

TERAPIA POSTRASPLANTE: INMUNOSUPRESIÓN Y PROFILAXIS

Alicia de Pablo Gafas, Rodrigo Alonso Moralejo

RESUMEN

El tratamiento médico del trasplante pulmonar (TP) se basa en combinar fármacos inmunosupresores, profilaxis infecciosa y prevención de toxicidad de los fármacos anteriores. En la actualidad contamos con un amplio arsenal terapéutico como inmunosupresores que deben ser adecuadamente combinados, teniendo en cuenta tanto su mecanismo de acción como sus interacciones y sus efectos secundarios. De la misma manera, la alta frecuencia de infecciones bacterianas, fúngicas y víricas exigen una vigilancia continuada, además de realizar profilaxis frente a las más frecuentes en distintos momentos de la evolución del paciente. A lo largo de este capítulo se presentan los conceptos básicos en los que se apoya la terapia del paciente trasplantado.

TERAPIA POSTRASPLANTE: INMUNOSUPRESIÓN Y PROFILAXIS Objetivos de la terapia postrasplante

El tratamiento médico del trasplante pulmonar (TP) tiene como objetivo mantener un equilibrio entre una baja respuesta inmune, que evite el rechazo del injerto y una inmunidad suficiente para evitar las infecciones, todo ello con el menor número posible de efectos secundarios.

Por ello, el tratamiento de un paciente trasplantado, en situación estable, se apoya en tres pilares: 1) terapia inmunosupresora; 2) profilaxis infecciosa; y 3) prevención de toxicidad de los fármacos anteriores.

TERAPIA INMUNOSUPRESORA EN EL TRASPLANTE PULMONAR

Las principales células responsables de la respuesta inmune frente al donante son los

linfocitos T facilitadores (T-CD4) encargados del reconocimiento del antígeno del donante^(1,2) que se activan y proliferan a través de la producción y liberación de interleucina 2 (IL-2). A su vez, los linfocitos T supresores (CD8) se unen al antígeno del donante, facilitando la expresión de receptores en superficie para IL2. Su unión a IL2 supone su activación y efecto citotóxico sobre el injerto. A su vez, se liberan otras interleucinas IL3, IL4, IL5 e interferón gamma que activan linfocitos B para transformarse en células plasmáticas productoras de inmunoglobulinas dirigidas contra el antígeno del donante.

Teniendo en cuenta esta cascada inmunológica, la terapia inmunosupresora se basa en la combinación de fármacos que bloqueen la activación de linfocitos T CD4 y la producción de IL2. Estos fármacos según su mecanismo de acción se clasifican en: 1) calcineurínicos; 2) antimetabolitos; 3) antiproliferativos o mTOR; 4) anticuerpos antilinfocitarios (policlonales o monoclonales); y 5) esteroides.

Terapia inmunosupresora de inducción

Consiste en la administración de un potente fármaco dirigido frente a los linfocitos T, en los primeros días del trasplante, cuando el riesgo del rechazo es máximo y hasta que el resto de inmunosupresores de mantenimiento consigan su estabilidad.

El beneficio de su utilización solo está basado en estudios retrospectivos⁽³⁻⁶⁾, que muestran una tendencia a menos episodios de rechazo en los primeros meses del TP, mayor supervivencia y menor incidencia de rechazo crónico, aunque sin confirmar en todos los trabajos⁽⁷⁾. A pesar de las escasas evidencias sobre este

beneficio, en el último registro internacional⁽⁸⁾ se comprueba que, aproximadamente el 50 % de los pacientes reciben terapia de inducción, la mayoría con anticuerpos monoclonales antiCD25, un 10 % con anticuerpos policlonales y un 8 % reciben anticuerpo monoclonal antiCD52.

Terapia inmunosupresora de mantenimiento

La incidencia de rechazos agudos es máxima en los 3 primeros meses (43 %) y se mantiene a lo largo del primer año (13 %) e incluso posteriormente⁽⁹⁾. A largo plazo, la supervivencia de los pacientes con TP está condicionada por el desarrollo del rechazo crónico que puede aparecer incluso antes del primer año⁽¹⁰⁾. Para evitar esto se mantiene, durante toda la vida del paciente, una alta inmunosupresión, combinando tres fármacos que actúan a distintos niveles bloqueando la respuesta inmune⁽¹¹⁾.

La primera línea de fármacos inmunosupresores son los calcineurínicos, ya sea ciclosporina o tacrolimus, junto a una segunda línea, los antimetabolitos (azathioprina o micofenolato) y, como tercera línea, esteroides. En caso de complicaciones, rechazos, infecciones o efectos secundarios, se establecen descensos en su dosis, cambios de unos a otros, o bien sustituciones de alguna línea terapéutica por un fármaco antiproliferativo. Aunque en otros trasplantes de órganos sólidos se tiende a evitar el uso de calcineurínicos, por sus mayores efectos secundarios^(12,13), las observaciones en el trasplante cardiaco de mayor número de rechazos al suspender calcineurínicos⁽¹⁴⁾ ha desaconsejado el ensayar pautas de inmunosupresión libres de calcineurínicos en el TP.

Por el momento, no hay suficiente evidencia para apoyar una determinada combinación de fármacos u otra, aunque algunos estudios han mostrado menor tendencia a rechazos agudos y mayor tiempo libre de rechazo crónico con la combinación de tacrolimus y micofenolato más esteroides^(15,16) lo que, sin duda,

ha motivado un creciente uso de esta combinación frente a la pauta usada en los primeros años del TP (ciclosporina con azatioprina y esteroides) a pesar de la falta de evidencia completa sobre este beneficio⁽¹⁷⁾.

Uso práctico de los distintos inmunosupresores Calcineurínicos

Actúan en el interior de la célula T, inhibiendo la síntesis de la calcineurina, enzima necesaria para la síntesis de IL2. Dentro de este grupo se incluyen la ciclosporina y el tacrolimus. Entre sus efectos secundarios, los más frecuentes son el hirsutismo e hipertrofia gingival (más evidentes con la ciclosporina que con tacrolimus), hipertensión arterial, diabetes mellitus y dislipemia a veces desde los primeros días o semanas de su administración. En casi todos los pacientes su uso prolongado se asocia a daño renal en mayor o menor gravedad, muy relacionado con los niveles alcanzados en sangre del inmunosupresor, al igual que la hiperpotasemia, hipercloremia y acidosis tubular. El otro grupo de efectos secundarios muy frecuentes es la neurotoxicidad, que oscila desde temblor de manos (que desaparece con el tiempo) hasta insomnio, alteraciones del carácter e incluso cuadros más graves con convulsiones o encefalopatía posterior reversible, a veces asociado a niveles altos del fármaco por toxicidad directa aunque en otras ocasiones aparecen a pesar de niveles dentro del rango terapéutico adecuado. Estos fármacos desarrollan fotosensibilidad, por lo que el paciente debe evitar la exposición al sol para evitar a largo plazo el desarrollo de neoplasias cutáneas. La hepatotoxicidad (elevación de transaminasas y bilirrubina) y el síndrome hemolítico urémico (definido por insuficiencia renal, trombopenia y anemia) son menos frecuentes pero, especialmente el síndrome hemolítico urémico, se asocia a alta mortalidad. Todos los efectos secundarios son más frecuentes y graves cuando el fármaco se administra por vía intravenosa (i.v.), por lo que se debe evitar.

TABLA 1. Fármacos que interfieren en los niveles de calcineurínicos

Aumentan niveles de ciclosporina	Disminuyen niveles de ciclosporina	Aumentan nefrotoxicidad
Antagonistas del calcio	Rifampicina	Anfotericina B
Ketoconazol	Isoniacida	Aciclovir
Eritromicina	Fenitoína	Cefalosporinas
Doxiciclina	Fenobarbital	Melfalán
Anticonceptivos orales	Carbamacepina	Trimetropin
Hormonas sexuales	Valproato	Cimetidina
Aciclovir	Sulfamida	
Diuréticos	Trimetropin	
AntiH ₂		
Warfarina		

TABLA 2. Rangos deseables de ciclosporina en sangre (niveles valle, medidos a las 12 h de la última dosis administrada ng/ml)

Tiempo postTP	Creatinina < 1,5 mg/dl		Creatinina 1,5-2 mg/dl		Creatinina > 2 mg/dl	
	Objetivo	Aceptable	Objetivo	Aceptable	Objetivo	Aceptable
0-3 meses	350-450	300-500	300-350	250-375	250-300	200-350
3 a 6 meses	300-350	250-400	250-325	225-350	225-275	175-325
6 a 12 meses	250-300	200-375	200-300	150-350	200-250	150-300
1 a 2 años	200-300	150-350	175-250	150-300	150-200	125-275
2 a 3 años	150-250	125-300	125-200	100-275	100-200	100-250

Los calcineurínicos se metabolizan en hígado, mediante el citocromo P450, por lo que existen múltiples interacciones farmacológicas que deben ser tenidas en cuenta, por su alta toxicidad o riesgo de rechazos al provocar un descenso de niveles en sangre (la Tabla 1 recoge las interacciones más habituales).

Ciclosporina (Sandimun Neoral®)

Por vía oral se absorbe rápidamente, pero con una gran variabilidad dependiendo de los alimentos y la velocidad de tránsito intestinal, por lo que es necesario mantener siempre las mismas condiciones de administración (con o

sin comida). Su dosificación (véase Tabla 2) se ajusta para conseguir niveles valle distintos según el momento del trasplante y función renal. Los pacientes con fibrosis quística, cuya absorción es mucho más errática y el aclaramiento más acelerado, requieren dosis más altas e incluso repartir la dosis total en tres tomas, cada 8 h, a pesar de que la vida media del fármaco son 12 h. Cuando se precise cambiar la vía de oral por i.v., la sustitución se realizará de 3:1 en perfusión continua (diluyendo 50 mg en 50 ml de suero glucosado a un ritmo de 1-2 ml/hora ajustando el ritmo de infusión según niveles y la toxicidad).

TABLA 3. Dosificación habitual inmunosupresores de mantenimiento

Fármaco	Dosificación	Niveles	Nombre comercial y frecuencia de dosis
Ciclosporina	5 mg/kg/12 h	Necesita ajuste por niveles valle según tabla 1	Sandimun Neoral® cada 12 h
Tacrolimus	0,1-0,3 mg/kg/24 h repartido en dos tomas cada 12 h	Niveles valle: •10-20 ng/ml hasta 3 ^{er} mes •5-10 ng/ml después	Prograf® cada 12 h Advagraf® (liberación lenta) cada 24 h Modigraf® solución oral cada 12 h
Azatioprina	2 mg/kg/día	Para mantener plaquetas	Imurel® cada 24 h
Micofenolato	Con cellcept 1.000-1.500 mg/12 h Con myfortic 720-1.080 mg/12 h	> 60.000 y leucocitos > 35.000 cel/ml	Cellcept® cada 12 h Myfortic® cada 12 h
Everolimus	0,750-1 µg/12 h	Niveles valle entre 5 y 8 ng/ml	Certican® cada 12 h
Sirolimus	Dosis carga 3 veces la de mantenimiento Mantenimiento inicial = 2 mg/día	Niveles valle próximos a 9 ng/ml	Rapamune® cada 12 h
Esteroides	0,5 mg/kg/día hasta 3 ^{er} mes; luego, 0,1 mg/kg/día	No precisa ajuste	Prednisona® Dacortin®

Tacrolimus (Prograf®, Advagraf® o Modigraf®)

Al igual que el anterior, la absorción intestinal es irregular, su biodisponibilidad oscila en torno al 20% y disminuye si se administra junto a las comidas. La dosis oral de tacrolimus (véase Tabla 2) se debe ajustar por niveles valle, teniendo en cuenta que los pacientes pediátricos y con fibrosis quística deben recibir dosis de 1,5 a 2 veces superior. Cuando sea necesario utilizar la vía intravenosa, la dosis se reduce (0,01-0,05 mg/kg en perfusión continua protegida de la luz).

Antimetabolitos

Estos fármacos interfieren en la síntesis de ácidos nucleicos impidiendo la mitosis celular y, por tanto, su proliferación. Tanto la **azatioprina** (Imurel®) como el **micofenolato de mofetilo** (Cellcept®) pueden ser administrados por vía oral o i.v., con efectos secundarios

similares. Los más frecuentes son mielotoxicidad con anemia, neutropenia y trombopenia e intolerancia gástrica con dolor epigástrico, náuseas y vómitos, más intenso con micofenolato. Con menos frecuencia, estos fármacos se asocian al desarrollo de pancreatitis y hepatopatías y, a largo plazo, al desarrollo de tumores.

Su absorción oral es buena y se metabolizan en hígado pero excretando gran parte en forma activa por la orina, por lo que requieren reducir dosis en caso de insuficiencia renal. Su dosificación (Tabla 3) se regula según la aparición de efectos secundarios, sin necesidad de medir niveles. En el caso del micofenolato, existe otra formulación oral, **micofenolato sódico** (Myfortic®) con una recubierta entérica que mejora la tolerancia gástrica y su absorción, de manera que sus dosis son diferentes.

Antiproliferativos o antagonistas receptor IL2 o mTOR

Sirolimus (también llamado rapamicina) y everolimus actúan bloqueando la señal de proliferación mediante inhibición de la proteína transportadora intracelular mTOR, por lo que bloquean la acción de la IL2 sin alterar su síntesis, de ahí que sean denominados inhibidores de la señal de proliferación (PSI) o inhibidores de la mTOR (I-mTOR). Su acción no solo se produce en linfocitos sino en otras células, por lo que tiene efectos antiproliferativos a múltiples niveles. Actúan de forma diferente a los inhibidores de la calcineurina (CNI), por lo que pueden utilizarse en asociación, lo que potencia su efecto inmunosupresor, así como la toxicidad de ambos. Hay mucha menos experiencia con estos fármacos, especialmente en el TP, por lo que actualmente son considerados inmunosupresores de segunda línea o de rescate cuando el paciente desarrolla rechazo crónico o múltiples efectos secundarios con los anteriores, sin que se conozca exactamente en qué momento ni a qué dosis deben ser administrados y su uso está basado en consensos y experiencias previas^(18,19). Entre sus principales efectos secundarios destaca el retraso en la cicatrización, claramente demostrado con sirolimus⁽²⁰⁾ y también observado, aunque con menor evidencia, con everolimus. Este riesgo impide su administración hasta que se haya confirmado la cicatrización de la sutura bronquial para evitar dehiscencias y deben ser retirados siempre que el paciente precise algún tipo de intervención mayor. Entre sus efectos secundarios más frecuentes destacan la aparición de úlceras orales, riesgo de linfoma, HTA, edemas, fiebre, cefalea, alteraciones del K y Ca, hiperlipidemia, síntomas gastrointestinales, hiperglucemia, alteraciones hepáticas y mileotoxicidad. Se han descrito neumonitis, tanto por toxicidad directa con niveles altos, mejorando al suspender la medicación, como por toxicidad inmunológica sin relación con niveles en sangre. Aunque, por sí mismo, apenas altera la función renal, esta sí es frecuente cuando se emplean asociados a calcineurínicos

a dosis altas. Sin embargo, la combinación especialmente de everolimus con calcineurínicos a mitad de dosis de lo habitual ha demostrado mejorar la función renal en un elevado número de pacientes⁽²¹⁾. Las mismas interacciones medicamentosas descritas para los calcineurínicos son válidas para estos dos fármacos (Tabla 1) por metabolizarse a través del citocromo P450 del hígado.

Sirolimus o rapamicina (Rapamune®)

Se absorbe bien por vía oral, especialmente cuando se administra con alimentos y debe separarse al menos 4 horas de la ciclosporina porque aumenta mucho su absorción. Su dosificación (Tabla 3) no requiere ajustes en insuficiencia renal pero sí reducirlo en hepatopatía.

Everolimus (Certican®)

Al iniciar su administración, se debe reducir al 50 % la dosis de ciclosporina, dado que aumenta su absorción y, una vez alcanzado el rango terapéutico deseado de everolimus, reducir los niveles en sangre, tanto de ciclosporina como de tacrolimus al 50 % de lo que antes recibía el paciente (véase Tabla 3).

Anticuerpos antilinfocitarios

Pueden ser *anticuerpos policlonales*, linfoglobulinas, dirigidas frente a linfocitos circulantes y los existentes en órganos linfoides, produciendo una profunda linfopenia o bien *anticuerpos monoclonales* como basiliximab, daclizumab, alentuzumab o OKT3. La dosificación de cada uno de ellos se muestra en la tabla 4.

Anticuerpos policlonales

Existen dos fármacos: la **globulina antilinfocítica** Atgam® dirigida frente a linfocitos y la **globulina antitimocítica** Timoglobulina® dirigida frente a timocitos que se emplean casi exclusivamente como tratamiento de los episodios de rechazo no controlados con corticoides, o bien como tratamiento de inducción. Los principales efectos secundarios se deben a las proteínas heterólogas presentes en las preparaciones, que ocasionan fiebre, escalofríos,

TABLA 4. Dosificación habitual inmunosupresores de inducción

Fármaco	Dosificación	Ajustar según	Presentaciones
Linfoglobulina antilinfocítica	5-25 mg/kg/día Durante 7 a 14 días	Leucocitos > 3.000 cel/ml ³ CD3 < 25 células/ml ³	Atgam®
Linfoglobulina antitimocítica	1,5 mg/kg/día Durante 7 a 14 días	Leucocitos > 3.000 cel/ml ³ CD3 < 25 células/ml ³	Timoglobulina®
OKT3	5 mg/día Durante 10 a 14 días	CD3 < 25 células/ml ³	Orthoclone®
Basiliximab	20 mg el 1 ^{er} día y 20 mg el 4 ^o día	No requiere ningún ajuste	Simulect®
Daclizumab	2 mg/kg el 1 ^{er} día 1 mg/kg al 4 ^o día	No requiere ningún ajuste	Zenapax®
Alentuzumab	1 mg/día día 1 ^o , día 7 ^o y luego cada 14 días (hasta completar 5 dosis)	Leucocitos > 3.000 cel/ml ³ Plaquetas > 25.000	Campath®

artralgias y reacciones anafilácticas (por lo que el paciente debe ser premeditado con esteroides a dosis altas y antihistamínicos) además de leucopenia y trombopenia que obligan a su suspensión.

OKT3 (Orthoclone®)

Es un anticuerpo monoclonal anti CD3 de los linfocitos T, que bloquea la capacidad de respuesta frente a otros estímulos. Se administra en bolo intravenoso rápido tras premeditar al paciente con esteroides y antihistamínicos. Actualmente muy poco utilizado por sus mayores efectos secundarios.

Anticuerpos monoclonales frente a receptores de IL2

Las principales ventajas frente a los anticuerpos policlonales son que actúan específicamente frente a linfocitos T sin producir linfopenia generalizada, (por lo que tienen menor riesgo de desarrollar infecciones o tumores) y su cómoda administración en dosis únicas. Su dosificación se especifica en tabla 4.

Basiliximab (Simulect®)

Es un anticuerpo anti CD25 que bloquea el receptor específico de IL2 y por tanto im-

pide la proliferación de células T. Son mucho mejor tolerados que los anticuerpos policlonales pero entre sus efectos secundarios destaca Leucopenia, fiebre, hipo/hiperpostasemia, hiperuricemia, hipofosfatemia, vómitos y diarrea. Cuando se administra en pacientes ya expuestos previamente al fármaco puede provocar reacción de hipersensibilidad, por lo que esto debe ser evitado incluso en caso de retrasplante.

Daclizumab (Zanapax®)

Es igualmente un anti CD25. Ha demostrado disminuir y retrasar el primer episodio de rechazo agudo aunque hay información contradictoria. Entre sus efectos secundarios objetivamos hiper o hipotensión arterial, taquicardias, trombosis, tos, edema pulmonar, derrame pleural, vómitos, diarrea y dolor abdominal.

Alentuzumab (Campath®)

Un antiCD52 existente en la superficie de todas las células del sistema inmune que provoca la lisis de linfocitos T, linfocitos B, monocitos y macrófagos. Se asocia a mayor riesgo de infecciones, citopenias e incluso reacciones anafilácticas de forma similar a lo descrito con

los anticuerpos policlonales⁽²²⁾. Su administración es intravenosa de forma lenta tras premedicar al paciente.

Corticoides

Inhiben la producción de IL1 por los macrófagos y, por tanto, inhiben la producción de IL2 por linfocitos T activados. Su administración se inicia de forma i.v. antes de la reperusión de cada injerto, con dosis entre 500-1.000 mg, disminuyendo en los primeros días con pautas variables (Tabla 3). Aunque no hay estudios bien diseñados para extraer conclusiones, a largo plazo en un 5% de pacientes, se puede eliminar estos fármacos manteniendo solo una inmunosupresión con dos líneas. Durante los episodios de rechazo agudo se administra metilprednisolona (dosis entre 10-15 mg/kg/día durante 3 días, con descenso posterior hasta la dosis previa). Aunque sus efectos secundarios pueden aparecer de una forma aguda asociados a dosis altas, como euforia o depresión, excitabilidad neuronal o incluso cuadros psicóticos, la mayoría se asocian a su uso crónico como hipertensión arterial, diabetes, hirsutismo, osteoporosis, cataratas, úlcus péptico, hiperlipidemia, impotencia, necrosis aséptica ósea y miopatía esteroidea.

Otros fármacos empleados con fines inmunosupresores

Actualmente, algunos fármacos no inmunosupresores han demostrado tener un efecto antiinflamatorio e inmunomodulador, consiguiendo así mayor respuesta inmune frente al injerto pero sin incrementar el riesgo de infecciones. Entre estos inmunomoduladores, el más empleado en la actualidad es la **azitromicina**. Los primeros estudios⁽²³⁾ mostraron una buena respuesta a la azitromicina en los pacientes en los que se demostraba en el rechazo crónico un predominio de neutrófilos en el lavado broncoalveolar, aunque estudios posteriores proponen su utilización no solo como tratamiento del rechazo crónico sino como prevención⁽²⁴⁾. Por este motivo, cada vez la azitromicina a dosis de 250 mg 3 días a la

semana de forma indefinida se incluye entre la terapia del paciente trasplantado.

Este mismo efecto inmunomodulador se ha demostrado más recientemente con las **estatinas**, si bien su aplicación clínica aún es más limitada por la escasez de estudios que muestren cuándo y en qué pacientes deben ser administradas⁽²⁵⁾.

PROFILAXIS DE INFECCIONES

La incidencia de infecciones en el TP es muy elevada, favorecidas por múltiples factores bien del receptor (como edad avanzada, FEV₁ < 35%, colonización previa, ausencia de inmunidad frente a virus, infección latente) bien del donante (como la colonización del injerto) o bien por características del trasplante, (desnervación del injerto y, por tanto, menor reflejo de tos, isquemia en sutura, elevada inmunosupresión indefinida, tiempo prolongado de ventilación invasiva).

Por ello, la terapia postrasplante incluye los fármacos necesarios para evitar o postponer el desarrollo de las infecciones más frecuentes tanto bacterianas, como víricas y fúngica.

Profilaxis antibiótica precirugía

Se inicia una pauta de antibióticos según los gérmenes aislados pretrasplante y en el broncoaspirado del donante y del receptor obtenidas durante la cirugía⁽²⁶⁾. En caso de no existir aislamientos, se inicia en el preoperatorio antibióticos de amplio espectro como amoxicilina clavulánico o piperacilina-tazobactam o un carbapenem o quinolona^(27,28) que se mantienen durante 10-14 días. La presencia de *Pseudomonas* es aconsejable tratarla con dos fármacos de diferente grupo y es posible añadir un tercer fármaco por vía inhalatoria cuando el paciente presente una colonización crónica pretrasplante o exista resistencia a varios fármacos, pudiendo optar por colimicina o tobramicina⁽²⁹⁾. Ante la presencia de cocos positivos tanto en donante como en receptor, deben utilizarse fármacos con cobertura para el *Staphylococcus aureus* metilicil resistente ya sea linezolid o vancomicina.

TABLA 5. Profilaxis del CMV. Ajuste de dosis según función renal

Profilaxis del CMV. Dosis de ganciclovir i.v. y de valganciclovir v.o.

Filtrado glomerular (ml/min)	Dosis de ganciclovir i.v.	Dosis de valganciclovir v.o.
> 70	5 mg/kg/día	900 mg/día
60-69	2,5 mg/kg/día	900 mg/día
50-59	2,5 mg/kg/día	450 mg/día
40-49	1,25 mg/kg/día	450 mg/día
25-39	1, 25 mg/kg/día	450 mg/48 horas
10-24	0,625 mg/kg/día	450 mg/2 veces a la semana
< 10	0,625 mg/kg/3 días por semana o tras hemodiálisis	

En la elección de los antibióticos no sólo hay que tener en cuenta la sensibilidad de los gérmenes sino las interacciones y potenciación de efectos secundarios, especialmente con calcineurínicos, por lo que se tiende a evitar el uso de antibióticos nefrotóxicos como vancomicina o aminoglucósidos o bien el imipenem debido a su mayor neurotoxicidad frente al meropenem.

El empleo de mupirocina tópica desde el momento de la cirugía ha demostrado disminuir las infecciones por *Staphylococcus aureus*⁽⁵⁰⁾.

Profilaxis postrasplante

Profilaxis bacterianas

La profilaxis iniciada en el preoperatorio se mantendrá durante 14 días. En caso de persistir postrasplante la colonización por *Pseudomonas* se mantendrá la profilaxis con tobramicina o colimicina nebulizada mientras se demuestre colonización.

Profilaxis vírica

Citomegalovirus (CMV)

Debido a la alta incidencia de infección por CMV y su asociación con rechazo, está indicada la profilaxis universal de todos los pacientes con TP excepto cuando coinciden receptores y donante serológicamente negativos (R-/D-)^(51,52). El empleo hace años de profilaxis demostró una reducción del 50% en

la incidencia de infecciones por CMV⁽⁵²⁾. Tras disponer de valganciclovir oral (con buena absorción oral frente al ganciclovir), fue posible diseñar estrategias prolongadas de profilaxis. Los estudios comparando el beneficio de pautas cortas de profilaxis (3 meses) frente a pautas más largas de 6 o 12 meses⁽⁵³⁻⁵⁵⁾ han mostrado menor incidencia, no solo de infección por CMV con las pautas largas, sino también menor incidencia de rechazo crónico.

Sin embargo, el empleo de valganciclovir oral, principal fármaco actualmente utilizado en esta profilaxis, se asocia a numerosos efectos secundarios como insuficiencia renal y mielotoxicidad. En general se tiende a mantener entre 3 y 6 meses, ajustando la dosis según la función renal en cada momento (en la Tabla 5 se presentan las dosis a administrar de ganciclovir i.v. y valganciclovir oral ajustadas a la insuficiencia renal medida por filtrado glomerular).

Una vez suspendida la profilaxis, se debe mantener una estrecha vigilancia de la replicación vírica del CMV, profilaxis conocida como tratamiento anticipado⁽⁵²⁾ mediante la monitorización, al menos mensual o bimensual, de antigenemia para CMV en sangre y la carga vírica mediante PCR.

Hepatitis B

Aquellos pacientes que no presenten adecuada inmunización frente a la hepatitis B

TABLA 6. Profilaxis de infecciones fúngicas

Fármaco	Dosis	Periodicidad	Administración
Anfotericina liposomal (Ambisome®)	25 mg	Cada 48 horas hasta el 2º mes Semanal del 2º-6º mes Quincenal > 6º mes	Nebulizado (un vial de 50 mg en 12 cc de agua destilada, nebulizar la mitad)
Anfotericina lipídica (Abelcet®)	25 mg	Diario durante 1 semana, luego cada 48 durante 14 días y, posteriormente, semanal	No necesita diluir. Se administra 5 ml (25 mg)
Voriconazol (Vfend®)	200 mg. Con dosis de carga de 400 mg/12 h el 1º día	Cada 12 horas	Oral o i.v.

(cuantificación de anticuerpos antiHBs < 100 UI/ml) en aquellos que sean portadores de antiHBc positivo o en el caso de que el donante sea antiHBc positivo, se debe añadir a la terapia del paciente trasplantado la prevención de la hepatitis B. No existen adecuados estudios que demuestren la pauta más aconsejable pero las últimas recomendaciones^(36,37) aconsejan el empleo de por vida de lamivudina a dosis de 100 mg diario, frente al uso de inmunoglobulina específica frente al virus B que ha sido empleado en otras pautas anteriores⁽³⁸⁾. Aún es más discutible y no hay experiencias publicadas sobre el riesgo de hepatitis B tras la inmunosupresión del TP en pacientes con HBs Ag +, teóricamente podría realizarse profilaxis con tenofovir o entecavir antes de la cirugía del trasplante con vistas a reducir la carga vírica circulante⁽³⁶⁻⁴²⁾, tal y como se hace en otros trasplantes de órganos sólidos, pero no disponemos de experiencias sobre sus resultados tras la inmunosupresión que se ha de mantener en el TP.

Profilaxis fúngica

Dada la alta incidencia de infecciones fúngicas y, especialmente, infecciones de la vía aérea (traqueobronquitis) en postrasplante

inmediato, lo que supone una elevada mortalidad y riesgo de dehiscencias de sutura⁽⁴³⁾, el paciente con TP debe recibir profilaxis antifúngica. No hay evidencias sobre cuál es la pauta más aconsejable aunque, en la mayoría de los grupos, se opta por una profilaxis nebulizada con anfotericina liposomal (Ambisome®) o anfotericina lipídica (Abelcet®) iniciadas desde el 1º día postTx y mantenidas a largo plazo (en algunos programas de trasplante se opta por su suspensión a los 6 meses y en otros se mantiene de por vida). Otra opción de profilaxis es el empleo de azoles orales, especialmente voriconazol⁽⁴⁴⁾, asociado a mayor índice de complicaciones por sus efectos secundarios (hepatotoxicidad y neurotoxicidad) además de incrementar los niveles en sangre de calcineurínicos, de manera que su empleo obliga a una reducción de al menos un tercio la dosis de ciclosporina o tacrolimus que estuviera tomando. Pautas de profilaxis en tabla 6.

Profilaxis del *Pneumocystis jirovecii*

Se realizará profilaxis desde el postrasplante inmediato, al menos desde la tercera semana con cotrimoxazol-trimetropin que se mantiene de por vida⁽⁴⁵⁾.

TABLA 7. Esquema básico de la terapia postrasplante pulmonar en paciente estable

	1 h antes de desayuno 8:00 am	Desayuno	Comida	1 h antes de cena 8:00 pm	Cena
Inmunosupresores					
Ciclosporina o tacrolimus	x			x	
Azhiatropina o micofenolato		x			
Esteroides		x			x
Inmunomoduladores					
Azitromicina	250 mg 3 días a la semana a cualquier hora				
Profilaxis de infecciones					
Frente a bacterias	Según colonización				
Frente a virus valganciclovir	900 mg				
Frente a hongos	Anfotericina lipídica o liposomal nebulizada durante 6 meses o indefinida				
Frente a <i>P. jirovecii</i>	Cotrimoxazol-trimetropin 800 mg 3 días por semana cualquier hora				
Otros fármacos					
Magnesio		x			x
Omeprazol		x			

OTRAS TERAPIAS

Dada la alta incidencia de efectos secundarios producidos tanto por los inmunosupresores como por las profilaxis antiinfecciosas los pacientes con TP deben añadir en su terapia habitual los siguientes fármacos.

Prevención de complicaciones gastrointestinales

Para evitar el reflujo gastroesofágico provocado por los inmunosupresores se añade a su tratamiento diario inhibidores de la bomba de protones (esto no solo es un tratamiento sintomático sino que trata de evitar microaspiraciones que favorezcan a largo plazo el rechazo crónico).

Además, con frecuencia los inmunosupresores provocan problemas graves de gastroparesia como íleo adinámico o pseudo-obstrucción intestinal, por lo que en algunos casos requieren tratamiento con procinéticos y laxantes.

Todo esto es especialmente relevante en pacientes con fibrosis quística que deberán prevenir el íleo meconial con laxantes y enzimas pancreáticos, llegando en ocasiones a requerir la administración oral de mucolíticos a altas dosis para evitar la impactación de heces (Fluimil antidoto® al 20 % por vía oral disuelto en vaso de agua).

Prevención de complicaciones neurológicas

Dado que algunos factores metabólicos como la hipomagnesemia, se asocian a mayor incidencia de crisis convulsivas con calcineúricos, es habitual que estos pacientes reciban los primeros meses postrasplante suplementos de magnesio hasta la estabilización y descenso de niveles de estos fármacos.

Profilaxis de osteoporosis

Debido al uso continuo de corticoides, es importante realizar una adecuada profilaxis de

osteoporosis con suplementos de calcio y vitamina D diaria, además de difosfonatos orales, ya sea en pautas semanales o mensuales. Otra opción es el empleo de dosis anuales de ácido zoledrónico i.v. (5 mg) iniciado en el postrasplante inmediato^(46,47).

Otros

En caso de aparición de HTA, dislipemia o diabetes, deben añadirse los fármacos necesarios para su control. Entre los antihipertensivos es preferible, para prevenir la insuficiencia renal, utilizar antagonistas de la angiotensina o bien antagonistas del calcio (diltiacem, reduciendo siempre las dosis de calcineurínicos puesto que incrementan sus niveles). En caso de diabetes se optará por el paso a insulina de forma precoz antes de tener que utilizar dosis muy altas de antidiabéticos orales para evitar favorecer la insuficiencia renal asociada en casi todos los pacientes con los fármacos inmunosupresores.

Como resumen de toda la terapia postrasplante, en la tabla 7 se muestra un esquema del tratamiento básico que suelen mantener de una forma continuada los pacientes con TP, en el que hacemos especial mención a insistir en los horarios de ciertas medicaciones que ayudan a mantener un equilibrio estable de sus niveles en sangre al facilitar su absorción.

BIBLIOGRAFÍA

- Chinen J, Buckley RH. Transplantation immunology: solid organ and bone marrow. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 12: S324-35.
- Snyder LD, Palmer SM. Immune mechanisms of lung allograft rejection. *Semin Respir Crit Care Med.* 2006; 27 (5): 534-43.
- Palmer SM, Miralles AP, Lawrence CM et al. Rabbit antithymocyte globulin decreases acute rejection after lung transplantation: results of a randomized, prospective study. *Chest.* 1999; 116 (1): 127-33.
- Hartwig MG, Snyder LD, Appel JZ III et al. Rabbit anti-thymocyte globulin induction therapy does not prolong survival after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2008; 27 (5): 547-53.
- Burton CM, Andersen CB, Jensen AS et al. The incidence of acute cellular rejection after lung transplantation: a comparative study of anti-thymocyte globulin and daclizumab. *J Heart Lung Transplant.* 2006; 25 (6): 638-47.
- Brock MV, Borja MC, Ferber L et al. Induction therapy in lung transplantation: a prospective, controlled clinical trial comparing OKT3, anti-thymocyte globulin, and daclizumab. *J Heart Lung Transplantation.* 2001; 12: 1282-90.
- Hachem RR, Yusen RD, Chakinala MM et al. The impact of induction on survival after lung transplantation: an analysis of the International Society for Heart and Lung Transplantation Registry. *Clin Transplant.* 2008; 22 (5): 603-8.
- Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY 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 Transplantation.* 2012; 31: 1073-86.
- Burton CM, Iversen M, Scheike T et al. Minimal acute cellular rejection remains prevalent up to 2 years after lung transplantation: a retrospective analysis of 2697 transbronchial biopsies. *Transplantation.* 2008; 85 (4): 547-53.
- Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY 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 Transplantation.* 2012; 31: 1073-86.
- Floreth T, Bhorade SM, Ahya VN. Conventional and novel approaches to immunosuppression. *Clin Chest Med.* 2011; 32 (2): 265-77.
- Flechner SM, Kobashigawa J, Klintmalm G. Calcineurin inhibitor-sparing regimens in solid organ transplantation: focus on improving renal function and nephrotoxicity. *Clin Transplant.* 2008; 22 (1): 1-15.
- Ide K, Tanaka Y, Onoe T, Banshodani M et al. Evidence for the immunosuppressive potential of calcineurin inhibitor-sparing regimens in liver transplant recipients with impaired renal function. *J Transplant.* 2011; 2011: 483727.
- Celik S, Doesch AO, Konstandin MH, Kristen AV, Ammon K, Sack FU et al. Increased incidence of acute graft rejection on calcineurin inhibitor-free immunosuppression after heart transplantation. *Transplant Proc.* 2011; 43 (5): 1862-7.
- Borro JM, Bravo C, Sole A, Usetti P, Zurbano F, Lama R et al. Conversion from cyclosporine to tacrolimus stabilizes the course of lung function in lung transplant recipients with bronchiolitis

- obliterans síndrome. *Transplant Proc.* 2007; 39 (7): 2416-9.
16. Hachem RR, Yusen RD, Chakinala MM et al. A randomized controlled trial of tacrolimus versus cyclosporine after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2007; 26 (10): 1012-8.
 17. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY 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 Transplantation.* 2012; 31: 1073-86.
 18. Román A, Ussetti P, Zurbano F et al. A retrospective 12-month study of conversion to everolimus in lung transplant recipients. *Transplant Proc.* 2011; 43: 2693-8.
 19. de Pablo A, Santos F, Solé A et al. Recommendations on the use of everolimus in lung transplantation. *Transplantation Reviews.* Admitted. (pendiente de su publicación).
 20. 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.
 21. Gullestad L, Iversen M. Everolimus with reduced calcineurine inhibitor in thoracic transplant recipients with renal dysfunction: a multicenter, randomized trial. *Transplantation.* 2010; 89: 864-72.
 22. Thacker J, Toyoda Y. Lung and heart-lung transplantation at University of Pittsburgh: 1982-2009. *Clinic Transplant.* 2009; 179-95.
 23. Gerhardt SG, McDyer JF, Giris RE, Conte JV, Yang SC, Orens JB. Maintenance azithromycin therapy for bronchiolitis obliterans syndrome results of a pilot study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 168: 121-5.
 24. Vos R, Vanaudenaerde BM, Verleden SE, De Vleeschauwer SI, Willems-Widyastuti A, Van Raemdonck DE et al. A randomised controlled trial of azithromycin to prevent chronic rejection after lung transplantation. *Eur Respir J.* 2011; 37: 164-72.
 25. Ropponen JO, Syrjälä SO, Hollmén M et al. Effect of simvastatin on development of obliterative airway disease: an experimental study. *J Heart Lung Transplant.* 2012; 31 (2): 194-203.
 26. Luong ML, Morrissey O, Husain S. Assessment of infection risks prior to lung transplantation. *Curr Opin Infect Dis.* 2010; 23 (6): 578-83.
 27. Aguilar-Guisado M, Givald J, Ussetti P, et al. Pneumonia after lung transplantation in the resitra Cohort: a multicenter prospective study *American Journal of Transplantation.* 2007; 7: 1989-996.
 28. Fishman J. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med.* 2007; 357: 2601-14.
 29. Avery RK. Prophylactic strategies before solid-organ transplantation. *Curr Opin Infect Dis.* 2004; 17 (4): 353-6.
 30. Bode LG, Kluytmans JA, Wertheim HF et al. Preventing surgical-site infections in nasal carriers of *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med.* 2010; 362: 9-17.
 31. Kotton C, Kumar D, Caliendo AM et al. On behalf of the Transplantation Society International CMV Consensus Group International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid Organ Transplantation. *Transplantation.* 2010; 89 (7): 779-95.
 32. de la Torre-Cisnero J, Fariñas MC, Castónc JJ et al. GESITRA-SEIMC/REIPI recommendations for the management of cytomegalovirus infection in solid-organ transplant patients *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011; 29 (10): 735-58.
 33. Monforte V, López C, Santos F et al. A Multicenter Study of Valganciclovir Prophylaxis up to Day 120 in CMV-Seropositive Lung Transplant Recipients *American Journal of Transplantation.* 2009; 9: 1134-41.
 34. Valentine V, Weill D, Gupta MR et al. Ganciclovir for cytomegalovirus: a call for indefinite prophylaxis in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2008; 27: 875-81.
 35. Palmer SM, Limaye AP, Banks M et al. Extended Valganciclovir Prophylaxis to Prevent Cytomegalovirus After Lung Transplantation *Ann Intern Med.* 2010; 152: 761-9.
 36. Shitrit AB, Kramer MR, Bakal I, Morali G, Ben Ari Z, Shitrit D. Lamivudine prophylaxis for hepatitis B virus infection after lung transplantation. *Ann Thorac Surg.* 2006; 81: 1851-2.
 37. Grossi P, Dalla Gasperina D, Furione M, Viganò M, Minoli L. Lamivudine treatment for HBV infection following thoracic organ transplantation. *Transplant Proc.* 2001; 33: 1576-8.
 38. Viral hepatitis guidelines in hemodialysis and transplantation. *Am J Transplant.* 2004 ;4 Supl 10: 72-82.
 39. Vallet-Pichard A, Fontaine H, Mallet V et al. Viral hepatitis in solid organ transplantation other than liver. *J Hepatol.* 2011; 55 (2): 474-82.
 40. Barclay S, Pol S, Mutimer D et al. The management of chronic hepatitis B in the immuno-

- compromised patient: recommendations from a single topic meeting. *J Clin Virol.* 2008; 41 (4): 243-54.
41. European Association for the study of the liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2012; 57 (1): 167-85.
 42. Sánchez MJ, Buti M, Homs M et al. Successful use of entecavir for a severe case of reactivation of hepatitis B virus following polychemotherapy containing rituximab. *J Hepatol.* 2009; 51 (6): 1091-6.
 43. Murthy SC, Blackstone EH, Gildea TR et al. Members of Cleveland Clinic's pulmonary transplant team. Impact of anastomotic airway complications after lung transplantation. *Ann Thorac Surg.* 2007; 84 (2): 401-9.
 44. Neoh CF, Snell GI, Kotsimbos T et al. Antifungal prophylaxis in lung transplantation—a world-wide survey. *Am J Transplant.* 2011; 11 (2): 361-6.
 45. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med.* 2007; 357 (25): 2601-14.
 46. Cohen A et al. Osteoporosis postrasplante. Metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism, Sixth Edition. Medical Trends; 2007. p. 369-77.
 47. Ebeling PR. Approach to the patient with transplantation-related bone loss. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94 (5): 1483-90.