (HTA)

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

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

Disfunción renal

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

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

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

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

TABLA 3. Criterios RIFLE*. ADQI Guía 2004

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

*Tomada de ref. 6.

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

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

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

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

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

Complicaciones digestivas

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

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

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

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

Complicaciones cardíacas

Fibrilación auricular (FA)

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

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

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

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

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

Enfermedad coronaria

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

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

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

Osteoporosis

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

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

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

Prevalencia en candidatos a trasplante pulmonar

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

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

Factores de riesgo

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

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

Tratamiento

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

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

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

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

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

Neoplasias en el postrasplante pulmonar

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

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

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

Características del trasplante pulmonar

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

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

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

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

Tipos de neoplasias

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

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

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

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

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

Las guías actuales de trasplante excluyen a los pacientes que han presentado neoplasias en los dos años previos y recomiendan al menos un periodo de cinco años libre de enfermedad.

Complicaciones neuro-psiquiátricas

Se calcula una incidencia del 26%, aunque algunos autores encuentran incidencias del 92%, analizando un seguimiento de 10 años⁽²⁹⁾.

Se debe a toxicidad por inhibidores de la calcineurina y su mecanismo es desconocido, aunque no está relacionado con niveles tóxicos.

Se manifiesta como cefaleas, temblor, convulsiones, cuadros confusionales, alucinaciones, pudiendo llegar en algunos casos más graves a cuadros de delirios, esquizofrenia e, incluso, al coma. En general, mejora cuando se sustituye un anticalcineurínico responsable, por el otro (tacrolimus por ciclosporina o viceversa). En algunos pacientes, aunque de forma excepcional, ha sido necesaria la suspensión del medicamento y su sustitución por un inmu-

sosupresor de otra familia farmacológica, con desaparición completa de la sintomatología.

Un análisis retrospectivo sobre 120 trasplantes pulmonares entre 1998 y 2008⁽²⁹⁾, describe una incidencia de complicaciones neurológicas del 92%, considerando al 53% de carácter grave. Destacan por su frecuencia las encefalopatías en 29 pacientes con 31 episodios, la mayoría de carácter grave, 28 episodios. En general, son de aparición precoz, durante el primer año del trasplante, pero se han visto episodios a los 8 años. Son de naturaleza multifactorial y parecen relacionados con hipoxemia, arritmias cardíacas, sepsis, rechazo, o alteraciones metabólicas. En segundo lugar, por su frecuencia, están las vasculares, seguidas de convulsiones generalizadas, infecciones y neuromusculares.

Diabetes

La diabetes mellitus post-trasplante (DMPT) es una complicación frecuente en los receptores de órganos, que puede comprometer la supervivencia de estos pacientes al asociarse con un mayor riesgo de complicaciones infecciosas y actuar como un factor de riesgo cardiovascular⁽³⁰⁾. El 17,5% de los receptores de trasplante pulmonar desarrollan diabetes mellitus (DM) el primer año, que suele asociarse en estos pacientes con otros factores de riesgo cardiovascular, también frecuentes y derivados del tratamiento inmunosupresor, como la obesidad, la HTA y la dislipemia.

Aunque muchos casos de DMPT se desarrollan durante el primer año, el riesgo aumenta progresivamente a lo largo de todo el periodo post-trasplante y los pacientes pueden presentar la enfermedad años después de la intervención. Existen varios estudios que hacen referencia al desarrollo de DMPT.

La prevalencia de diabetes tras el trasplante pulmonar se incrementa en los pacientes con fibrosis quística (FQ)⁽³¹⁾ y un diagnóstico de diabetes de forma previa al trasplante va a suponer un efecto negativo sobre la supervivencia⁽³²⁾.

Otros estudios demuestran que la DMPT es común entre los receptores que siguen tratamiento inmunosupresor con tacrolimus y el

riesgo de desarrollar diabetes es mayor en los pacientes de más edad, obesos y en los que presentan más rechazos agudos⁽³³⁾. Plantier y cols. demostraron que la DM y la fibrilación auricular antes del trasplante pulmonar estaban asociadas con mayor mortalidad post-trasplante y a un mayor riesgo de arterioesclerosis y muerte de causa cardiovascular⁽³⁴⁾.

Una revisión de los pacientes trasplantados en Estados Unidos mostró que un tercio de los pacientes trasplantados pulmonares desarrollarán una DMPT y que padecer fibrosis quística será uno de los mayores factores de riesgo (HR 3,3)⁽³⁵⁾.

La DMTP es una entidad multifactorial y probablemente relacionada con la toxicidad de las células beta del páncreas y a un aumento de la resistencia a la insulina asociada a los fármacos inmunosupresores. Los distintos factores implicados en el desarrollo de DMPT son la utilización de corticoides, el tratamiento inmunosupresor con ciclosporina y tacrolimus, la intolerancia a la glucosa pre-trasplante, la obesidad, la edad mayor de 40 años y la historia familiar de diabetes.

El tratamiento de los pacientes con DMPT es escalonado y se inicia con las recomendaciones dietéticas básicas de perder peso, mantener una dieta saludable y ejercicio físico, para reducir la resistencia periférica a la insulina. Si con ello no se logra un control adecuado de la glucemia, deberemos considerar la monoterapia con anti-diabéticos orales. El agente a elegir dependerá de las características del paciente y del perfil de seguridad del fármaco. Si la monoterapia es insuficiente, puede elegirse una combinación oral con dos fármacos.

Si, a pesar del tratamiento con anti-diabéticos orales, no se consigue un control adecuado de las cifras de glucemia, debemos valorar la asociación de insulina. El control estricto de la glucemia después del trasplante se traducirá, al igual que en la población general, en una reducción de la morbimortalidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Coll E, Santos F, Ussetti P, Canela M, Borro JM, De la Torre M et al. Registro Español de tras-

plante pulmonar. Primer informe de resultados 2006-10. Arch Bronconeumol. 2012.

2. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Dobbels F et al. The Registry of the International Society for heart and lung transplantation: 29th Adult Lung and Heart-Lung Transplant report - 2012-11-04. J Heart Lung Transplant. 2012; 31 (10): 1073-86.
3. Lyu DM, Zamora MR. Medical complications of lung transplantation. Proc Am Thorac Soc. 2009; 6: 101-7.
4. Ishani A, Erturk S, Hertz MI, Matas AJ, Savik K, Rosenberg ME. Predictors of renal function following lung or heart-lung transplantation. Kidney Int. 2012; 61: 782-95.
5. González A, Llorca J, Suberviola B, Fernández-Miret B, Zurbano F, Miñambres E. Acute renal failure in lung transplantation: incidence, correlation with subsequent kidney disease; and prognostic value. Arch Bronconeumol. 2008; 44 (7): 353-9.
6. Arnaoutakis GJ, George TJ, Robinson CW, Gibbs KW, Orens JB, Merlo CA et al. Severe Acute Kidney Injury According to the RIFLE Criteria Affects Mortality in Lung Transplantation. J Heart Lung Transplant. 2011; 30 (10): 1161-8.
7. Rocha PN, Rocha AT, Palmer SM, Davis RD, Smith SR. Acute renal failure after lung transplantation: incidence, predictors and impact on perioperative morbidity and mortality. Am J Transplant. 2005; 5: 1469-76.
8. Hellemons ME, Bakker SJL, Postmus D, Verschuur EAM, Erasmus ME, Navis G et al. Incidence of impaired renal function after lung transplantation. J Heart Lung Transplant. 2012; 31: 238-43.
9. Bloom RD, Doyle AM. Kidney disease after heart and lung transplantation. Am J Transplant. 2006; 6: 671-9.
10. Kubal C, Cockwell P, Gunson B, Jesky M, Hanvesakul R, Dronavalli V et al. Chronic kidney disease after nonrenal solid organ transplantation: a histological assessment and utility of chronic allograft damage index scoring. Transplantation. 2012; 93: 406-11.
11. Schwarz A, Haller H, Schmitt R, Schiffer M, Koenecke C, Strassburg C et al. Biopsy-diagnosed renal disease in patients after transplantation of other organs and tissues. Am J Transplant. 2010; 10: 2017-25.
12. Bravo C, Gispert P, Borro JM, De la Torre M, Cifrian JM, Fernández S. Prevalence and management of gastrointestinal complications in lung transplant patients: MITOS Study Group. Transplant Proc. 2007; 39: 2409-12.

13. Paul S, Escareno CE, Clancy K, Jaklitsch MT, Bueno R, Lautz DB. Gastrointestinal complications after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2009; 28 (5): 475-9.
14. Gilljam M, Chaparro C, Tullis E, Chan C, Kesha-
vjee S, Hutcheon M. GI complications after lung
transplantation in patients with cystic fibrosis.
Chest. 2003; 123 (1): 37-41.
15. Young LR, Hadjiliadis D, Davis RD, Palmer
SM. Lung transplantation exacerbates gastroe-
sophageal reflux disease. *Chest.* 2003; 124 (5):
1689-93.
16. Palmer SM, Miralles AP, Howell DN, Brazer SR,
Tapsen VF, Davis RD. Gastroesophageal reflux
as a reversible cause of allograft dysfunction
after lung transplantation. *Chest.* 2000; 118 (4):
1214-7.
17. Malik A, Hsu JC, Hoopes C, Itinarelli G, Marcus
GM. Elevated pulmonary artery systolic pressu-
res are associated with a lower risk of atrial fi-
brillation following lung transplantation. *J Elec-
trocardiol.* 2012. pii: S0022-0736(12)00293-2.
18. Henri C, Giraldeau G, Dorais M, Cloutier AS,
Girard F, Noiseux N et al. Atrial fibrillation after
pulmonary transplantation: incidence, impact
on mortality, treatment effectiveness, and risk
factors. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012; 5
(1): 61-7.
19. Dunning J, Treasure T, Versteegh M, Nashef
SA; EACTS Audit and Guidelines Committee.
Guidelines on the prevention and management
of de novo atrial fibrillation after cardiac and
thoracic surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;
30 (6): 852-72.
20. Silverborn M, Jeppsson A, Mårtensson G, Nils-
son F. New-onset cardiovascular risk factors in
lung transplant recipients. *J Heart Lung Trans-
plant.* 2005; 24 (10): 1536-43.
21. Li Y, Gottlieb J, Ma D, Kuehn C, Strueber M,
Welte T et al. Graft-protective effects of the
HMG-CoA reductase inhibitor pravastatin after
lung transplantation—a propensity score analy-
sis with 23 years of follow-up. *Transplantation.*
2011; 92 (4): 486-92.
22. NIH Consensus Development Panel on osteo-
porosis prevention, diagnosis, and therapy. Os-
teoporosis prevention, diagnosis, and therapy.
JAMA. 2001; 285: 785-95.
23. De la Higuera López-Frías M, González Rome-
ro S, Ruiz de Adana MS, Soriguer Escofet F.
Osteoporosis y trasplante de órgano sólido.
Endocrinol Nutr. 2007; 54 (10): 547-52.
24. Vaquero JM, Arena M, Redel J, Santos F. Pérdida mineral ósea en candidatos a trasplante pulmonar. Actualizaciones en Trasplante. Junta de Andalucía, 2010. p. 608-11.
25. Hodgson SF, Watts NB, Bilezikian JP et al. American Association of Clinical Endocrinologist medical guidelines for clinical practice for prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: 2001 edition, with selected updates for 2003. *Endocr Pract.* 2003; 9: 544-64.
26. Blanco M, Montero C. Neoplasias en el trasplante de pulmón. *Arch Bronconeumol.* 2009; 45 (8): 363-5.
27. Crespo-Leiro MG, Alonso-Pulpón L, Vázquez de Prada JA, Almenar L, Arizón JM, Brossa V et al. Malignancy alter heart transplantation: incidence, prognosis and risk factors. *Am J Transplant.* 2008; 8: 1031-9.
28. Román A, Berastegui C. Epidemiología y factores de riesgo de cáncer en Trasplante Pulmonar. Libro de Ponencias ATOS, 2011.
29. Mateen FJ, Dierkhising RA, Rabinstein AA, van der Beek D, Wijdicks EFM. Neurological complications following adult lung transplantation. *Am J Transplant.* 2010; 10: 909-14.
30. Jindal RM, Hjelmestaeth J. Impact and management of posttransplant diabetes mellitus. *Transplantation.* 2000; 70: S58-63.
31. Hadjiliadis D, Madill J, Chaparro C, Tsang A, Waddell TK, Singer LG et al. Incidence and prevalence of diabetes mellitus in patients with cystic fibrosis undergoing lung transplantation before and after lung transplantation. *Clin Transplant.* 2005; 19 (6): 773-8.
32. Belle-van Meerkerk G, van de Graaf EA, Kwakkel-van Erp JM, van Kessel DA, Lammers JW, Biesma DH, de Valk HW. Diabetes before and after lung transplantation in patients with cystic fibrosis and other lung diseases. *Diabet Med.* 2012; 29 (8): e 159-62.
33. Ollech JE, Kramer MR, Peled N, Ollech A, Amital A, Medalion B et al. Post-transplant diabetes mellitus in lung transplant recipients: incidence and risk factors. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008; 33 (5): 844-8.
34. Plantier L, Skhiri N, Biondi G, Jebrak K, Himbert D, Castier Y et al. Impact of previous cardiovascular disease on the outcome of lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2010; 29 (11): 1270-6.
35. Ye X, Kuo TH, Sampaio MS, Jiang Y, Bunnapradist S. Risk factors for development of new-onset diabetes mellitus after transplant in adult lung transplant recipients. *Clin Transplant.* 2011; 25 (6): 885-91.