

Actualización del Trasplante Pulmonar en España

JOSÉ MARÍA BORRO

Servicio de Cirugía Torácica y Trasplante Pulmonar
Hospital Universitario de A Coruña
Xubias de Arriba, 84. 15006 - Coruña

e-mail: jbormat@sergas.es

RESUMEN

El trasplante de pulmón (TxP) es un tratamiento aceptado que mejora la supervivencia, el pronóstico y la calidad de vida de un grupo seleccionado de pacientes que padecen determinadas enfermedades pulmonares en estadio avanzado. Debido a la escasez de órganos, el número de pacientes en lista de espera es superior al de trasplantes por año, por lo que es crucial establecer estrategias para aumentar el número de donantes válidos.

El pronóstico a largo plazo después del TxP no consigue habitualmente los niveles de supervivencia observados en el trasplante de otros órganos sólidos. Quizás el principal problema en el TxP es su conexión directa con el exterior, que facilita la entrada de gérmenes y otras toxas que hacen al pulmón trasplantado la principal diana de las complicaciones post-trasplante. Las infecciones pulmonares y la disfunción crónica del injerto, que a veces se solapan, son el principal factor limitante en la calidad de vida del paciente y en su supervivencia. Otros problemas frecuentes son el rechazo, las complicaciones bronquiales y la disfunción primaria del injerto. Sin embargo, los resultados muestran mejoras prometedoras en los últimos años. El presente trabajo analiza la situación actual del TxP en España.

Palabras clave: trasplante, pulmón, receptores, donantes

Introducción

El TxP se ha convertido en una alternativa terapéutica real para un grupo seleccionado de pacientes con determinadas enfermedades pulmonares en estadio avanzado a los que ofrece una prolongación de la supervivencia y mejora de calidad de vida. Los trabajos experimentales de los años 50 permitieron al Dr. James Hardy¹, realizar en 1963 el primer TxP unilateral en el hombre. Entre 1963 y 1980 se

publicaron en la literatura internacional 38 trasplantes pulmonares con cortas supervivencias². A partir de 1980, gracias fundamentalmente a la utilización de la ciclosporina-A como inmunosupresor (Borel)³, el grupo de la Universidad de Stanford⁴, comenzó a obtener resultados aceptables con el trasplante cardiopulmonar experimental y clínico. Tras realizar estudios de la revascularización bronquial⁵ y dos fracasos clínicos⁶, en 1982 el grupo de Toronto publicó una supervivencia de larga duración tras trasplante unilateral

	2006	2007	2008	2009	2010	Total
<i>H. Vall d'Hebrón, Barcelona</i>	23	41	48	41	59	212
<i>H. Vall d'Hebrón Infantil, Barcelona</i>	4	2	3	10	2	21
<i>C.H.U. A Coruña, A Coruña</i>	23	35	40	40	46	184
<i>H. Puerta del Hierro, Madrid</i>	46	35	31	34	35	181
<i>H. Marqués de Valdecilla, Santander</i>	25	16	23	33	30	127
<i>H. La Fe, Valencia</i>	26	30	23	24	24	127
<i>H. Reina Sofía, Córdoba</i>	22	26	23	27	25	123
<i>H. Doce de Octubre, Madrid</i>			1	10	14	25
Total	169	185	192	219	235	1.000

Tabla I: Actividad de los centros por año. Fuente: Registro Español de Trasplante Pulmonar.

en dos pacientes con estadio terminal por enfermedad intersticial pulmonar⁷ y describió la técnica definitiva del TxP⁸.

En España, los primeros trabajos experimentales de TxP se publicaron en 1963⁹. Desde entonces tuvieron que pasar casi 30 años para que en febrero de 1990¹⁰ se publicara el primer trasplante cardiopulmonar con supervivencia prolongada (15 años), y los primeros trasplantes uni- (1990)¹¹ y bi-pulmonares (1992)¹². En 1993 se trasplantó el primer paciente con fibrosis quística¹³ y en febrero de 1994 se realizó el primer TxP infantil¹⁴. Tras estos inicios el TxP se ha convertido en una realidad clínica en España, con 7 unidades que atienden a la mayor parte del territorio nacional. La evolución de trasplante pulmonar en los distintos centros españoles se muestra en la tabla 1.

Receptores

El proceso de selección es uno de los momentos más importantes del TxP, de gran incertidumbre para el paciente, de difícil decisión para el médico que lo aconseja y remite, y un

cierto conflicto ético para el grupo de trasplante por tener que dejar a ciertos enfermos fuera de la lista de trasplante, basándose para ello frecuentemente en variables subjetivas. Por esta última razón, la decisión la toma habitualmente un comité formado por profesionales con experiencia contrastada. Las indicaciones y contraindicaciones descritas a continuación deben entenderse como una orientación para valorar a los pacientes de forma individualizada.

Indicaciones y contraindicaciones

Se considera candidatos a TxP a aquellos pacientes que, habiendo llevado un tratamiento correcto, presentan insuficiencia respiratoria avanzada no reversible, habitualmente dependiente de oxígeno, que les impide realizar una actividad cotidiana normal, sin tratamiento alternativo y con una esperanza de vida inferior a los dos años. Los ingresos repetidos por agravación respiratoria, que pongan en peligro la vida del paciente son un factor importante a considerar en el momento de su inclusión en lista de espera. Los candidatos potenciales debe ser capaces de comprender el procedimiento de selección, asumir los riesgos y el beneficio potencial del TxP y mantener su situación física durante el periodo de lista de espera.

El objetivo principal del TxP debe ser mejorar la supervivencia de los pacientes. Dicha supervivencia ha sido demostrada en la fibrosis quística (FQ), la fibrosis pulmonar (PF) y en la hipertensión arterial pulmonar (HAP). No cabe duda que, aunque algún trabajo sugiere la inexistencia de diferencias significativas en la supervivencia de los pacientes trasplantados por enfisema, la enorme mejoría de la calidad de vida hace que todos los grupos consideren estos pacientes candidatos a TxP cuando se cumplen los criterios de selección. La opinión del paciente correctamente informado debiera valorarse y considerarse en la toma de decisión final.¹⁵

Con este planteamiento pueden considerarse contraindicaciones absolutas aquellas condiciones en las que el paciente, con un alto grado de probabilidad, tendría una supervivencia menor con el TxP que sin él. La normativa SEPAR, que recoge y actualiza las recomendaciones de la ISHLT, ha establecido recientemente un consenso entre grupos españoles de TxP¹⁶, considerando contraindicaciones absolutas:

1. Neoplasias en los 2 años previos, con la excepción del carcinoma basocelular y espinocelular.

2. La neoplasia pulmonar contraindica el TP. Se recomienda un período libre de enfermedad entre 3 y 5 años. La indicación en el carcinoma bronquioloalveolar es controvertida y, en todo caso, ha de valorarse de manera individualizada.

3. El TxP exige normalidad del resto de los órganos sólidos (corazón, hígado, riñón), por lo que su enfermedad avanzada e irreversible supone una contraindicación, debido a la importancia que tiene en el postoperatorio del trasplante. Sin embargo, la posibilidad de realizar trasplantes múltiples (cardiopulmonar, hepatopulmonar o pulmón-riñón) es una realidad que debiera considerarse, siempre que dicha enfermedad sea la única contraindicación para el TP. La cardiopatía isquémica, con mala función ventricular, entra dentro de estas contraindicaciones si las lesiones no son tratables con stents o con by-pass, que podrían realizarse en el propio acto quirúrgico.

5. Infección extrapulmonar incurable, que incluye la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y algunos casos de virus B y virus C de la hepatitis. Sin embargo, el tratamiento antiviral ha modificado la

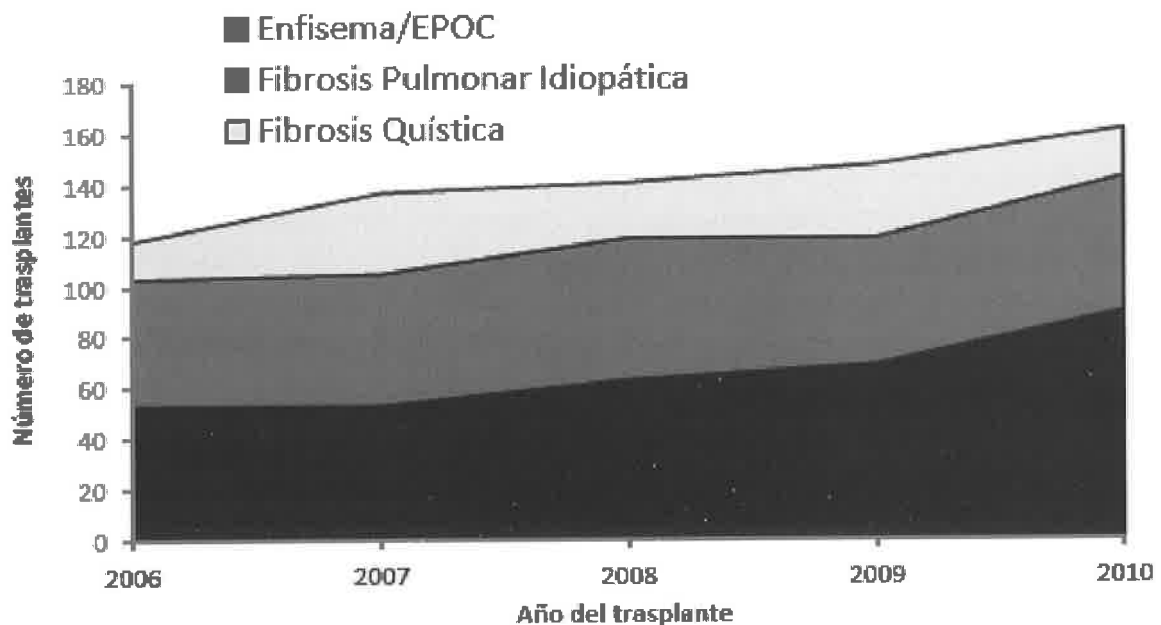


Figura 1. Evolución de las indicaciones más frecuentes. Fuente Registro Español de Trasplante Pulmonar.

ENFERM.	MOMENTO DE ENVIAR AL PACIENTE	MOMENTO DE INCLUIR EN LISTA DE ESPERA
EPOC (20)	Índice BODE superior a 5	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con un índice BODE entre 7 y 10 o al menos uno de los siguientes criterios: • Hospitalización por exacerbación con hipercapnia ($PCO_2 > 50$ mm Hg) • Hipertensión pulmonar y/o cor pulmonale • $FEV_1 < 20\%$ y $DLCO < 20\%$ o enfisema homogéneo
FQ	<ul style="list-style-type: none"> • FEV_1 inferior al 30% del previsto o con descenso rápido, especialmente en mujeres jóvenes. • Exacerbación con ingreso en UCI • Exacerbaciones frecuentes que precisen antibioterapia. • Neumotórax de repetición o persistente. • Hemoptisis repetida no controlada con embolización. 	<ul style="list-style-type: none"> • Fracaso respiratorio con oxigenoterapia • Hipercapnia • Hipertensión pulmonar
FPI	<ul style="list-style-type: none"> • Evidencia radiográfica o histológica de Neumonía Intersticial Usual (UIP), con independencia de la Capacidad Vital. • Evidencia histológica de Neumonía Intersticial No Específica (NSIP). 	<ul style="list-style-type: none"> • Evidencia radiográfica o histológica de UIP y una de las siguientes: • $DLCO < 39\%$ del valor de referencia. • Descenso $>10\%$ de FVC en los últimos 6 meses. • Saturación $< 88\%$ durante la 6-MWT. • Patrón en panal en la TACAR (fibrosis > 2). • Evidencia histológica de NSIP y alguna de las siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • $DLCO < 35\%$ del valor de referencia. • Descenso $>10\%$ de FVC o descenso $>15\%$ en $DLCO$ en los últimos 6 meses
HPP	<ul style="list-style-type: none"> • Clase funcional III / IV NYHA a pesar del tratamiento. • Deterioro rápidamente progresivo. 	<ul style="list-style-type: none"> • Persistencia de la clase III / IV a pesar del tratamiento a dosis máximas. • 6-MWT < 350 metros o en descenso progresivo. Falta de respuesta al tratamiento con epoprostenol o equivalente. • Índice cardíaco < 2 litros / min / m^2. • Presión en aurícula derecha > 15 mm Hg.
Sarcoidosis	Clase funcional III / IV NYHA.	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución de la capacidad de ejercicio (Clase funcional III / IV NYHA) y una de las siguientes: • Hipoxemia en reposo. • Hipertensión Pulmonar. • Presión en aurícula derecha > 15 mm Hg.
Linfangio	Clase funcional III / IV NYHA.	<ul style="list-style-type: none"> • Empeoramiento intenso de la función pulmonar y de la capacidad de ejercicio (e.g.: $VO_2 \text{ max} < 50\%$ del valor de referencia). • Hipoxemia en reposo.
Granuloma eosinófilo	• Clase funcional III / IV NYHA.	<ul style="list-style-type: none"> • Empeoramiento intenso de la función pulmonar y de la capacidad de ejercicio • Hipoxemia en reposo

Tabla II: Recomendaciones para remitir al paciente e incluirlo en lista de espera de trasplante pulmonar.

evolución de los pacientes con VIH, y actualmente se han demostrado buenos resultados en casos trasplantados de pacientes con VIH, siempre que se cumplan los criterios de no presentar replicación viral, tener unos CD4+ > 200 cel/mm³ y no haber sufrido infecciones o tumores relacionados con su VIH¹⁷

6. Deformidades importantes de la caja torácica o enfermedad neuromuscular progresiva.

7. Enfermedades psiquiátricas mayores y trastornos del comportamiento, incluyendo la adicción a drogas sin capacidad de abstinencia a largo plazo. Deben valorarse por el psiquiatra y tienen gran importancia en la decisión de trasplante, ya que el mal cumplimiento postoperatorio conduce habitualmente al fracaso del órgano trasplantado.

Además existen factores que incrementan el riesgo de fracaso del TxP y en si mismos no debieran considerarse contraindicación absoluta, si bien la importancia o la coincidencia de 2 o 3 de estos factores pudieran hacer desaconsejar el trasplante, por lo que la decisión deberá tomarse de forma individualizada por cada equipo trasplantador, en función de su experiencia:

1. El consenso internacional actual propone que la edad no sea, por si misma, una contraindicación al TxP. Aún a sabiendas de que los pacientes de mayor edad, con buena condición física y sin comorbilidad, tienen peor supervivencia que los jóvenes, este no parece un argumento suficiente para su no aceptación. Como orientación puede decirse que, en la mayor parte de los grupos de TxP, los topes de edad suelen estar en los 70 años para el Tx unipulmonar, los 65 para el bipulmonar y los 55 para el trasplante combinado.

2. La ventilación mecánica invasiva o la necesidad de soporte hemodinámico o respiratorio (ECMO)¹⁸, Novolung¹⁹ provoca un incremento del riesgo consecutivo al TxP en pacientes en lista de espera, y suele ser causa de complicaciones a medio plazo, si no se encuentra donante adecuado en los primeros días del mismo, y dificulta o hace imposible su valoración si el paciente no estaba previamente estudiado. La contraindicación

será decisión de cada equipo según las características del paciente.

3. El deterioro físico excesivo y la atrofia muscular grave, no susceptible de rehabilitación, pueden provocar el fracaso de la extubación tras el TP y considerarlos una contraindicación. La ventilación mecánica no invasiva domiciliaria no suele considerarse contraindicación al TP, si bien esta condición mantenida durante largos periodos de tiempo también puede dificultar la extubación postoperatoria.

4. La colonización por bacterias, hongos o micobacterias multirresistentes o panresistentes, incrementa el riesgo en el postoperatorio y obliga a una atención máxima, especialmente en el postoperatorio inicial. La presencia de algunas especies, especialmente difíciles de tratar (*Bulkoderia cepacea*, *genomovar III* y otros hongos emergentes entre otros), son consideradas contraindicación por gran parte de los grupos de trasplante.

5. Los trastornos nutricionales deben y suelen poder corregirse en parte durante el tiempo de espera preoperatoria. No obstante, la obesidad con un índice de masa corporal superior a 30 kg/m² supone un importante factor de riesgo postoperatorio.

6. Otros problemas médicos como la diabetes mellitus, la hipertensión arterial, el ulcus péptico, el reflujo gastroesofágico o la osteoporosis sintomática, deben ser conocidos y adecuadamente tratados antes del Tx si es posible, o controlados y vigilados estrechamente en el postoperatorio.

Cuándo remitir al paciente

De forma general debe considerarse que hay que remitir precozmente al paciente para valoración por el equipo de TxP, ya que su remisión no condiciona su entrada en lista y permite al equipo conocer al paciente y aprovechar incluso para corregir posibles comorbilidades o establecer estrategias de tratamiento que mejoren su condición o retrasen la inclusión en lista de espera. Por otra parte la llegada tardía de los pacientes incrementa el riesgo y consigue peo-

- Edad <55 años
- Rx de tórax sin alteraciones de interés
- PaO₂ >300 mmHg con FI_{O2} 1.0, PEEP 5 cm H₂O
- Ausencia de traumatismo torácico
- Sin evidencia de sepsis o broncoaspiración
- Ausencia de secreciones purulentas en broncoscopia
- Tinción de Gram del esputo negativa
- Ausencia de enfermedad pulmonar o infección activa
- Historia de tabaquismo <20 paquete/años
- Compatibilidad de grupo sanguíneo
- Compatibilidad de tamaño donante / receptor

Tabla III: Criterios para donante pulmonar óptimo (ISHLT)

res resultados, especialmente si el paciente precisa apoyo ventilatorio o circulatorio durante la espera.

La inclusión en lista de espera depende de múltiples factores como son la variabilidad en la progresión de las distintas enfermedades pulmonares, el grupo sanguíneo y el tamaño del receptor, el tipo de TxP (uni o bipulmonar) proyectado, el número de trasplantes por año del equipo, que suele ser directamente proporcional al tiempo medio en lista de espera. Otros factores a considerar son los múltiples ingresos o los episodios de hemoptisis franca o repetida, especialmente si conllevan peligro importante para la vida del paciente. Una fácil conexión (telefónica o directa) del médico remitente con el equipo de Tx evita habitualmente los retrasos en el envío del paciente.

Consideraciones específicas según el tipo de enfermedad

Aunque no existen trabajos prospectivos amplios, las recomendaciones establecidas por la Sociedad Internacional en 2006¹⁵ han servido de base para los consensos de los distintos países sobre los parámetros específicos según la

enfermedad del paciente (Fig 1), que deben orientar la remisión de pacientes a los equipos de TxP. Estas recomendaciones por patologías se resumen en la tabla 2.

Donantes

El correcto cuidado y máximo aprovechamiento de los donantes es fundamental para el éxito de un programa de TxP. Cabe destacar que España, gracias al excelente funcionamiento de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT), se ha mantenido en los últimos años por encima de los 35 donantes por millón, siendo referencia internacional en donación de órganos. El pulmón es uno de los órganos más difíciles, por lo que sólo alrededor del 20% de los donantes multi-orgánicos son donantes pulmonares. Para mejorar este porcentaje, se ha realizado un documento que establece las normas de obtención y mantenimiento del donante, que se está difundiendo de forma progresiva en las distintas unidades de cuidados intensivos y reanimación. Este protocolo está a disposición general en la página web de la ONT. Habitualmente se aceptan los criterios de la Sociedad Internacional (Tabla 3).

La necesidad de ampliar el número de donantes ha planteado diferentes estrategias. La más sencilla es la utilización del Tx unipulmonar de elección en aquellas patologías en las que no exista contraindicación para el mismo. Diversos estudios apoyan esta postura que permite realizar 2 trasplantes con un único donante. Por otra parte, progresivamente se han ido aceptando ciertos donantes "subóptimos", con buenos resultados y dependiendo en muchas ocasiones del grado de urgencia del trasplante. Otra posibilidad es la utilización de donantes en asistolia, que precisa un trabajo coordinado de los servicios de urgencias y los equipos extractores, y que han demostrado similares resultados a medio/largo plazo.

Recientemente se ha puesto en marcha la preservación normotérmica ex vivo, que se está mostrando válida para mejorar la preservación y realizar una más correcta valoración de los donantes. Los trabajos que se están realizando en la actualidad sugieren que este procedimiento permitirá en un

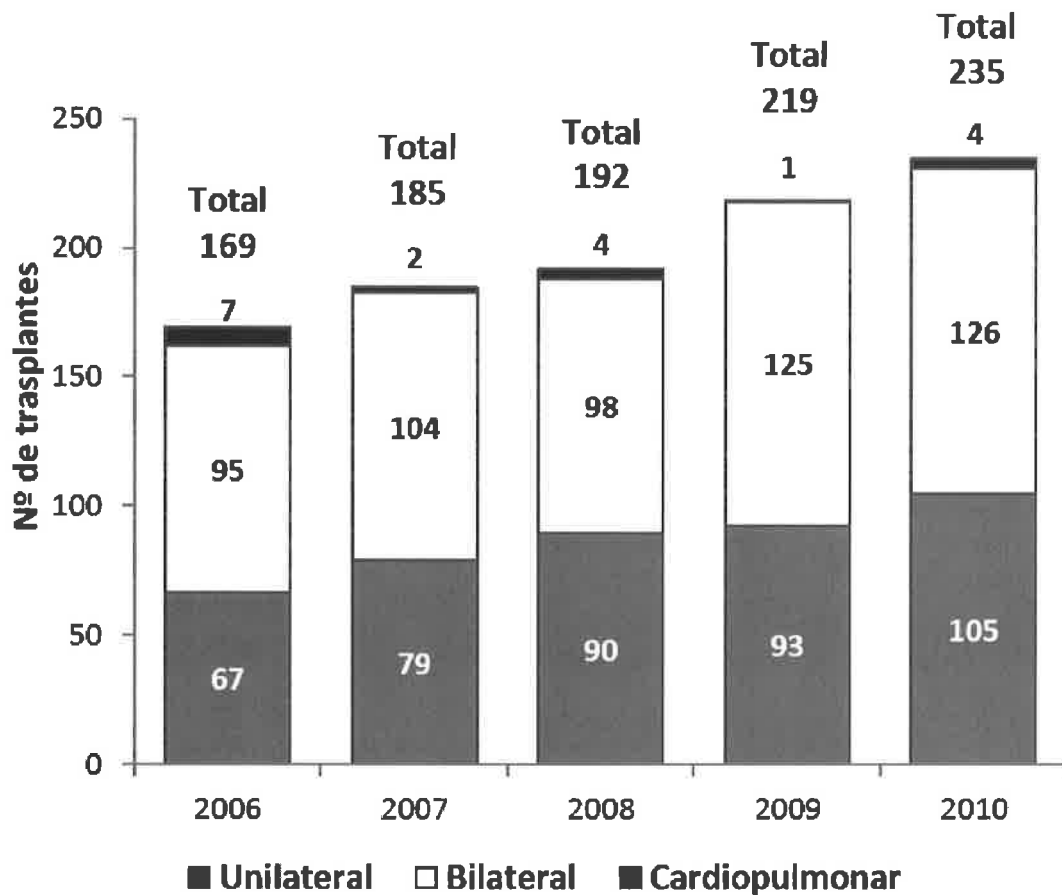


Figura 2. Numero de trasplante por años 2006-2010 y tipo. Fuente Registro Español de Trasplante Pulmonar.

próximo futuro prolongar el tiempo de preservación, durante el cual se puedan tratar ciertas alteraciones del pulmón y rescatar así órganos que habitualmente se descartan para trasplante²¹.

Elección del tipo de trasplante

La patología infecciosa (fibrosis quística o bronquiectasias) y aquellos casos que presentan infecciones de repetición o colonización continuada por gérmenes obligan habitualmente al Tx bipulmonar. En el resto de los casos, la elección depende del Centro donde se realiza el trasplante y de su experiencia. En España, entre 2006-10 se ha incrementado el porcentaje de unipulmonares del 41,35% al 45,45%. (Fig

2). Habiéndose demostrado que el Tx unipulmonar permite conseguir una buena "capacidad respiratoria" y similar calidad de vida a la que produce el Tx bipulmonar (Fig 3), la elección del tipo de Tx debe poner en la balanza la posible mejor supervivencia del caso particular, con el mayor aprovechamiento global de los donantes y la menor mortalidad en lista de espera que conllevan. Ciertos trabajos recientes apoyan la realización de Tx unipulmonar siempre que no existan contraindicaciones para el mismo^{22,23}.

Evolución postoperatoria

Tras un postoperatorio, frecuentemente complejo, a corto plazo el paciente es dado de alta y aunque seguirá ligu-

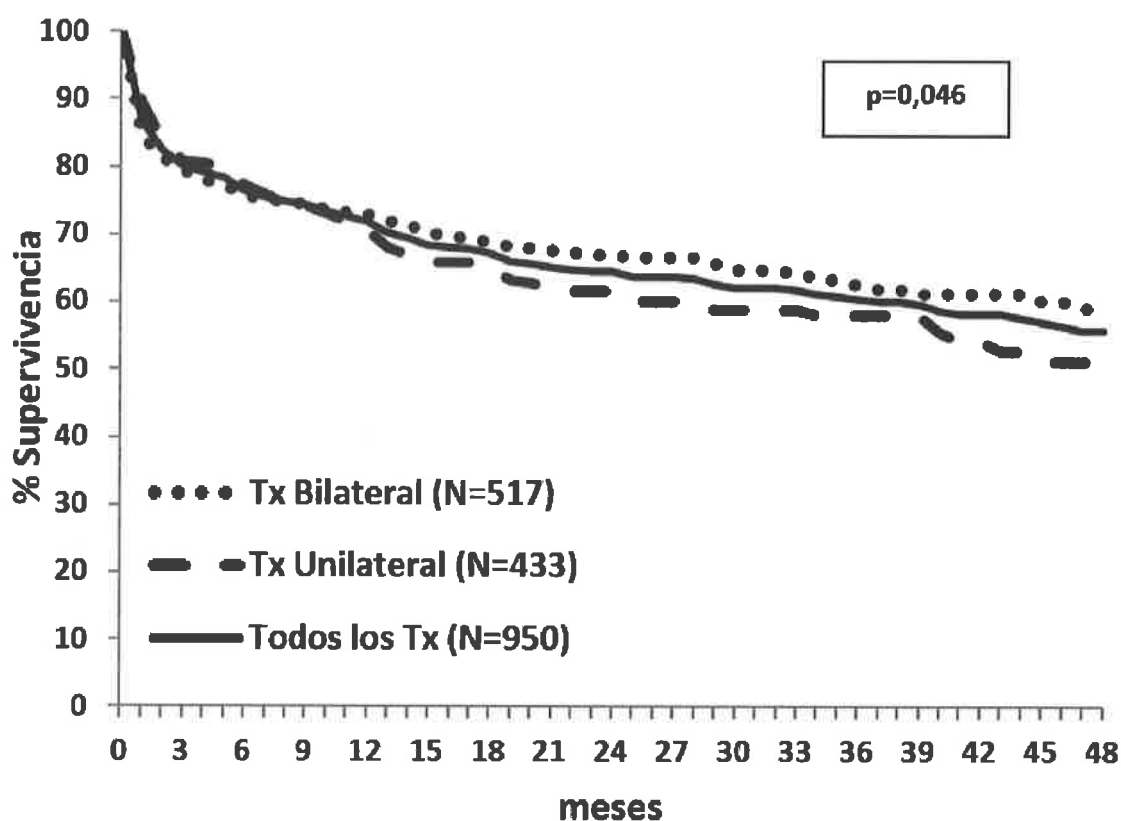


Figura 3. Supervivencia global y según tipo. Registro Español de Trasplante Pulmonar

do de forma indefinida al grupo que lo trasplantó, no cabe duda que el médico de atención primaria, el especialista de zona y el hospital local van a verse implicados con cierta frecuencia en la evolución a largo plazo de estos pacientes. Por ello, en este apartado se abordan los problemas postoperatorios con la visión puesta en estos profesionales, para facilitarles un seguimiento correcto y el diagnóstico precoz de las complicaciones. La disfunción primaria del injerto (PGD), las complicaciones quirúrgicas y de la vía aérea, el rechazo agudo y crónico, las infecciones y los efectos secundarios de la medicación, son las complicaciones más frecuentes del TxP. (Tabla 4)

Disfunción primaria del injerto

La PGD es una complicación hospitalaria y la principal causa de morbilidad y mortalidad postoperatorias, posible-

mente debida a un trastorno de isquemia/reperfusión, que se presenta como infiltrado pulmonar difuso asociado a $PaO_2/FiO_2 < 300$ en ausencia de edema cardiogénico, rechazo hiperagudo u obstrucción de la anastomosis venosa, que son los procesos entre los que debemos hacer el diagnóstico diferencial²⁴. El tratamiento es similar al del Síndrome de Distress Respiratorio Agudo con mortalidad elevada, especialmente en el grado III, y se ha sugerido su implicación en el desarrollo a largo plazo del síndrome de Bronquiolitis Obliterante (BOS).

Infecciones

La comunicación directa con el exterior, a través de las vías respiratorias altas, facilita la entrada de gérmenes en el donante y en el receptor, y junto al trastorno del drenaje linfático y de la limpieza mucociliar y la elevada necesidad

de inmunosupresión de los pulmones trasplantados, hace que el TxP sea la principal diana y presente el mayor índice de infecciones de los trasplantes de órganos sólidos. El diagnóstico e inicio precoz del tratamiento son importantes en todas las complicaciones del Tx, pero son especialmente trascendentes en las infecciones, ya que la respuesta del organismo está siempre alterada y, si no nos adelantamos a los acontecimientos, la evolución suele ser habitualmente mala^{25,26}

Los candidatos a Tx reciben las vacunas habituales para la gripe (repetidas anualmente tras el trasplante), el streptococcus pneumoniae, tétanos y la hepatitis B. Las vacunaciones con gérmenes vivos deberán evitarse tras el trasplante. La infección por Pneumocystis carinii ha desaparecido desde que se realiza profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol (también útil para Toxoplasma gondii, Nocardia y Listeria) a días alternos durante los primeros 9 meses postrasplante.

Bacterias

Las neumonías bacterianas son frecuentes en el postoperatorio inmediato por la elevada inmunosupresión, por la posible colonización en las enfermedades sépticas o en el postoperatorio tardío en los pacientes con BOS. Frecuentemente los gérmenes responsables de la infección son Staphylococcus o Pseudomonas multirresistentes o gérmenes hospitalarios. La elevada sospecha de infección debería tratarse precozmente con antibióticos de amplio espectro, fluidificación de secreciones y fisioterapia, tras haber tomado una o varias muestras para cultivo²⁶. El bacilo de la tuberculosis puede permanecer acantonado tanto en el donante como en el receptor, y desarrollarse en el postoperatorio a pesar de la profilaxis preoperatoria administrada a los pacientes con Mantoux positivo. Del mismo modo, la inmunosupresión puede favorecer la infección de novo, por lo que debemos sospecharla en zonas especialmente endémicas.

	0-30 días (N=128)		31 d - 1 año (N=127)		> 1 año (N=77)	
Fallo primario del injerto	17	(13,3%)	3	(2,4%)	0	(0,0%)
Rechazo agudo	0	(0,0%)	2	(1,6%)	0	(0,0%)
Rechazo crónico (SBO)	0	(0,0%)	1	(0,8%)	15	(19,5%)
Otros fallos del injerto	1	(0,8%)	2	(1,6%)	0	(0,0%)
Infección por CMV	0	(0,0%)	5	(3,9%)	1	(1,3%)
Otras infecciones	25	(19,5%)	58	(45,7%)	29	(37,7%)
Causas cardiovasculares	18	(14,1%)	3	(2,4%)	0	(0,0%)
Causas pulmonares*	17	(13,3%)	15	(11,8%)	7	(9,1%)
Causas cerebrovasculares	6	(4,7%)	5	(3,9%)	1	(1,3%)
Hemorragias	12	(9,4%)	3	(2,4%)	1	(1,3%)
Enfermedades malignas	0	(0,0%)	5	(3,9%)	10	(13,0%)
Otros**	32	(25,0%)	25	(19,7%)	13	(16,9%)

*Las causas pulmonares incluyen: fallo respiratorio, embolismo pulmonar, dehiscencia, bronquiolitis y otras causas sin especificar. **Otros incluye: Fallo multiorgánico, causas técnicas, fallo renal, fallo hepático, trastornos hematológicos relacionados con la inmunosupresión, causa desconocida.

SBO: Síndrome de Bronquiolitis Obliterante; CMV: Citomegalovirus

Tabla IV: Causas de muerte del trasplante pulmonar 2006-2010. Fuente Registro de Trasplante Pulmonar

Virus

La infección por Citomegalovirus (CMV) es muy frecuente en el TxP por lo que siempre se realiza profilaxis con valganciclovir 800 mg/ 24h durante los 3-6 primeros meses post-TxP según el riesgo, considerando de mayor riesgo los casos de donante con serología positiva y los momentos en que precisen aumento de inmunosupresión por rechazo agudo o crónico^{27,28}. Debemos realizar la detección sistemática del virus en el postoperatorio, tras finalizar la profilaxis. Aunque puede detectarse el virus por cultivo en sangre o lavado broncoalveolar, las pruebas más habituales son la antigenemia o reacción en cadena-polimerasa (PCR). La positividad de estas pruebas define la infección por CMV. Si se asocia con fiebre, leucopenia o trombocitopenia constituye el síndrome por CMV, y la prueba histológica califica la enfermedad CMV. La excelente biodisponibilidad del valganciclovir hace que sea de elección junto al ganciclovir IV en casos graves para la profilaxis y tratamiento de la enfermedad por CMV. Se debería detectar precozmente y tratar los casos de infección ya que la progresión a síndrome o enfermedad CMV se ha asociado al desarrollo de BOS y otras infecciones oportunistas. El tratamiento se realiza con ganciclovir IV 5mg/kg/ 12 horas o valganciclovir oral 900 mg / 12h durante 2-3 semanas hasta conseguir la PCR o antigenemia en valores de referencia.

La infección por el virus de Epstein-Barr tiene el especial interés de que se asocia al desarrollo de la enfermedad linfoproliferativa postrasplante, especialmente en donantes positivos/receptores negativos y con el uso de anticuerpos policlonales como inducción²⁹. El diagnóstico suele hacerse por la aparición de nódulos, infiltrados o adenopatías en la Rx o TAC confirmándose por biopsia de los mismos. El tratamiento incluye la disminución de la inmunosupresión y tratamiento antiviral con ganciclovir, pudiendo asociarse quimioterapia según la respuesta o la histología. Los virus respiratorios, influenza, parainfluenza o respiratorio sincitial entre otros, deben sospecharse e investigarse ante un cuadro de infección respiratoria ya que pueden influir en el desarrollo del BOS.

Hongos

Debido a la comunicación directa con el exterior las infecciones fúngicas, especialmente por *Aspergillus*, son muy frecuentes y obligan a profilaxis al menos durante los primeros meses de postoperatorio, con aerosoles de anfotericina unidos inicialmente a algún antifúngico oral (fluconazol o itraconazol). La infección puede afectar al árbol traqueobronquial, a la sutura bronquial o presentarse como infección fúngica invasiva. Aunque en los últimos años han aparecido potentes antifúngicos, nuevas anfotericinas, azoles y candidinas entre otros, la mortalidad sigue siendo elevada si no se realiza un diagnóstico y tratamiento precoz (30). La selección natural o la profilaxis y los tratamientos prolongados condicionan posiblemente la aparición de hongos multirresistentes como el *Scedosporium*, *Zygomycetes* o *Fusarium*.

Es importante recordar que los azoles compiten en el metabolismo hepático con los anticalcineurínicos (ciclosporina y tacrolimus), habitualmente imprescindibles en el tratamiento inmunosupresor, por lo que es obligado ajustar las dosis tras el inicio de estos fármacos. La reducción de dosis es diferente en cada fármaco y no es sencillo mantener niveles dentro del margen, y debiera realizarse consultando a profesionales con experiencia.

La sutura bronquial

Las complicaciones de la anastomosis bronquial fueron la causa de múltiples fracasos en los primeros años del trasplante y siguen siendo una complicación ocasional en el momento actual, que debe sospecharse ante la caída de espirometría, sibilancias o dificultad de expectoración en pacientes durante los primeros meses postTx. El diagnóstico puede sospecharse en la TAC pero debe confirmarse con broncoscopia que permita tratar la anomalía precozmente con dilatación, laser o prótesis³¹.

Los tumores y linfomas

La inmunosupresión puede favorecer el desarrollo de tumores malignos o acelerar su desarrollo³². Los linfomas

postTX se comentaron en el apartado de infecciones víricas. El resto de los tumores suelen presentarse a largo plazo, salvo que estuvieran presentes y no fueran detectados en el momento del Tx. Es relativamente frecuente el cáncer de piel por lo que se desaconseja exponerse al sol sin protección intensa.

Insuficiencia renal aguda (IRA) y enfermedad renal crónica (ERC)

Hay una alta incidencia de IRA en el TxP en el período post-operatorio inmediato, y una correlación positiva entre el grado de insuficiencia renal en el primer mes y a los 6 y 12 meses después del Tx³³. La ERC es una complicación frecuente tras el TxP, 23,9% entre los supervivientes de un año y 33,3% a los cinco años. Además existe una fuerte asociación con la mortalidad ($p = 0,001$)³⁴. El principal factor responsable es la nefrotoxicidad de los fármacos, en especial los anticalcineurínicos. Debe controlarse periódicamente la función renal mediante análisis de rutina y con la medición del aclaramiento de creatinina y las proteínas en orina. Existen estrategias para reducir la nefrotóxicidad, comentadas en el apartado de inmunosupresión.

Inmunosupresión y rechazo

En el momento actual debemos considerar que todos los trasplantes de órganos sólidos precisan inmunosupresión de por vida. Por sus especiales características, el TxP requiere una inmunosupresión elevada si comparamos con riñón, hígado o corazón. La inmunosupresión ideal sería aquella que consigue evitar el rechazo sin aumentar la incidencia de infecciones o tumores y sin producir efectos secundarios. En espera de que los avances en farmacodinamia y farmacogenómica nos permitan medir la actividad de los fármacos y personalizar la inmunosupresión necesaria, las posibilidades actuales se basan en la medición de niveles de los fármacos en sangre, establecer unos márgenes terapéuticos y modificarlos según se presente rechazo, infecciones o efectos secundarios³⁵.

El tratamiento habitual puede incluir la inducción que se utiliza según la ISHLT en el 60 por ciento de los pacientes, preferentemente con anticuerpos monoclonales (Simulet 2 dosis de 60 mg los días 1 y 4 del postoperatorio) o policlonales (ATGAM). Las recomendaciones más habituales se refieren a los pacientes con riesgo inmunológico, los mayores de 60 y aquellos con sospecha de cierto grado de insuficiencia renal. El principal objetivo del tratamiento de inducción es retrasar o disminuir el inicio del tratamiento con anticalcineurínicos y por tanto evitar la nefrotoxicidad de estos fármacos en el postoperatorio inicial³⁶.

La terapia de mantenimiento consiste en inhibidores de la calcineurina (tacrolimus o ciclosporina), un agente antiproliferativo (azatioprina o micofenolato mofetil) y corticosteroides. Según el registro internacional, tacrolimus es el fármaco más utilizado en comparación con CsA, tanto en el 1º y 5º años. De la misma manera, el MMF se prescribe más comúnmente que la azatioprina en 1º y 5 años. La terapia inmunosupresora en combinación más común consistió en tacrolimus y MMF (35%), seguida por tacrolimus y azatioprina (20%), CsA y MMF (15%), y la CsA y azatioprina (5%). El uso de sirolimus sigue siendo relativamente bajo; menos de 20% de los receptores de TxP reciben el medicamento en 1 y / o 5 años después del trasplante.

El rechazo celular agudo²⁶, es una respuesta inmunológica de las células T al reconocer a las células del donante como extrañas. Por las especiales características del pulmón el rechazo agudo sigue siendo relativamente frecuente. Es más frecuente en el primer año del trasplante y se presenta con signos habitualmente poco específicos como disnea, tos, fiebre y descenso en la espirometría. El empeoramiento radiológico difuso poco específico y la presencia de derrame pleural pueden apoyar el diagnóstico, mientras que la broncoscopia con lavado broncoalveolar y la biopsia pulmonar debe permitir descartar otras patologías y, frecuentemente, confirmar el diagnóstico. En ausencia de un diagnóstico histológico³⁷, la respuesta favorable al tratamiento con bolos de 1 gr de metilprednisolona tres días consecutivos suele considerarse definitiva.

El rechazo humoral³⁸ también puede ocurrir pero, hasta la fecha, sus criterios de diagnóstico no están bien definidos. Se sabe que la intensidad de rechazo agudo y su recurrencia son factores de riesgo de rechazo crónico. Por lo tanto, un régimen inmunosupresor que reduce la incidencia de rechazo agudo puede presumiblemente reducir el rechazo crónico (RC) y mejorar la supervivencia. El RC o la disfunción crónica del injerto pulmonar (CLAD)^{14,22} es la causa más importante de morbilidad y mortalidad en el TxP. Recientemente se han definido dos formas distintas de esta complicación. Una de ellas es el síndrome de bronquiolitis obliterante (BOS), que se correlaciona con el diagnóstico histológico de la bronquiolitis obliterante (BO) y muestra cambios irreversibles en la función pulmonar obstructiva. La otra forma de CLAD es el síndrome restrictivo del injerto, y supone el 30% de la misma. Se caracteriza por un proceso de fibrosis pulmonar restrictiva³⁹ con un peor impacto sobre la supervivencia. Ambos trastornos son posiblemente el resultado de diferentes factores etiológicos, incluyendo la respuesta del huésped, pero en la actualidad no se puede predecir qué forma de CLAD aparecerá o cuando aparecerá. El único tratamiento encaminado a detener CLAD, que ha demostrado eficacia en corto - medio plazo, es la azitromicina⁴⁰ en pacientes con BOS asociado con la inflamación neutrofílica.

Resultados en España

El Registro Español de Trasplante Pulmonar iniciado en 2006, ha publicado su actividad en el periodo 2006-2010, en el que podemos comprobar que la actividad ha crecido progresivamente y que el enfisema, la fibrosis pulmonar idiopática y la fibrosis quística son las patologías de indicación más frecuentes. La supervivencia global a uno y tres años es del 72% y 60% respectivamente, y los factores más influyentes en la misma son la edad y el diagnóstico pre-trasplante, siendo la infección la principal causa de muerte⁴¹.

Por todo lo expuesto podemos concluir que el trasplante pulmonar en España es una buena opción terapéutica para un grupo seleccionado de pacientes con enfermedad pulmonar avanzada.

BIBLIOGRAFIA

1. Hardy JD, Web WR, Dalton ML, Walker Gr. Lung homotransplantation in man. *JAMA* 1963; 186: 1065-74.
2. Veith FJ, Montefusco C, Kamlolz SL, Mollenkopf FP. Lung Transplantation. *Heart Trasplant* 1983; 2: 155-64.
3. Borel JF, Feurer C, Magnee C, Stahelin H. Effects of the new anti-lymphocyte peptide ciclosporin A in animals. *Immunol Rev* 1977; 32: 1017-25.
4. Jamieson SW, Stinson EB, Oyer PE, Shumway EN. Operative technique for heart-lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 87: 930-5.
5. Morgan E, Lima G, Goldberg M, Ferdman A, Luk SK, Cooper JD. Successful revascularization of totally ischemic bronchial autografts with omental pedicle flaps in dogs. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 84: 204-10.
6. The Toronto Lung Transplant Group. Sequential bilateral lung transplantation for paraquat poisoning. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 89: 734-42.
7. Toronto Lung Transplant Group. Unilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis. *New Eng J Med* 1986; 314: 1140-5
8. Cooper JD, Pearson FG, Patterson GA, Todd TRJ, Ginsberg RJ, Goldgerg M and DeMajo WAP. Technique of successful lung transplantation in humans. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 93: 173-81.
9. Serrano Muñoz F, Casillas M, García Lax F, Alix Trueba A, Rivas C. Trasplantes experimentales de pulmón. *Rev Clin Esp.* 1963; 87: 163-7.
10. Borro JM, Ramos F, Vicente R, Sanchís F, Morales P, Cafarena JM. Bronchial fistula to the mediastinum in a heart-lung transplant patient. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1992; 6: 674-6.
11. Román A, Morell F, Astudillo J, et al, y Grupo de Trasplante Pulmonar del HVH. Trasplante unipulmonar: los dos primeros casos. *Med Clin (Barc).* 1993; 100: 380-3.
12. Astudillo J, Bravo C, Margarit C, et al. Trasplante bipulmonar secuencial. Técnica y resultados de los tres primeros casos. *Arch Bronconeumol.* 1994; 30: 348-53.
13. Borro JM, Calvo V, Morales P, Morant P, Sales G, Ferrer J. El trasplante pulmonar en la fibrosis quística. *An Esp Pediatr.* 1996; 45: 505-10.
14. Borro JM, Morales P, Lozano C, et al. 1990-1996, experiencia del Grupo de Trasplante Pulmonar de La Fe-Valencia. *Arch Bronconeumol.* 1997; 33: 438-43.
15. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan JJ, 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: 745-55.
16. Roman A, Ussetti P, Solé A, et al. Guidelines for the selection of lung transplant candidates. *Arch Bronconeumol.* 2011; 47(6): 303-309
17. Bertania A, Grossib P, Vitulod p, et al. Successful Lung Transplantation in an HIV- and HBV-Positive Patient with Cystic Fibrosis. *Am J Transplant* 2009; 9: 2190-2196

18. Lang G, Taghavi S, Aigner C, et al. Primary lung transplantation after bridge with extracorporeal membrane oxygenation: a plea for a shift in our paradigms for indications. *Transplantation*. 2012;93:729-36.
19. Fischer S, Simon AR, Welte T, et al. Bridge to lung transplantation with the novel pumpless interventional lung assist device NovaLung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006
20. Denlinger Ch, Meyers BF. Update on lung transplant emphysema. *Thorac Surg Clin* 2009; 19: 275-283
21. Yeung JC, Cypel M, Waddell T, van Raemdonck D, Keshavjee S. Update on Donor Assessment, Resuscitation and Acceptance Criteria, Including Novel Techniques Non Heart-Beating Donor Lung Retrieval and ExVivo Donor Lung Perfusion. *Thorac Surg Clin* 2009;19: 261-274
22. Delgado M, Borro JM, de la Torre M, et al. Lung transplantation as the first choice in emphysema. *Transplant Proc* 2009;41:2207-9
23. Munson JC, Christie JD, and Halpern SD. The Societal Impact of Single Versus Bilateral Lung Transplantation for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:1282-1288
24. Barr ML, Kawut SM, Whelan TP, et al; ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction. 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 (10): 1468 - 1482
25. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med*. 2007;357: 2601-2614.
26. Shahzad Ahmad, MD, FCCP; Oksana A. Shlobin, MD, FCCP; and Steven D. Nathan, MD, FCCP. Pulmonary complications of lung transplantation. *Chest* 2011; 139:402-411
27. Zamora MR, Davis RD, Leonard C; CMV Advisory Board. Expert Committee. Management of cytomegalovirus infection in lung transplant recipients: evidence-based recommendations. *Transplantation*. 2005; 80 (2): 157 - 163.
28. Monforte V, Lopez C, Santos F, et al. A multicenter study of valganciclovir prophylaxis up to day 120 in CMV-seropositive lung transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009; 9(5): 1134- 1141.
29. Gottschalk S, Rooney CM, Heslop HE. Post-transplant lymphoproliferative disorders. *Ann Rev Med*. 2005; 56 : 29 - 44.
30. Solé A, Salavert M. Fungal infections after lung transplantation. *Transplant Rev (Orlando)* 2008;22:89-104.
31. Weder W, Inci I, Korom S, et al. Airway complications after lung transplantation: risk factors, prevention and outcome. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009;35:293-8; discussion 298.
32. Delgado M, Fernández R, Paradelo M, De La Torre M, Borro JM. Development of neoplasms during lung transplantation follow-up. *Transplant Proc*. 2008;40:3094-6.
33. González Castro A, Llorca J, Suberviola Cañas 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;44:353-9.
34. Paradelo M, Delgado M, Borro JM, et al. Renal failure in lung transplantation *Transplant Proc*. 2010;42:3217-3219,
35. Bhorade SM, Stern E. Immunosuppression for Lung Transplantation. *Proc Am Thorac Soc* 2009;6:47-53.
36. Borro JM, De La Torre M, Míguez C, Fernández R, González D, Lemos C. Comparative study of basiliximab treatment in lung transplantation. *Transplant Proc*. 2005; 37:3996-8.
37. Stewart S, Fishbein MC, Snell GI, et al. Revision of the 1996 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of lung rejection. *J Heart Lung Transplant*. 2007;26:1229-1242.
38. Martinu T, Pavlisko EN, Chen DF, Palmer SM. Acute allograft rejection: cellular and humoral processes. *Clin Chest Med*. 2011;32:295-310.
39. Sato M, Waddell TK, Wagnetz U, et al. Restrictive allograft syndrome (RAS): A novel form of chronic lung allograft dysfunction. *J Heart Lung Transplant* 2011;30:735-42
40. Shitrit D, Bendayan D, Gidon S, Saute M, Bakal I, Kramer MR. Long-term azithromycin use for treatment of bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24:1440-1443.
41. Coll E, Santos F, Roman A, et al. Registro Español de Trasplante Pulmonar: Primer Informe de Resultados (2006-2010). *Arch Bronconeumol*. Aceptado, en prensa.