

Recomendamos a nuestros lectores visitar la versión online de la revista (www.ramr.org), donde se puede acceder directamente a los links para leer los artículos citados que son de acceso gratuito.

ARTÍCULOS SELECCIONADOS DE LA ESPECIALIDAD

Trasplante de pulmón Lung Transplantation

Autores: Kotloff R.M, Thabut G.

AJRCCM 2011; 184: 159-171,

Comentado por: Carlos H. Bevilacqua

Robert M. Kotloff y Gabriel Thabut (de las universidades de Pennsylvania y Paris respectivamente) comentan en el más reciente ejemplar del Blue Journal la evolución del trasplante de pulmón en los últimos años. Me pareció que lo abarcativo de la revisión justificaba un comentario, para quienes están frecuentemente ante la necesidad de decidir sobre la factibilidad del procedimiento en un determinado paciente.

Desde que James Hardy por primera vez publicara sobre el procedimiento en un JAMA de 1963, el trasplante de pulmón ha pasado de ser una rara proeza a un cuidado estándar en diferentes enfermedades que cursan con severo deterioro de la función respiratoria.

Indicaciones

En sus comienzos, la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) (excepto la relacionada con el déficit de alfa-1 antitripsina) era el motivo casi excluyente de su realización. Con el paso de los años, la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) pasó a ser la causa más frecuente. La fibrosis quística constituye hoy la tercera causa más frecuente, mientras que la hipertensión pulmonar idiopática, en virtud de los avances en su tratamiento, ha pasado a ser motivo de sólo el 2% de las intervenciones. En algunas enfermedades del tejido conectivo como la esclerodermia, la indicación sigue siendo controversial, pero el carcinoma bronquioalveolar avanzado ha sido

definitivamente eliminado de las listas de espera de la mayoría de los hospitales.

El tema de la selección de candidatos

La lista sorprendentemente corta de contraindicaciones actuales al trasplante incluye:

- Cáncer reciente (excepto melanoma de piel)
- Infección activa por hepatitis B o C, con evidencia histológica de daño hepático
- Tabaquismo actual o reciente
- Abuso de alcohol o drogas
- Enfermedad psiquiátrica severa
- Repetida negación a las intervenciones médicas
- Falta de sostén familiar o social adecuado.
- Infección activa por HIV (aunque una publicación reciente puede remover esta contraindicación)
- Presencia de una falla orgánica extrapulmonar, aunque los trasplantes de órganos múltiples pueden ser considerados en determinados sujetos
- Obesidad y bajo peso extremos
- Pleurodesis previa con riesgo de sangrado, dependiendo de la experiencia del operador.

La coexistencia de otras enfermedades como diabetes, enfermedad coronaria o reflujo gastroesofágico deben ser consideradas individualmente, dependiendo de las posibilidades de su control médico.

La mayoría de los centros limita la indicación a pacientes menores de 65 años, aunque se verifica una tendencia a abandonar límites etarios, y sólo considerar la condición funcional.

Otro motivo de controversia son los pacientes dependientes de ventilación mecánica. Cada vez se incorporan más pacientes en esta condición, excluyendo aquellos que hayan desarrollado otras complicaciones o debilidades musculares severas.

Los autores afirman que es aun más controversial el caso de los pacientes que se mantienen vivos por el empleo de oxigenadores de membrana.

La infección crónica de la vía aérea es otro motivo de preocupación. Los pacientes que están infectados por *Pseudomonas* multirresistentes exhiben menor sobrevida postoperatoria.

Cuándo incluir en el listado

Cuando la enfermedad es tan grave y afecta tanto la función que la mortalidad es mayor sin trasplante. Además, es preciso tener en cuenta las cualidades propias del paciente, y especialmente su potencial de compromiso con los cuidados y controles postoperatorios. La derivación temprana a un centro de trasplante es recomendable, porque inicia la educación de la familia y el paciente sobre el procedimiento, y permite remover potenciales obstáculos como la obesidad, o promover la cesación tabáquica.

Asignación de receptores

Suelen priorizarse los candidatos por tiempo de espera en la lista, o por necesidad para sobrevivir. Una tercera alternativa que se emplea en los EE.UU desde el 2005 es la urgencia y el beneficio neto del trasplante, beneficiando a aquellos que están en la mejor condición de extender su vida con el procedimiento. Para ello calculan las posibilidades de sobrevida al año, con y sin trasplante. Esto evita incorporar sujetos que al momento del trasplante tengan escasas chances de sobrevivir a la gran cirugía. Esto aceleró el tiempo de espera de 2-3 años a menos de 200 días, y en un cuarto de los casos a menos de 35 días. Este sistema ha dado prioridad a los pacientes portadores de enfermedad pulmonar intersticial, en detrimento de aquellos con EPOC.

Guías de alistamiento para trasplante según enfermedad de base

EPOC

Índice de Bode de 7 a 10, o al menos una de las siguientes:

- Historia de internación por exacerbación, con hipercapnia de más de 50 mmHg.

- Hipertensión pulmonar o cor pulmonale, o ambos, a pesar del tratamiento con oxígeno
- VEF_1 menor de 20%, DLCO menor del 20% o distribución homogénea de enfisema pulmonar o fibrosis intersticial

FPI

Evidencias radiológicas o histológicas de FPI y alguno de los siguientes:

Un DCLO menor de 39% del previsto, más de un 10% de caída de la Capacidad Vital Forzada (CVF) durante los últimos 6 meses, una caída de la oximetría por debajo de 88% durante un test de caminata de 6', o imágenes de "panalización" en una tomografía de alta resolución.

Fibrosis quística

- Volumen Espiratorio Forzado durante el primer segundo (VEF_1) < de 30%, o función pulmonar rápidamente declinante. Las mujeres y los menores de 18 años tiene peor pronóstico (en esos casos considerar "alistamiento" temprano).
- Aumento de los requerimientos de oxígeno o hipercapnia.
- Hipertensión pulmonar.

Hipertensión pulmonar idiopática

Persistencia en las clases III o IV de la Asociación de Cardiología de Nueva York, y algunas de las siguientes:

- Test de caminata de 6' < de 350m
- Tratamiento fallido con prostaglandinas IV
- Índice cardíaco < de 2L o Presión Aurícula Derecha (PAD) > 15mmHg

Sarcoidosis

Persistencia en las clases III o IV de la Asociación de Cardiología de Nueva York, y algunas de las siguientes:

- Hipoxemia en reposo, hipertensión pulmonar, o PAD > 15mmHg.

Selección del donante

La selección de pulmones para donación se sigue practicando con criterios de selección del donante de hace más de treinta años, y considera como viables sólo alrededor del 25% de los órganos ofrecidos. Examinando retrospectivamente los pulmones descartados, más del 40% hubieran sido aceptables.

Estos criterios usualmente respetados incluyen: edad menor de 55 años, Rx de tórax "limpia", Pa-

$\text{FIO}_2 >$ de 300 con PEEP de 5cm como máximo, historia de fumador de hasta 20 paquetes al año, ausencia de trauma de tórax, sin evidencias de sepsis o neumonía aspirativa, sin cirugía torácica previa, y con serologías negativas para HIV y hepatitis B y C, ausencia de gérmenes en un examen directo de esputo, y ausencia de historia de cáncer reciente (excluyendo los de piel, los de cuello uterino, o los tumores cerebrales con bajo potencial de metástasis y sin evidencias de neumopatía crónica obstructiva).

El empleo de otros protocolos, con un juicioso manejo del aporte de líquidos, o el uso de maniobras de reclutamiento, aumenta el número de pulmones útiles. Los protocolos actuales de manejo del donante sugieren el uso de volúmenes corrientes de 6 a 8ml/Kg, con PEEP de 8-10cm de agua.

Aunque disponible sólo en unos pocos centros, la perfusión "ex vivo" con soluciones hiperoncóticas, permite deshidratar pulmones previamente descartados por la presencia de edema.

El empleo de pulmones de pacientes con corazón "no latiente", por retiro progresivo del apoyo, o por paro en quirófano o aun fuera del hospital, permite una supervivencia del órgano similar a la obtenida de los pacientes con muerte cerebral.

Elección del procedimiento:

El trasplante de corazón-pulmón hoy sólo se realiza en un 3% de los casos, y el de pulmón único ofrece opción para un mayor número de receptores y es mejor tolerado por los pacientes más frágiles. En general las alteraciones cardíacas correspondientes al cor pulmonale de los pacientes con hipertensión pulmonar crónica secundaria a EPOC ceden al poco tiempo de recibir el trasplante, de modo que no se justifica el trasplante "en block" con el corazón. La disfunción ventricular izquierda severa y la enfermedad coronaria avanzada son excepciones que aun requieren del trasplante cardiopulmonar.

La técnica del trasplante bilobar de donante vivo ha sido prácticamente abandonada por los altos riesgos para el donante y el beneficio dudoso del receptor.

El implante de pulmón bilateral se hace hoy en dos tercios de los pacientes con EPOC, y en la mitad de los que padecen fibrosis pulmonar idiopática.

En los casos de pacientes con EPOC, el trasplante bilateral ofrece mucha mejor supervivencia. Los

pacientes menores de 60 años exhiben un 60% de supervivencia a los 5 años cuando se hizo reemplazo bilateral, contra un 40% en el caso del implante de pulmón único.

Evolución y pronóstico

Para los trasplantes de pulmón en general la supervivencia actual es de 79% al año, 63% a los tres, 52% a los cinco y 39% a los 10 años.

Dada la baja supervivencia a los 10 años, determinar si el procedimiento verdaderamente extiende la supervivencia es un tema problemático.

En el caso de la fibrosis pulmonar, dado su pobre pronóstico, no hay duda del beneficio del procedimiento en la supervivencia.

En el caso de la fibrosis quística el tema es mucho más discutible, y se supone que los que verdaderamente se beneficiarían son los trasplantados mayores de 18 años, con una supervivencia menor de 50% a los 5 años.

Como la prolongación de la supervivencia es posible aun en pacientes cursando las etapas más avanzadas de la EPOC, es difícil determinar en este subgrupo si el trasplante verdaderamente prolonga la supervivencia. Algunos datos se filtran de la literatura: si el paciente elegido tiene un $\text{VEF}_1 <$ del 16% del teórico, el trasplante bilateral puede otorgarle una prolongación de hasta un año de supervivencia. Otro estudio reciente asegura que en los pacientes con EPOC, la presencia de disnea, y una capacidad de ejercicio (por índice de BODE) mayor de 7, se benefician con el trasplante bilateral. Además este grupo se beneficia de un enorme cambio en la tolerancia al ejercicio y la hemodinamia.

La calidad de vida también mejora, aunque esto es más difícil de afirmar.

Complicaciones comunes

Disfunción primaria del injerto pulmonar: se denomina así al desarrollo de edema de pulmón no cardiogénico, dentro de las 72hs posteriores al trasplante y que se presume como consecuencia de la isquemia y reperfusión, la falta de drenaje linfático o cambios inflamatorios secundarios al trauma, y/o la cirugía del donante en muerte cerebral. La aparición de imágenes alveolares bilaterales en la Rx de tórax, cuando es posible excluir la sobrecarga de fluidos, el rechazo precoz,

la neumonía y la obstrucción venosa pulmonar, y el hallazgo del desarrollo de alteraciones del intercambio gaseoso, con PaFIO₂ a veces menores de 200 marca la aparición de esta complicación. Con frecuencia requiere ventilación mecánica con la estrategia de los pequeños volúmenes corrientes, pero la mortalidad de esta condición se mantiene alrededor del 40%. Un factor de riesgo importante para su desarrollo es la presencia de hipertensión pulmonar severa anterior al procedimiento, cualquiera sea su causa. Otro factor es el tiempo de isquemia del injerto, cuando excede las 6hs. Parece haber un incremento de incidencia de bronquiolititis obliterante en estos pacientes que sobreviven a la disfunción primaria.

Complicaciones de la vía aérea

Los autores enfatizan la importancia de la falta de anastomosis de los vasos bronquiales, y la isquemia secundaria a esta deprivación, en el desarrollo de estenosis isquémicas, que van desde la dehiscencia de la anastomosis traqueal, hasta las estricturas de distintas instancias del árbol bronquial.

De hecho, en la mayoría de los casos esa irrigación nutricional aparece a partir del flujo retrograde a través de la circulación pulmonar, y sus anastomosis con la circulación bronquial. La realización de fibrobroncoscopia permite confirmar el diagnóstico y simultáneamente procedimientos para aliviar la obstrucción, como dilatación con balón, aspiración de pseudomebranas, colocación de *stents*, etc.

Así, la administración de sirolimus, eficiente para evitar el rechazo, debe ser diferida hasta el momento que la anastomosis se consolide suficientemente.

Los autores también mencionan que recientemente se han publicado exitosas experiencias empleando *stents* para preservar la zona de anastomosis, así como constituirse en "soporte" del crecimiento reparador del tejido de granulación.

Infección

Las infecciones son las complicaciones más frecuentes en los pacientes con trasplante de pulmón, y la neumonía bacteriana tiene su mayor frecuencia durante la primera semana, siendo la

causa más frecuente de muertes temprana y tardía.

En esta incidencia influyen la inmunosupresión, el dolor, la depresión del clearance mucociliar secundario a isquemia, los trastornos deglutorios y la disrupción de los vasos linfáticos.

La *Pseudomonas aeruginosa* y el *Staphylococcus aureus* son las bacterias más frecuentes, en ese orden. La neumonía se reinstala como frecuente en periodos tardíos, entre los pacientes que desarrollan bronquiolititis obliterante.

La infección viral más frecuente es por *citomegalovirus* (CMV), por reactivación de una infección latente en el receptor, o por infección del donante. Hasta un tercio de los pacientes padecerá esta infección durante el primer año.

La neumonía por CMV se detecta por biopsias transbronquiales o por el hallazgo en el Lavado Bronquioalveolar (BAL) de células con los característicos cuerpos de inclusión.

Los pacientes se tratan con ganciclovir durante 2 a 3 semanas, o hasta que se documenten dos cargas virales negativas.

En pacientes seronegativos que reciben el órgano de un seropositivo es recomendable el tratamiento profiláctico con valganciclovir durante seis meses a un año, que se administra por vía oral, con excelente biodisponibilidad.

El otro agente oportunístico frecuente es el *Aspergillus*, especialmente durante los primeros seis meses del postoperatorio. Puede comprometer la vía aérea, especialmente la anastomosis traqueal, y requiere de procedimientos endoscópicos para su detección. El tratamiento de esta forma, muchas veces asintomática, es el empleo de azole o las nebulizaciones con anfotericina B, así como el debridamiento fibroendoscópico. Más complicado es el diagnóstico de su forma parenquimatosa, que conlleva alta mortalidad. Pueden presentarse como nódulos, cavidades o infiltrados, pero la alta incidencia de hallazgo de *Aspergillus* en el líquido del BAL hace problemática la decisión del inicio de tratamiento con la primera línea de tratamiento: el voriconazole. Las equinocandinas y las formas lipídicas de la anfotericina constituyen la segunda línea.

En última instancia el médico debe decidir si hay suficientes evidencias para iniciar un tratamiento de este tipo o se requieren biopsias transfibroscópicas o quirúrgicas para una infección que alcanza el 60% de mortalidad en algunas series.

Rechazo Agudo

Ocurre en algo más de un tercio de los pacientes durante el primer año, y sus factores de riesgo son poco conocidos.

El rechazo puede ser asintomático hasta en un 40% de los casos, y cuando se manifiesta lo hace con malestar general, febrícula y leucocitosis. Si aparecen infiltrados alveolares, con tos, disnea y trastornos en la oxigenación o en la espirometría, el diagnóstico se facilita. El hallazgo típico es el infiltrado perivascular linfocitario obtenido en la imprescindible biopsia transbronquial.

El tratamiento convencional del rechazo incluye pulsos diarios de solumedrol IV, seguidos de un descenso con prednisona por vía oral.

En la mayoría de los casos (75%), este tratamiento controla el rechazo.

Se describe otra forma de rechazo agudo por anticuerpos anti-HLA del donante, con una presentación clínica indistinguible de otras formas de rechazo, excepto por la eventual presencia de hemoptisis.

Los criterios para sospechar esta situación son: la presencia de anticuerpos anti-HLA del donante, evidencias histopatológicas de capilaritis y la detección de depósitos de CD4 endoteliales.

Menos de la mitad responderán a corticoides solos, requiriendo en oportunidades de plasmáferesis, inmunoglobulina IV, o anticuerpos monoclonales.

Bronquiolitis Obliterante

Es la mayor amenaza a la sobrevida a largo plazo de estos pacientes, e implica la obstrucción fibroproliferativa progresiva e irreductible de la pequeña vía aérea, mejor determinada por la progresión de pérdida de valores de VEF_{1s}.

Un 50% de los trasplantados desarrollará esta alteración durante los primeros 5 años, y un 75% en los primeros 10.

El diagnóstico temprano puede alcanzarse cuando se detectan caídas de VEF_{1s} > al 10% o Flujo Medio Forzado (FMF)₂₅₋₇₅ > al 25%.

Recientemente se ha demostrado cierto efecto beneficioso "antiinflamatorio" del epitelio de los macrófidos, y así se emplea azitromicina en un intento de detener su progresión. La naturaleza de la evolución de esta obliteración es muy variable, y pueden estimarse aproximadamente 18 meses de sobrevida en aquellos pacientes de presentación temprana, y el doble en los de aparición tardía.

Estos pacientes suelen padecer bronquitis purulentas, con frecuente aparición de *Pseudomonas*, y las TAC de alta resolución muestran creciente atropamiento aéreo.

El retransplante sigue siendo el único tratamiento de esta complicación.

Lecturas recomendadas

1. Van Trigt P, Davis DR, Shaeffer GS, et al. Survival Benefits of Heart and Lung Transplantation. *Annals of Surgery* 1996; 233: 576-84.
2. Corris P, Christie JD. Update in Transplantation 2006. *AJRCCM* 2007; 175: 432-5
3. Gries CJ, Muligan MS, Edelman JD, Ganesh R, Randall Curtis J, Goss CH. Lung Allocation Score for Lung Transplantation: Impact on Disease Severity and Survival. *CHEST* 2007; 132: 1954-61.
4. Faro A, Mallry GB, Visner GA, et al. American Society of Transplantation Executive Summary on Pediatric Lung Transplantation. *American Journal of Transplantation* 2007; 7: 285-92.
5. Van Raemdonck D, Neyrinck A, Verleden GM, et al. Lung Donor Selection and Management. *Proc Am Thorac* 2009; 6: 28-38.
6. Takahiro O, Lerwey BJ, Pilcher DV, Bailey MJ, Snell GI. Evaluation of the oxygenation ratio in the definition of early graft dysfunction after lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130: 180-6.
7. Shemie SD, Ross H, Pagliarello J, et al. Organ Donor Management in Canada: recommendations of the forum on Medical Management to Optimize Donor Organ Potential. *CMAJ* 2006; 174: 13-30.
8. Mascia L, Pasero D, Slutsky AS, et al. Effect of a Lung Protective Strategy for Organ Donors on Eligibility and Availability of Lungs for Transplantation. A Randomized Controlled Trial. *AMA*. 2010; 304: 2620-2627.
9. Cypel M, Yeung JC, Liu M, et al. Normothermic Ex Vivo Lung Perfusion in Clinical Lung Transplantation. *N Engl J Med* 2011; 364: 1431-40.