

COMPLICACIONES PRECOCES POSTQUIRÚRGICAS Y RETRASPLANTE

José M^a Borro Maté, Rosario Vicente Guillén, Gabriel Sales Badía

INTRODUCCIÓN

El trasplante pulmonar está actualmente establecido como un tratamiento eficaz para un grupo seleccionado de pacientes con enfermedad pulmonar en estadio avanzado y sin tratamiento alternativo⁽¹⁾.

A pesar de la mejora en la técnica, y en el conocimiento del funcionamiento de los distintos aspectos del órgano trasplantado, persisten complicaciones postoperatorias precoces con un importante impacto en la supervivencia, evolución y calidad de vida del paciente trasplantado.

La disfunción primaria del injerto (DPI) es una forma de lesión pulmonar aguda, que se presenta como consecuencia de eventos inherentes en el proceso del trasplante pulmonar. Según la Sociedad Internacional (ISHLT), el fracaso del injerto pulmonar es la principal causa de morbilidad en el postoperatorio inmediato⁽²⁾. La causa y la profilaxis son multifactoriales y estarán dirigidas a evitar barotraumas en el donante, optimizar la preservación pulmonar y minimizar los tiempos de isquemia. La estrategia del tratamiento DPI tendrá como objetivo mejorar la oxigenación y el soporte hemodinámico. Su posible relación con una disminución de la función pulmonar y con un mayor riesgo de desarrollar bronquiolitis obliterante obliga a considerarla una entidad de gran relevancia en el manejo perioperatorio de los trasplantados pulmonares.

Las complicaciones de la vía aérea pueden afectar, según diferentes series, hasta a un 20% de los pacientes⁽³⁾, siendo menos frecuentes, pero no menos importantes, las complicaciones de las anastomosis vasculares⁽⁴⁾. Otras complicaciones postoperatorias son las

complicaciones pleurales, hemorragia postoperatoria, lesión del nervio frénico y problemas mecánicos derivados de diferencia de tamaño entre pulmón y cavidad torácica⁽⁵⁾.

Por otra parte, se nos ha encomendado en este capítulo, revisar el estado actual del trasplante pulmonar como solución ocasional de las complicaciones del postoperatorio inmediato, y más frecuentemente, de aquellas relativas a la mala función del órgano trasplantado a largo plazo, debido principalmente al desarrollo de la disfunción tardía del injerto, que no responda a otros tratamientos.

DISFUNCIÓN PRIMARIA DEL INJERTO PULMONAR

La DPI se define por la presencia de un edema pulmonar no cardiogénico, en las primeras 72 horas de la reperusión, debido a una alteración sufrida en el parénquima pulmonar que se acompaña de un incremento de las resistencias vasculares pulmonares, disminución de la distensibilidad, incremento de la permeabilidad capilar, edema alveolo-intersticial y alteración de la oxigenación. En la clínica se manifiesta con una progresiva hipoxia, deterioro de la ventilación con hipercapnia e hipertensión pulmonar. En casos severos de disfunción se suele acompañar de importantes alteraciones hemodinámicas, por fallo ventricular derecho, que empeoran el pronóstico. En el año 2005 se publica la clasificación de la DPI, dependiendo de la relación PaO₂/FiO₂ y de la presencia o no de imágenes alveolonasales en las radiografías de tórax (Tabla 1), excluidas la sobrecarga de fluidos, el rechazo precoz, la neumonía y la obstrucción venosa pulmonar. La frecuencia de presentación es muy elevada,

TABLA 1. Grados de disfunción primaria del injerto

Grado	PaO ₂ /FiO ₂	Edema pulmonar
0	> 300	Ausente
1	> 300	Presente
2	200-300	Presente
3	< 200	Presente

trabajos recientes indican una incidencia que oscila entre un 15,4-22,1 %⁽⁶⁾.

Patogénesis y factores de riesgo

Actualmente⁽⁷⁾ sabemos que, cuando se realiza la reperfusión del pulmón, tras un periodo de isquemia, se va a producir una activación celular, sobre todo de los neutrófilos, y su posterior acumulación en el tejido reperfundido, produciéndose liberación de radicales libres de oxígeno y de enzimas proteolíticas. Asimismo, aumenta la permeabilidad microvascular pulmonar por lesión de la célula endotelial y se inicia la respuesta inflamatoria con activación de monocitos/macrófagos, liberación de citocinas proinflamatorias TNF, IL1, IL6, IL8 y otros mediadores como el factor activador de plaquetas (PAF) y leucotrienos B4 (LTB4), activación del sistema complemento, etc. Se induce la activación de las células endoteliales y de moléculas de adhesión intercelular (ICAM) tipo 1 y 2, la molécula de adhesión linfocito-endotelial (ELAM) tipo 1, así como la molécula de adhesión vascular de la célula (VCAM) tipo 1 y glucoproteínas^(7,8). Todos estos acontecimientos determinarían alteraciones en el endotelio capilar y la producción de edema. Hay que tener en cuenta que el déficit de oxígeno producido por la isquemia del órgano va a producir una depleción de los niveles de ATP que inhibe la actividad de la bomba Na/K ATPasa, condicionando lesiones a nivel celular. El restablecimiento del flujo sanguíneo tras la reperfusión del pulmón reanuda el O₂, pero ocasionará un agravamiento de la lesión del órgano por liberación de radicales libres

de oxígeno, a través de la vía xantinoxidasa. Durante la isquemia aumenta el nivel de xantina por degradación de moléculas de ATP. Se produce conversión de xantina deshidrogenasa en xantina oxidasa, que utilizará el oxígeno del proceso de reperfusión para degradar xantina en hipoxantina, desprendiéndose con ello radicales libres de oxígeno, fundamentalmente superóxido y peróxido de hidrógeno.

El complemento también juega un papel importante en la DPI, así Westall y cols.⁽⁹⁾ examinaron precozmente, después del trasplante, los factores del complemento C4d y C3d, y encontraron que el complemento se incrementó en los receptores de trasplante de pulmón que presentaron DPI.

El conocimiento de los factores de riesgo para el desarrollo del DPI permitiría tomar medidas preventivas⁽¹⁰⁾.

Prevención

Las medidas preventivas irán enfocadas a optimizar los cuidados del donante, minimizar tiempos de isquemia, optimizar la preservación y mejorar la técnica quirúrgica y cuidados perioperatorios.

Tras la muerte cerebral, existe una tendencia al deterioro progresivo de la función pulmonar, relacionado con fenómenos de microembolización, de embolismo graso, atelectasias, o que puede ser secundario al aporte masivo de líquidos durante la fase inicial de resucitación, o consecuencia directa del propio daño cerebral, que provoca una descarga catecolamínica masiva, capaz de provocar en el pulmón la pérdida de la integridad de la membrana alveolo-capilar y favorece el paso hacia el alveolo de albúmina y otras macromoléculas. Aparece así el llamado edema pulmonar de origen neurogénico. La administración de corticosteroides (metilprednisolona 15 mg/kg) puede proteger al pulmón de la disregulación y de la activación de la cascada inflamatoria. La inestabilidad hemodinámica del donante hace que la administración de fluidos sea necesaria, pero siempre recordando la necesidad de un control exhaustivo de presiones pulmonares

y presiones venosas centrales para evitar el desarrollo del edema. Algunos autores postulan el empleo de hormona tiroidea, así como el uso de drogas vasoactivas de forma precoz para lograr una estabilidad hemodinámica. El tiempo de isquemia y las condiciones de preservación del injerto son factores directamente asociados a la aparición de la DPI.

La composición de solución de preservación es de gran importancia, ya que permite optimizar la función pulmonar después del trasplante permitiendo tiempos de isquemia más largos. Las soluciones de preservación extracelular han sido, generalmente, consideradas como las más eficaces para reducir la incidencia de DPI. Oto y cols.⁽¹¹⁾ compararon las tres soluciones de preservación más utilizadas (Perfadex, Euro-Collins y Papworth) en 157 trasplantes pulmonares consecutivos. Los primeros resultados clínicos como la oxigenación, grado de DPI, estancia en unidades de críticos y la mortalidad a los 30 días, no fueron significativamente diferentes entre las tres soluciones, aunque Perfadex tenía una superioridad en comparación con los otros dos, ya que se asociaba a una menor incidencia de DPI, grados 2 y 3, a las 48 horas después del trasplante. La clave para conseguir preservar un órgano es la hipotermia. El enfriamiento reduce el ritmo con el que las enzimas intracelulares degradan los componentes esenciales para la viabilidad celular. La hipotermia solo enlentece el metabolismo celular, hasta que pasa determinado lapso de tiempo en el que cesa totalmente su función y deja de ser viable (muerte celular), además conlleva efectos perjudiciales como aumento de la resistencia, supresión de los mecanismos activos de la bomba Na-K, ATPasa, redistribución del calcio, edema celular y daño de reperfusión. En el TP se considera una temperatura recomendable 4°C y tiempo de isquemia entre 4 y 6 horas, si bien se estudian diferentes sustancias que puedan mejorar y prevenir la DPI en periodos prolongados de isquemia fría⁽¹²⁾.

Existe una correlación entre la DPI y la necesidad de circulación extracorpórea (CEC).

Según Gammie y cols.⁽¹³⁾ esta disfunción pulmonar aunque esté presente en un elevado porcentaje de pacientes, no influirá en la supervivencia, de hecho, la entrada en CEC presenta potenciales beneficios que deben ser considerados, al ser un método alternativo para el control y prevención del incremento de la presión arterial pulmonar tras la reperfusión.

La reperfusión después de la isquemia conduce a la migración de neutrófilos y la iniciación y propagación de una cascada inflamatoria que favorece el desarrollo de la DPI⁽¹⁴⁾.

La utilización del óxido nítrico inhalado (NOi) en la prevención de la DPI, se basa en su efecto sobre la vasodilatación pulmonar, la integridad capilar y la prevención de la adhesión de leucocitos y agregación de las plaquetas, aunque los estudios clínicos no han podido demostrar su utilidad⁽¹⁵⁾.

Tratamiento

El tratamiento debe realizarse de forma precoz, ya que la persistente hipoxemia puede conllevar inestabilidad hemodinámica y disfunción multiorgánica. El tratamiento de DPI debe incluir medidas de ventilación protectora pulmonar para la prevención de barotrauma y volotrauma, así como evitar la administración excesiva de líquidos⁽¹⁶⁾, e irá enfocado a corregir la hipoxemia y la inestabilidad hemodinámica. Además, la hipoxemia debe ser tratada inicialmente con incrementos de la FiO₂, manteniendo ventilación con PEEP. El tratamiento con vasodilatadores pulmonares (prostaciclina inhalada, óxido nítrico inhalado), e incluso la utilización del oxigenador de membrana extracorpórea (ECMO), pueden ser necesarios.

Mientras que el papel del NOi es discutido en la profilaxis contra el desarrollo de la DPI, este puede ser beneficioso una vez la DPI ya esté establecida, por sus efectos a nivel pulmonar, antiinflamatorios y modulador de la respuesta inmune. A nivel pulmonar, el NOi previene incrementos de RVP y PAP, así como la maldistribución de la V/P, mejorando por ello la oxigenación y el edema. Shargall y cols.⁽¹⁶⁾ atribuyen a dicho fármaco una mejora en la

ventilación, disminución de las presiones pulmonares y una reducción del tiempo de ventilación. Sin embargo, esta terapia no está exenta de riesgo. El óxido nítrico puede combinarse con aniones superóxidos y formar peroxinitratos tóxicos, particularmente en presencia de altas concentraciones de oxígeno. La producción de dióxido de nitrógeno puede causar edema pulmonar. La metahemoglobinemia raramente ocurre si la concentración de óxido nítrico está monitorizada.

De manera similar, el uso de prostaciclina inhalada como vasodilatador pulmonar no se ha estudiado para la eficacia en el tratamiento DPI, pero se utiliza en casos de hipoxia refractaria después de trasplante de pulmón, a menudo concomitante con la dificultad en la recuperación del corazón derecho debido a hipertensión pulmonar severa.

Se ha demostrado que la administración exógena de surfactante mejora la oxigenación y la distensibilidad pulmonar en modelos animales. Así, Kermeen y cols., directamente instilaron surfactante mediante broncoscopia en seis pacientes que desarrollaron severa DPI. Los infiltrados radiográficos se resolvieron satisfactoriamente dentro de las 24 horas, y a los 19 meses, la supervivencia fue del 100 %⁽¹⁷⁾. Sin embargo, este estudio no fue un ensayo controlado, por lo tanto, un uso más extendido requiere más investigación.

En los casos de DPI severa, la terapia con ECMO (*Extracorporeal Membrane Oxygenation*) está instituida. Dependiendo de la finalidad podremos elegir ECMO venovenoso (ECMO VV) para el fallo respiratorio y/o venoarterial (ECMO VA) cuando, además, existe compromiso hemodinámico. Dahlberg y cols.⁽¹⁸⁾ publican una aceptable supervivencia, a medio plazo, de 16 pacientes que fueron tratados con ECMO por DPI, después del TP. La supervivencia a 2 años era de un 46 *versus* 69 %, de los 172 pacientes que no necesitaron dicha asistencia. En este mismo estudio mostraron cómo la función del injerto del TP reflejados por el VEMS era al año, de un 59 +/- 13 % del predicho en el grupo ECMO frente al 60 +/- 15 % del predicho a

los 2 años. El grupo de Hartwig y cols.⁽¹⁹⁾ publican su experiencia en pacientes que requirieron ECMO VV postrasplante debido a DPI. La supervivencia, al año y a los 5 años, fue del 64 y 49 %, respectivamente. Los supervivientes que necesitaron ECMO permanecieron libres de bronquiolitis obliterante, en un 88 %, a los 3 años, pero la función del injerto fue considerablemente mejor en el grupo de pacientes que no precisaron ECMO en el postoperatorio (VEMS 58 % en el grupo ECMO *vs* 83 % en el grupo ECMO). El grupo de Pittsburgh⁽²⁰⁾ publica los resultados a largo plazo (15 años), sobre la supervivencia y la calidad de los injertos, en los pacientes a los que se les implantaron ECMO VV o ECMO VA. Si bien la mortalidad era mayor en los pacientes que requirieron ECMO por DPI, en comparación con los pacientes que no lo requirieron, también verificaron que los pacientes que sobrevivieron tuvieron unos resultados similares de funcionalidad de los injertos, de aquellos otros pacientes que no precisaron dicha asistencia. Igualmente, no encontraron diferencias significativas entre los métodos de soporte empleados (ECMOVV *versus* ECMO VA).

Resultados

Diferentes trabajos han señalado la repercusión de la DPI en la morbimortalidad de los pacientes. Se ha observado una mayor mortalidad y mayor deterioro de la función pulmonar, así como un mayor riesgo de presentación de bronquiolitis⁽²¹⁾. En 2006, Prekker y cols. validaron el sistema de clasificación ISHLT, al demostrar que la mortalidad a corto y largo plazo y la duración de la estancia hospitalaria se asociaban significativamente con el grado 3 de DPI, en las primeras 48 horas después del trasplante⁽²²⁾. En 2007, también se publicaron una mayor mortalidad, a los 90 días, en el grupo de pacientes con DPI, en las primeras 12 horas después del trasplante⁽²³⁾. Las tasas de supervivencia de pacientes, con grado 3 DPI, fueron del 51 %, a los 5 años y del 11 %, a los 10 años. Un estudio reciente realizado por Daud y cols. muestra una asociación entre

la DPI y aumento del riesgo de BOS, en un estudio retrospectivo de 337 trasplantados de pulmón⁽²¹⁾.

Marcadores bioquímicos

La identificación y desarrollo de marcadores predictivos del desarrollo de la DPI es sumamente interesante. En la actualidad, no hay un marcador específico para determinarla. Sin embargo, existe un gran potencial para lograr este objetivo, dados los recientes avances que permiten la determinación molecular y genética de DPI. Ray y cols.⁽²⁴⁾ observaron cambios en la expresión genética a través de pulmones de donantes que desarrollaron DPI, *versus* aquellos que no lo presentaron, haciendo notar las diferencias en los genes implicados en la apoptosis. Calfee y cols.⁽²⁵⁾ identificaron un nuevo marcador de lesión tipo alveolar I. Los niveles elevados de estos marcadores, se asociaron significativamente con una mayor duración de la ventilación mecánica y una mayor estancia en la Unidad de Críticos, cuando se mide 4 horas después de la reperfusión. De manera similar, Krenn y cols. examinaron los niveles pretrasplante en suero del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), un regulador de la permeabilidad vascular, y mostraron que las concentraciones de VEGF fueron significativamente mayores en los pacientes con DPI grado 3, *versus* aquellos con grados 0-2 y sujetos control⁽²⁶⁾. Otros estudios recientes que describen los posibles marcadores para predecir la DPI incluyen: los niveles de citocinas tales como IL-8 (56) y IL-6/IL-10⁽²⁷⁾, activador del plasminógeno⁽²⁸⁾, gasometría con reducción de la PO₂ en vena pulmonar del donante⁽²⁹⁾.

Conclusiones

La disfunción del injerto es una grave y frecuente complicación postrasplante que se manifiesta con un edema pulmonar no cardiogénico. Su presencia incrementa considerablemente la morbi-mortalidad postoperatoria. La etiología multifactorial dificulta su total control. Los estudios para identificar a los donantes y

receptores de mayor riesgo para DPI, a través de perfiles moleculares y genéticos, suponen un gran avance. El desarrollo de nuevas estrategias de prevención, así como medidas de soporte adecuadas, podrán mejorar los resultados.

COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS

Complicaciones de la vía aérea

Las complicaciones de la vía aérea son una importante causa de mortalidad y morbilidad precoz tras el trasplante pulmonar. Su incidencia oscila entre el 7-18%, con una mortalidad del 2 al 4%⁽³⁰⁾. El mejor conocimiento de los factores de riesgo y la mejora en la técnica quirúrgica han disminuido su incidencia en los últimos años.

La mala vascularización del bronquio donante, que recibe únicamente flujo retrogrado de baja presión, se ha considerado el principal factor de isquemia en el postoperatorio inmediato, y consecuencia directa de las complicaciones de la vía aérea⁽³⁰⁾. Factores adicionales, como bajo gasto cardiaco, hipotensión, bajo nivel de oxigenación, se van a comportar como predisponentes de la isquemia.

La técnica quirúrgica ha evolucionado desde recubrir la sutura con epiplón⁽³¹⁾, que contribuyó al éxito en los momentos iniciales del trasplante, a telescopar el bronquio⁽³²⁾ o revascularizarlo mediante anastomosis de las arterias bronquiales. En el momento actual, se considera importante que el bronquio donante sea corto, para facilitar la vascularización por el tejido que lo rodea y la anastomosis término-terminal⁽³³⁾. Se ha demostrado que una sutura lo más próxima posible a la carina secundaria, dejando uno o dos cartilagos, reduce la isquemia de la anastomosis⁽³⁴⁾. Por otra parte, debemos evitar disecciones amplias y preservar el tejido peribronquial, del donante y del receptor, para evitar la desvascularización de la anastomosis. El telescopaje se utiliza principalmente cuando existen diferencias de calibre bronquial y, en cualquier caso, es aconsejable recubrir la sutura con grasa o pericardio próximos.

TABLA 2. Clasificación de las complicaciones de la vía aérea

Estenosis de la anastomosis	Estenosis < 50 % del diámetro Estenosis > 50 % del diámetro
Estenosis distal a la anastomosis	
Necrosis y dehiscencia	Grado I: no necrosis, buena cicatrización Grado II: necrosis limitada a la mucosa Grado III: necrosis con afectación de la pared bronquial segmentaria Grado IV: necrosis con extensa afectación de la pared bronquial
Formación de tejido de granulación	Con estenosis < 50 % Con estenosis > 50 %
Malacia	Limitada a la anastomosis Afectación del segmento extenso
Fistula	
Infección	

Otro factor implicado es el hecho de una sutura sobre un campo contaminado, como es el bronquio y, además, en ocasiones, con gérmenes multirresistentes⁽³⁾.

El tiempo de intubación post-trasplante, grandes diferencias de tamaño entre bronquio receptor y donante e infecciones postoperatorias, también son factores de riesgo significativos⁽³⁵⁾.

En cuanto al efecto de los corticoides sobre la incidencia de complicaciones de la vía aérea, hay estudios que determinan que dosis bajas o moderadas de corticoides, en el periodo pretrasplante, no tienen efectos adversos. Asimismo, la mayoría de los autores están a favor de que los corticoides no suponen un detrimento para la cicatrización de la anastomosis bronquial, se les atribuye un efecto positivo en cuanto a la reducción de tejido de granulación, así como en el control de los episodios de rechazo⁽³⁶⁾.

El sirolimus, derivado de la rapamicina, es una lactona macrocíclica con fuerte efecto inmunosupresor y propiedades antiproliferativas. Ensayos reandomizados han evidenciado, en pacientes tratados en la fase inicial posttrasplante, que presentan tasas inaceptables de complicaciones de la vía aérea, incluida la

dehiscencia de la sutura; sin embargo, utilizado a partir de los 90 días postrasplante no influye en el aumento de complicaciones de la anastomosis⁽³⁷⁾.

No existe una única clasificación aceptada aunque, de modo práctico, podemos clasificar las lesiones, atendiendo al momento en que se presentan, como precoces, antes de 3 meses, o tardías, presentándose bien como: necrosis, dehiscencia, formación de excesivo tejido de granulación, malacia y estenosis. Frecuentemente las lesiones son mixtas, la necrosis extensa y la dehiscencia se diagnostican precozmente, mientras que la malacia y las estenosis pueden diagnosticarse a medio plazo, o como consecuencia de la evolución de las primeras. El grupo de *Ohio*⁽³⁸⁾ publica una clasificación basada en la clasificación de los hallazgos broncoscópicos de Couraud⁽³⁹⁾ de 1992, en el análisis que realiza Schmid⁽⁴⁰⁾ en 1997 y en la clasificación de Herrera en 2001⁽³⁴⁾ (Tabla 2).

El diagnóstico de certeza se realiza mediante fibrobroncoscopia. En ocasiones, la identificación de las complicaciones de la anastomosis se evidencian en las broncoscopias rutinarias postoperatorias, también se pueden diagnosticar por el hallazgo de aire

peribronquial o fallos de la continuidad de la pared bronquial, en la radiología convencional o en la tomografía computarizada (TC) con reconstrucción multiplanar, que se aconseja realizar como control en el primer mes de postoperatorio.

Las estenosis tardías suelen diagnosticarse por cuadro clínico de sibilancias localizadas, retención de secreciones bronquiales e infecciones de repetición, acompañado todo ello de un empeoramiento de la función pulmonar con disminución del FEV₁. La confirmación diagnóstica se hace con TC y/o broncoscopia diagnóstica y/o terapéutica.

El manejo de la complicación de la vía aérea depende de la forma de presentación. La complicación más importante es la dehiscencia total o parcial de la sutura, habitualmente por necrosis de la misma. La actitud suele ser conservadora en los casos parciales sin comunicación pleural. Si la dehiscencia es amplia, suele fistulizar la cavidad pleural, por lo que requerirá drenaje de la misma, limpieza de la zona dehiscente con broncoscopia para mantener la luz bronquial permeable y valorar la colocación de endoprótesis expansible⁽⁴¹⁾, que facilita la cicatrización a medio plazo o el trasplante. Aunque es una complicación poco frecuente, su mortalidad es elevada.

La experiencia adquirida por los grupos de trasplante facilita el tratamiento de las otras complicaciones bronquiales mediante dilatación con balón, láser o endoprótesis, según los casos consiguiendo, habitualmente, buenos resultados.

Complicaciones vasculares

Las complicaciones vasculares surgen con una incidencia baja, en torno al 4%. Suelen ser consecuencia de problemas técnicos, en la propia cirugía, que disminuyen o anulan el flujo sanguíneo del pulmón trasplantado. En la sutura arterial debemos evitar la estenosis de la propia anastomosis y prevenir las posibles angulaciones de una arteria demasiado larga⁽⁴²⁾. Clínicamente, en el postoperatorio

inmediato, pueden cursar con dificultad para la extubación, hipoxemia e hipercapnia, hipertensión pulmonar e inestabilidad hemodinámica. La sospecha debe confirmarse con una exploración radiológica vascular, ya que es importante el tratamiento precoz con colocación de prótesis endovascular o reparación quirúrgica.

Las complicaciones de la sutura venosa deben prevenirse cuidando que en la extracción del pulmón donante, se conserve un rodete auricular que permita realizar la sutura sin tensión y, a ser posible, evertiente, para evitar la formación de coágulos debido al contacto de la sangre con el músculo auricular. La obstrucción del retorno venoso facilita el desarrollo de edema, que aumenta la tensión a nivel de la sutura, y la posible formación de trombos, lo que empeora el problema y conduce a la hepatización del pulmón trasplantado. La producción de sustancias vasoactivas conduce a una importante inestabilidad hemodinámica y a una masiva condensación pulmonar en el control radiológico. La ecografía transesofágica nos puede confirmar la sospecha diagnóstica. El tratamiento debe ser la corrección quirúrgica urgente del problema que, frecuentemente, implica la extirpación del lóbulo/pulmón consolidado o el trasplante pulmonar si estuviera indicado.

Complicaciones mecánicas

La diferencia, no corregida en la intervención, del tamaño del órgano donante respecto de la cavidad del receptor puede generar complicaciones mecánicas serias. Atelectasias compresivas, retención de secreciones y sobreinfección en caso de pulmones grandes. Asimismo, pulmones excesivamente pequeños pueden originar hiperinsuflación con alteraciones hemodinámicas, intolerancia al ejercicio e hipertensión pulmonar.

En el trasplante unipulmonar, en pacientes con enfisema, se produce una situación particular, ya que deben seleccionarse pulmones donantes de tamaño mayor que el correspondiente por sexo y edad, para compensar la

hiperdistensión postoperatoria del pulmón nativo.

La torsión pulmonar es una complicación poco frecuente pero grave⁽⁴³⁾ que produce obstrucción de las estructuras vasculares o bronquial por acodamiento. Las características clínicas y radiológicas son dependientes de la estructura broncovascular estenosada y similar a las descritas previamente. El tratamiento es siempre quirúrgico de urgencia para deshacer la torsión antes de que se produzca un cambio irreversible en el órgano.

Otras complicaciones quirúrgicas

La hemorragia postquirúrgica es una complicación habitual tras cualquier cirugía que, en el trasplante pulmonar, puede estar facilitada por la necesidad de CEC durante el implante y el tratamiento seguirá las normas de la cirugía torácica habitual. Considerando que siempre se realiza una hemostasia correcta, se debe ser especialmente cuidadoso en el trasplante bipulmonar en el espacio posterior al hilio, que es una zona ganglionar muy vascularizada y difícil de revisar una vez realizada la sutura de las estructuras hiliares.

De igual manera, el derrame pleural o la fuga aérea persistente se tratan con los criterios de la cirugía torácica convencional. Merece la pena destacar que el derrame pleural abundante puede ser un signo diagnóstico de rechazo. El empiema pleural, a pesar de la inmunosupresión y de la contaminación teórica del campo quirúrgico en la patología séptica, es poco frecuente. Por otra parte, la fuga aérea prolongada debe hacernos descartar una posible fístula bronquial.

La lesión del nervio frénico no es infrecuente, siendo las causas más comunes el estiramiento, pinzamiento o coagulación inadvertida durante la propia cirugía, o la parálisis por frío si se utilizan compresas para mantener la temperatura del órgano durante el implante. Habitualmente se recupera si no se ha producido una lesión importante, si bien puede condicionar la extubación del paciente y complicar el postoperatorio.

RETRASPLANTE

El retrasplante pulmonar⁽⁴⁴⁾ es una opción terapéutica para un grupo seleccionado de pacientes que, habiendo recibido un trasplante pulmonar, por complicaciones del postoperatorio inmediato o tardío, no consiguen un correcto funcionamiento del mismo y sitúan al paciente dentro de las indicaciones de trasplante.

Si se quiere conseguir buenos resultados, parece necesario que la selección de pacientes deba seguir criterios similares al trasplante inicial.

Puede plantearse el problema ético de si un paciente que tuvo la oportunidad ya de un trasplante debe beneficiarse de un segundo o tercer trasplante. Sin embargo, si consideramos que el retrasplante se plantea como la solución última de una complicación del postoperatorio inmediato o tardío, parece que lo éticamente discutible podría ser si esos pacientes no pudieran recibir un tratamiento por haberlo recibido ya previamente, si sus posibilidades de supervivencia son aceptables y no existen contraindicaciones.

La frecuencia del retrasplante pulmonar se está manteniendo entre el 2-4 % en los últimos años^(44,45).

Aunque la indicación de retrasplante se realiza con una media ligeramente superior a los 3 años del postoperatorio, podemos considerar el retrasplante pulmonar en dos ocasiones esencialmente diferentes. La primera, el postoperatorio inmediato donde las principales causas son problemas quirúrgicos vasculares o de vía aérea, no solucionables con corrección quirúrgica o la DPI sin respuesta al tratamiento; y la segunda, que incluiría a pacientes en postoperatorio tardío, donde la principal causa es la bronquiolitis obliterante, y que supone aproximadamente el 80 % de los retrasplantes realizados en los últimos años.

El retrasplante pulmonar nos plantea, de forma similar al trasplante inicial, el tipo de trasplante a realizar, unipulmonar o bipulmonar. La presencia de colonización bacteriana o fúngica, o la presencia de bronquiectasias,

condiciona la realización de un trasplante bipulmonar, en el resto de los casos parece más aceptada la realización de trasplante unipulmonar. Si el trasplante inicial fue un trasplante unipulmonar, se puede plantear si el nuevo trasplante se realiza sobre el pulmón trasplantado o sobre el pulmón nativo. La revisión de la ISHLT sugiere que, considerando la supervivencia, se puede recomendar la realización de trasplante contralateral como primera opción.

Existen múltiples estudios de cohortes de pacientes retrasplantados, pero el mayor estudio retrospectivo⁽⁴⁶⁾ es un estudio reciente que recoge los retrasplantes realizados, en 79 centros de Estados Unidos, y compara los más recientes (2001-2006) con los trasplantes iniciales de esta misma época, y con la serie histórica de retrasplantes (1990-2000). La edad y algunos factores de riesgo como la hipertensión arterial, la insuficiencia renal o el uso de corticoides eran significativamente mayores en la serie actual de retrasplantes. La supervivencia a uno y cinco años, después de trasplante pulmonar, en la era moderna, fueron de 62 y 45%, respectivamente. Los pacientes sometidos a trasplante pulmonar tuvieron un riesgo significativamente menor de muerte, después del procedimiento, que el del trasplante histórico. Por otra parte, los pacientes sometidos a trasplante pulmonar en la era moderna tenían un riesgo 30% mayor de muerte, que los pacientes que recibían un trasplante inicial.

El retrasplante para BOS conduce a las mejores estimaciones de supervivencia, mientras que el trasplante precoz consigue habitualmente resultados muy pobres. La necesidad de ventilación mecánica pretrasplante es un importante factor de riesgo que solo consigue buenos resultados en casos muy seleccionados. Parece existir un riesgo aumentado de BOS después de retrasplante, lo que unido a la mayor incidencia de insuficiencia renal, podría explicar los peores resultados a largo plazo, cuando se compara con el grupo de trasplantes pulmonares iniciales.

BIBLIOGRAFÍA

- Orens JB, Estenne M, Arcasoy S et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update—a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2006; 25: 745.
- Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dobbels F, Kirk R et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-eighth Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report--2011. *J Heart Lung Transplant*. 2011; 30 (10): 1104-22.
- Murthy SC, Blackstone EH, Gildea TR et al. Impact of anastomotic airway complications after lung transplantation. *Ann Thorac Surg*. 2007; 84: 401-9.
- Griffith BP, Magee MJ, González IF et al. Anastomotic pitfalls in lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004; 107: 743-53. discussion 753-4.
- Borro JM, de la Torre M. Complicaciones del trasplante pulmonar. Manual sobre donación y trasplante de órganos, Madrid: ARAN ediciones SL; 2008. p. 415-29.
- Ng YL, Paul N, Patsios D et al. Imaging of lung transplantation: Review. *AJR*. 2009; 192 (3 suppl): S1-S13.
- Samano MN, Fernandes LM, Baranauskas JC, Correia AT, Afonso JE Jr, Teixeira RH et al. Risk factors and survival impact of primary graft dysfunction after lung transplantation in a single institution. *Transplant Proc*. 2012; 44 (8): 2462-8.
- Lee JC, Christie JD, Keshavjee S. Primary graft dysfunction: definition, risk factors, short- and long-term outcomes. *Semin Respir Crit Care Med*. 2010; 31 (2): 161-71.
- Moreno I, Vicente R, Ramos F, Vicente JL, Barbera M. Determination of interleukin-6 in lung transplantation: association with primary graft dysfunction. *Transplant Proc*. 2007; 39: 2425-6.
- Westall GP, Snell GI, McLean C, Kotsimbos T, Williams T, Magro C. C3d and c4d deposition early after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2008; 27: 722-8.
- Whitson BA, Nath DS, Johnson AC, Walker AR, Prekker ME, Radosevich DM et al. Risk factors for primary graft dysfunction after lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006; 131: 73-80.

12. Oto T, Griffiths AP, Rosenfeldt F, Levvey BJ, Williams TJ, Snell GI. Early outcomes comparing Perfadex, Euro-Collins, and Papworth solutions in lung transplantation. *Ann Thorac Surg.* 2006; 82: 1842-8.
13. Inci I, Erne B, Arni S, Jungraithmayr W, Inci D, Hillinger S et al. Prevention of primary graft dysfunction in lung transplantation by N-acetylcysteine after prolonged cold ischemia. *J Heart Lung Transplant.* 2010; 29 (11): 1293-301.
14. Gammie JS, Cheul Lee J, Pham SM, Keenan RJ, Weyant RJ, Hattler BG et al. Cardiopulmonary bypass is associated with early allograft dysfunction but not death after double-lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998; 115: 990-7.
15. Barr ML, Kawut SM, Whelan TP, Girgis R, Bottcher H, Sonett J et al. Report of the ISHLT working group on primary lung graft dysfunction: Part IV. Recipient-related risk factors and markers. *J Heart Lung Transplant.* 2005; 24: 1468-82.
16. Botha P, Jeyakanthan M, Rao JN, Fisher AJ, Prabhu M, Dark JH et al. Inhaled nitric oxide for modulation of ischemia-reperfusion injury in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2007; 26: 1199-205.
17. Shargall Y, Guenther G, Ahya VN, Ardehali A, Singhal A, Keshavjee S. Report of the ISHLT working group on primary lung graft dysfunction: Part VI. Treatment. *J Heart Lung Transplant.* 2005; 24: 1489-500.
18. Kermeen FD, McNeil KD, Fraser JF, McCarthy J, Ziegenfuss MD, Mullany D et al Resolution of severe ischemia-reperfusion injury post-lung transplantation after administration of endobronchial surfactant. *J Heart Lung Transplant.* 2007; 26: 850-6.
19. Dahlberg PS, Prekker ME, Herrington CS, Hertz MI, Park SJ. Medium-term results of extracorporeal membrane oxygenation for severe acute lung injury after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2004; 23: 979-84.
20. Hartwig MG, Walczak R, Lin SS, Davis RD. Improved survival but marginal allograft function in patients treated with extracorporeal membrane oxygenation after lung transplantation. *Ann Thorac Surg.* 2012; 93 (2): 366-71.
21. Bermúdez CA, Adusumilli PS, McCurry KR, Zalodis D, Crespo MM, Pilewski JM et al. Extracorporeal membrane oxygenation for primary graft dysfunction after lung transplantation: long-term survival. *Ann Thorac Surg.* 2009; 87: 854-60.
22. Daud SA, Yusef RD, Meyers BF, Chakinala MM, Walter MJ, Aloush AA et al. Impact of immediate primary lung allograft dysfunction on bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 175: 507-13.
23. Prekker ME, Nath DS, Walker AR, Johnson AC, Hertz MI, Herrington CS et al. Validation of the proposed international society for heart and lung transplantation grading system for primary graft dysfunction after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2006; 25: 371-8.
24. Prekker ME, Herrington CS, Hertz MI, Radosevich DM, Dahlberg PS. Early trends in Pao(2)/fraction of inspired oxygen ratio predict outcome in lung transplant recipients with severe primary graft dysfunction. *Chest.* 2007; 132: 991-7.
25. Ray M, Dharmarajan S, Freudenberg J, Zhang W, Patterson GA. Expression profiling of human donor lungs to understand primary graft dysfunction after lung transplantation. *Am J Transplant.* 2007; 7: 2396-405.
26. Calfee CS, Budev MM, Matthay MA, Church G, Brady S, Uchida T et al. Plasma receptor for advanced glycation end-products predicts duration of ICU stay and mechanical ventilation in patients after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2007; 26: 675-80.
27. Krenn K, Klepetko W, Taghavi S, Lang G, Schneider B, Aharinejad S. Recipient vascular endothelial growth factor serum levels predict primary lung graft dysfunction. *Am J Transplant.* 2007; 7: 700-6.
28. Kaneda H, Waddell TK, de Perrot M, Bai XH, Gutiérrez C, Arenovich T et al. Pre-implantation multiple cytokine mRNA expression analysis of donor lung grafts predicts survival after lung transplantation in humans. *Am J Transplant.* 2006; 6: 544-51.
29. Christie JD, Robinson N, Ware LB, Plotnick M, De Andrade J, Lama V et al. Association of protein c and type 1 plasminogen activator inhibitor with primary graft dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 175: 69-74.
30. Botha P, Trivedi D, Searl CP, Corris PA, Schueler SV, Dark JH. Differential pulmonary vein gases predict primary graft dysfunction. *Ann Thorac Surg.* 2006; 82: 1998-2002.
31. Santacruz JF, Mehta AC. Airway Complications and Management after Lung Transplantation. Ischemia, Dehiscence, and Stenosis. *Proc Am Thorac Soc.* 2009; 6: 79-93.

32. Lima O, Goldberg M, Peters WJ, Ayabe H, Townsend E, Cooper JD. Bronchial omentopexy in canine lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1982; 83: 418-21.
33. McAdams HP, Murray JG, Erasmus JJ, Goodman PC, Tapson VF, Davis RD. Telescoping bronchial anastomosis for unilateral or bilateral sequential lung transplantation: CT appearance. *Radiology.* 1997; 203: 202-6.
34. Garfein ES, Ginsberg ME, Gorenstein L et al. Superiority of end-to-end versus telescoped bronchial anastomosis in single lung transplantation for pulmonary emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001; 121: 149-54.
35. Van De Wauwer C, Van Raemdonck D, Verleden GM et al. Risk factors for airway complications within the first year after lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007; 31: 703-10.
36. Herrera JM, McNeil KD, Higgins RS, Coulden RA et al. Airway complications after lung transplantation: treatment and long-term outcome. *Ann Thorac Surg.* 2001; 71: 989-93.
37. McAnally KJ, Valentine VG, LaPlace SG, McFadden PM, Seoane L, Taylor DE. Effect of pre-transplantation prednisone on survival after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2006; 25: 67-74.
38. Groetzner J, Kur F, Spelsberg F et al. Airway anastomosis complications in de novo lung transplantation with sirolimus-based immunosuppression. *J Heart Lung Transplant.* 2004; 23: 632-8.
39. Santacruz JF, Mehta AC. Airway complications and management after Lung Transplantation. *Proc Am Thorac Soc.* 2009; 6: 79-93.
40. Couraud L, Nashef SAM, Nicolini O, Jougon J. Classification of airway anastomotic healing. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1992; 6: 496-7.
41. Schmid RA, Boehler A, Speich R, Frey HR, Russi EW, Weder W. Bronchial anastomotic complications following lung transplantation: still a major cause of morbidity? *Eur Respir J.* 1997; 10: 2872-5.
42. Mughal MM, Gildea TR, Murthy S, Pettersson G, DeCamp M, Mehta AC. Short-term deployment of self-expanding metallic stents facilitates healing of bronchial dehiscence. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 172: 768-71.
43. Clark SC, Levine AJ, Hasan A et al. Vascular complications of lung transplantation. *Ann Thorac Surg.* 1996; 61 (4): 1079-82.
44. Collins J, Love RB. Pulmonary torsion: complication of lung transplantation. *Clin Pulm Med.* 1996; 3: 297-8.
45. Kawut SM. Lung retransplantation. *Clin Chest Med.* 2011; 32: 367-77.
46. Strueber M, Fischer S, Gottlieb J, Simon AR, Goerler H, Gohrbandt B et al. Long-term outcome after pulmonary retransplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006; 132 (2): 407-12.
47. Kawut SM, Lederer DJ, Keshavjee S et al. Outcomes after lung retransplantation in the modern era. *Am J Respir Crit Care.* 2008; 177: 114-20.