

Trasplantes

TRASPLANTE INTESTINAL *pág. 273*

Puntos clave

Las principales indicaciones para realizar un trasplante pulmonar en niños son: fibrosis quística, hipertensión pulmonar y neumopatías intersticiales.

Se debe contactar con el equipo de trasplante pulmonar de forma precoz, antes de que el deterioro del paciente sea demasiado avanzado y no le permita sobrevivir el tiempo que tiene que permanecer en lista de espera.

Para realizar un trasplante pulmonar es necesaria la compatibilidad ABO entre donante y receptor.

El tipo de trasplante que se realiza habitualmente en los niños es el trasplante bipulmonar secuencial.

La complicación que limita más la supervivencia a largo plazo de los niños es la bronquiolitis obliterante.

La supervivencia alcanzada con el trasplante pulmonar en los niños (el 55-70% a los 5 años, y el 40% a los 10 años), así como la notable mejoría que se produce en su calidad de vida, lo convierten hoy día en una opción real para los niños con enfermedad pulmonar terminal.

Trasplante pulmonar

ANTONIO MORENO^a, SANTOS LIÑÁN^a Y CLAUDIA MARHUENDA^b

^aUnidad de Neumología Pediátrica y Fibrosis Quística. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. España.

^bServicio de Cirugía Pediátrica. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. España.

amoreno@vhebron.net; slinan@vhebron.net; cmarhuenda@vhebron.net

El trasplante pulmonar ha pasado de ser un procedimiento experimental a una opción terapéutica real para los niños con enfermedades pulmonares en fase terminal.

En la última década ha mejorado considerablemente la evolución y el pronóstico de los niños trasplantados de pulmón¹, con avances importantes en la técnica del trasplante, la preservación de los órganos, el manejo perioperatorio y la inmunosupresión.

En España el primer trasplante pulmonar realizado en pacientes adultos se llevó a cabo en 1990, y el primer trasplante pediátrico en 1996². El número total de trasplantes pulmonares anuales ha aumentado progresivamente desde los 6 practicados en 1990 hasta los 167 del año 2005, lo que representa un total de 1.472^{3,4}. El número de trasplantes pediátricos y el de niños en lista de espera corresponde aproximadamente a un 5% de esta cifra, dato comparable a lo que ocurre en Estados Unidos^{3,5}. Según los datos del registro internacional, en el mundo se realizan entre 60 y 90 trasplantes pulmonares al año en niños⁶.

Indicaciones

Las indicaciones generales para el trasplante pulmonar son: insuficiencia respiratoria progresiva con una expectativa de supervivencia corta (en general menor de 1-2 años), agotamiento de otras medidas terapéuticas, ausencia de otra enfermedad grave, capacidad para cumplir un régimen terapéutico complejo, un ambiente social adecuado, y deseos por parte de la familia o el niño de aceptar el riesgo del trasplante.

Tabla 1. Indicaciones de trasplante pulmonar en niños

Fibrosis quística
Enfermedades vasculares pulmonares
Neumopatías intersticiales del lactante
Otras neumopatías intersticiales-fibrosis pulmonar
Bronquiolitis obliterante
Retrasplante

La fibrosis quística es la indicación más frecuente para el trasplante pulmonar en los niños a partir de los 8-10 años de edad⁷. Representa en el registro internacional el 36% de los trasplantes en el grupo de edad entre 1 y 10 años, y el 72% en los niños entre 11 y 17 años⁶. El siguiente grupo de afecciones para las que está indicado el trasplante pulmonar son las enfermedades vasculares pulmonares (hipertensión pulmonar) y las neumopatías intersticiales crónicas. En los niños menores de 3 años, beneficiarios en algunos centros del 20% de los trasplantes realizados, las indicaciones principales son las enfermedades vasculares pulmonares (54%) y las neumonitis intersticiales del lactante (35%)^{8,9} (tabla 1).

Selección del paciente

Una de las decisiones más complicadas a que se enfrentan los equipos de trasplante es valorar el momento adecuado para incluir a un niño con una enfermedad pulmonar crónica en lista de espera de trasplante. Hay que considerar cuatro factores principales: las expecta-

Lectura rápida



El trasplante pulmonar es una opción terapéutica real para los niños con enfermedad pulmonar crónica en fase terminal

Indicaciones

Las indicaciones generales para el trasplante pulmonar son: insuficiencia respiratoria progresiva con una expectativa de supervivencia corta, menor de 1-2 años, agotamiento de otras medidas terapéuticas, ausencia de otra enfermedad grave, capacidad para cumplir un régimen terapéutico complejo, un ambiente social adecuado, y deseos por parte de la familia o el niño de aceptar el riesgo del trasplante.

Las indicaciones más frecuentes para el trasplante pulmonar en niños son la fibrosis quística en los niños mayores y las neumopatías intersticiales y enfermedad vascular pulmonar (hipertensión pulmonar) en los niños pequeños.

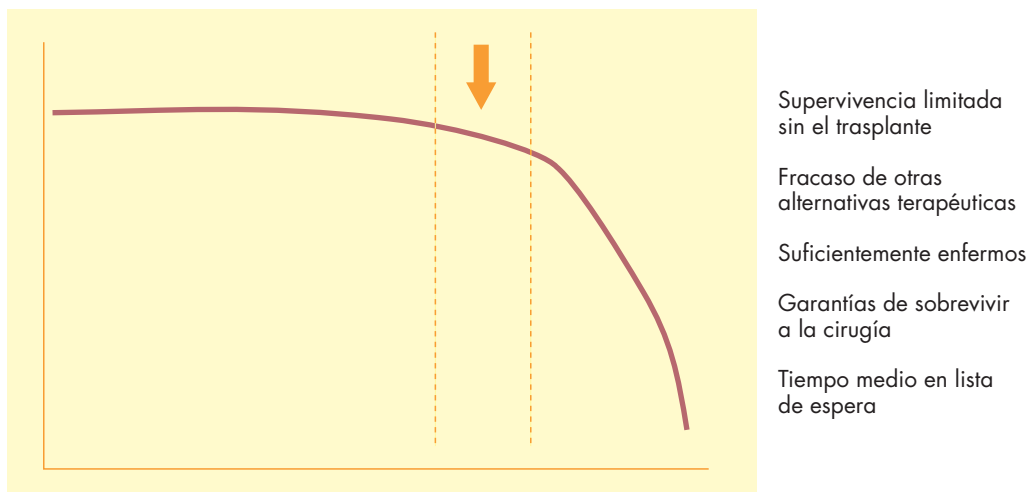


Figura 1. Ventana de tiempo en la que está indicada la inclusión de los pacientes en lista de espera de trasplante pulmonar.

tivas de supervivencia, la calidad de vida, el fracaso de otras alternativas terapéuticas y el tiempo que se prevé que el paciente permanecerá en lista de espera. Muchas de las enfermedades pulmonares crónicas se caracterizan por presentar un período de relativa estabilidad, otro de deterioro lento y progresivo, y una fase final de empeoramiento muy rápido tras la que los enfermos fallecen. Es importante indicar la inclusión en la lista de espera en un momento en el que los pacientes estén suficientemente enfermos para comprometer su supervivencia, pero no tan enfermos que no puedan sobrevivir el tiempo que han de permanecer en espera (fig. 1).

Se han realizado numerosos estudios en niños con fibrosis quística para identificar las variables pronóstico que nos permitirían estimar su probable supervivencia y orientar la inclusión en la lista de espera de trasplante. Aunque se han desarrollado varios modelos con ayuda del análisis multivariante, ninguno de ellos es suficientemente sensible y específico¹⁰. Por otro lado, la progresión de la enfermedad es muy variable en los pacientes con fibrosis quística. En la práctica, la decisión para indicar la realización de un trasplante pulmonar en estos niños se basa en la consideración conjunta de una serie de variables¹¹⁻¹³: valor del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) menor al 30% respecto al valor teórico, deterioro rápido de la función pulmonar, desnutrición refractaria a una intervención nutricional agresiva, cor pulmonale, hipoxemia ($pO_2 < 55$ mmHg) y/o hipercapnia ($pCO_2 > 50$ mmHg), e incremento progresivo de la resistencia antimicrobiana de los patógenos pulmonares. Son también de más riesgo los pacientes más jóvenes y los de sexo

femenino. Además, es esencial tener en cuenta la calidad de vida de los niños considerando ciertos factores, como la capacidad para tomar parte en las actividades diarias (ir al colegio, relaciones sociales), la tolerancia al ejercicio, el tiempo que pasan ingresados en el hospital, y los requerimientos de oxígeno y tratamientos antibióticos¹.

En otras enfermedades, como las neumonías intersticiales o la fibrosis pulmonar, dada su escasa frecuencia, no disponemos de datos fácilmente objetivos y validados en los niños, especialmente en los lactantes. Lo más importante es valorar en estos casos la presencia de una alteración funcional moderada o grave, la necesidad de ventilación mecánica o de aportes muy elevados de oxígeno y la falta de respuesta a los tratamientos realizados, y efectuar una comparación con la historia natural teórica de la enfermedad⁹.

En los últimos años, el tratamiento de los pacientes con hipertensión pulmonar primaria ha evolucionado considerablemente por la disponibilidad de nuevos tratamientos médicos^{14,15}. Se han publicado datos de supervivencias en niños similares a la del trasplante pulmonar con el empleo de epoprostenol intravenoso¹⁶, pero se desconoce todavía el efecto a largo plazo sobre la supervivencia de otros tratamientos, como bosentan, sildenafil, iloprost o teprostenil. Otro factor a tener en cuenta es que algunos pacientes que se han estabilizado con el tratamiento médico pueden presentar posteriormente un empeoramiento muy brusco que no permite incluirlos en lista de espera para trasplante. Actualmente, se recomiendan los siguientes criterios para referir a un niño con hipertensión pulmonar a un centro de trasplante¹⁰: clase funcional III o

Tabla 2. Contraindicaciones para la realización de un trasplante pulmonar

Contraindicaciones absolutas
Disfunción orgánica grave hepática o renal
Infección activa extrapulmonar
Enfermedad neuromuscular progresiva
Neoplasia activa en los últimos 2-5 años (según el tipo de tumor)
Disfunción neurológica o anomalías cromosómicas graves que disminuyen la calidad de vida
Colaterales arteriales sistémicas transpleurales a las arterias bronquiales
Infección por <i>Burkholderia cepacia</i> genomovar-3
Contraindicaciones relativas
Escoliosis grave
Pleurectomía quirúrgica o pleurodesis química
Infección pulmonar por patógenos multirresistentes
Dificultad para cumplir los tratamientos
Enfermedad activa colágeno-vascular
Desnutrición grave

IV, poca tolerancia al ejercicio (recorrer menos de 350 m en la prueba de caminar 6 min), síncope no controlados, hemoptisis o fallo ventricular derecho, y algunos parámetros hemodinámicos (presión media de la aurícula derecha > 15 mmHg, e índice cardíaco < 2 l/min/m²).

Contraindicaciones

Hay diferentes situaciones que pueden hacer desestimar la realización de un trasplante pulmonar, algunas de ellas de modo absoluto y otras de modo relativo (tabla 2)^{5,10,17}.

En los pacientes con fibrosis quística, muchos centros consideran la presencia de *Burkholderia cepacia* una contraindicación absoluta para la realización del trasplante, dado que se ha descrito un riesgo de muerte postrasplante precoz del 50%. El análisis molecular ha permitido definir que este mal pronóstico va asociado fundamentalmente a la infección por *B. cepacia* genomovar-3, y la evolución es mejor en otros subtipos de esta bacteria¹⁸.

Muchos de los criterios estándares de exclusión en los programas de trasplante pulmonar de adultos, como la ventilación mecánica, la toracotomía previa, el tratamiento con corticoides e incluso la oxigenación de membrana extracorpórea, no son aplicables del mismo modo en los niños¹⁹, y no representan una contraindicación absoluta para el trasplante^{9,20}.

Los pacientes cianóticos en los que se han realizado toracotomías previas para procedi-

mientos paliativos deben evaluarse con cuidado antes del trasplante, ya que presentan un riesgo elevado de sangrado a partir de colaterales de la pared torácica¹⁷.

Órgano donante

La escasez de órganos donantes es uno de los determinantes principales para la realización de trasplantes de órganos sólidos. El problema de la escasez de órganos es mayor en el caso del pulmón dado que sólo en un 15-20% de los donantes multiórgano se consigue utilizar los pulmones.

Es necesaria la compatibilidad ABO, y el pronóstico es mejor cuando se emplean donantes ABO idénticos. Otro factor muy importante es la compatibilidad de tamaño entre el receptor y el donante. La mayoría de centros aceptan órganos con un tamaño un 10-25% inferior o superior a los valores teóricos del receptor. En la tabla 3 se recogen los requisitos generales para la selección de donantes pulmonares de cadáver.

En nuestro centro, el tiempo medio de espera para los niños menores de 2 años ha sido de 71 días, y de 60 días para los niños de 3-9 años de edad, mientras que para los niños de 10-15 años fue de 146 días²¹, cifra que se está incrementado en los últimos 2 años.

Aunque en España hay un índice de donación muy elevado, en los últimos años se ha producido un descenso de los donantes fallecidos por accidente de tráfico unido a un aumento de los donantes fallecidos por hemorragia ce-

Lectura rápida



Selección del paciente

Para incluir un niño en lista de espera de trasplante hay que considerar las expectativas de supervivencia, la calidad de vida y el tiempo que se prevé que el paciente permanecerá en lista de espera.

En los niños con fibrosis quística se considera de forma conjunta una serie de variables: volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) inferior al 30%, deterioro rápido de la función pulmonar, desnutrición refractaria, hipoxemia, hipercapnia. Además, es esencial tener en cuenta la calidad de vida de los niños: capacidad para tomar parte en las actividades diarias (ir al colegio, relaciones sociales), tolerancia al ejercicio, tiempo que pasan ingresados en el hospital, requerimientos de oxígeno y tratamientos antibióticos.



Lectura rápida



En los niños con hipertensión pulmonar se consideran los siguientes criterios: clase funcional III o IV, poca tolerancia al ejercicio (recorrer menos de 350 m en la prueba de caminar 6 min), síncope no controlados, hemoptisis o fallo ventricular derecho, y algunos parámetros hemodinámicos (presión media de la aurícula derecha > 15 mmHg, e índice cardíaco < 2 l/min/m²).

Muchos de los criterios estándares de exclusión en los programas de trasplante pulmonar de adultos, como la ventilación mecánica, la toracotomía previa y el tratamiento con corticoides, no son aplicables del mismo modo en los niños, y no representan una contraindicación absoluta para el trasplante.

Órgano donante

La escasez de órganos donantes es uno de los determinantes principales para la realización de trasplantes de órganos sólidos. El problema de la escasez de órganos es mayor en el caso del pulmón, dado que sólo en un 15-20% de los donantes multiórgano se consigue utilizar los pulmones. Para la realización del trasplante se requiere la compatibilidad ABO y una diferencia de tamaño de los pulmones del donante respecto a los del receptor inferior al 25%.



Tabla 3. Requisitos para la selección de donantes pulmonares

Edad ≤ 65 años
Ausencia de historia de enfermedad pulmonar significativa
No fumadores en exceso (< 30 paquetes-año)
Radiografía de tórax normal
Distensibilidad pulmonar aceptable (presión inspiratoria pico < 30 cmH ₂ O)*
Oxigenación adecuada (PaO ₂ > 300 mmHg con FiO ₂ = 1)*
Duración de ventilación mecánica < 3 días
Ausencia de secreciones purulentas
Apariencia macroscópica e inspección broncoscópica satisfactorias

*A volumen corriente = 15 ml/kg y presión positiva al final de la espiración = 5 cmH₂O.

rebral^{3,4}. Ello ha traído consigo un envejecimiento de la población donante, lo que limita la disponibilidad de órganos para el trasplante pulmonar, especialmente para los niños y adolescentes. Para compensar este aspecto, en algunos centros se intenta incrementar el número de órganos disponibles con la utilización de donantes a corazón parado²², o mediante la realización de trasplantes lobares en niños con pulmones procedentes de pacientes adultos²⁰. En España, el porcentaje de pacientes que fallecen en lista de espera antes de poder recibir un trasplante pulmonar es de alrededor del 10%³, situación favorable en relación con otros países¹.

Tipos y técnicas de trasplante

Los trasplantes pulmonares pueden clasificarse básicamente como unipulmonares y bipulmonares¹⁷.

Las indicaciones del trasplante unipulmonar en niños son mucho menos frecuentes que en los adultos. Se aconseja realizarlo sólo si el crecimiento somático está casi completado y el órgano ofrecido es de tamaño y calidad perfectos. Podría indicarse en la enfermedad parenquimatosa pulmonar no séptica (fibrosis pulmonar, bronquiolitis obliterante, etc.) y la hipertensión pulmonar. Para la realización del trasplante unipulmonar, el tórax se aborda a través de una toracotomía posterolateral y se realizan 3 suturas: el bronquio principal, la arteria pulmonar y la aurícula izquierda.

El trasplante bipulmonar es la opción preferida en los niños, y es obligado en los casos de enfermedad pulmonar séptica (fibrosis quística, bronquiectasias), debido al riesgo de contaminación del pulmón trasplantado por el pulmón nativo. La técnica utilizada es el trasplante bipulmonar secuencial. El abordaje del tórax se realiza a través de una toracosternotomía transversa bilateral (fig. 2) a través del cuarto o quinto espacio intercostal, y el trasplante se lleva a cabo como si se tratara de dos trasplantes unipulmonares de forma consecutiva. En ocasiones, durante la implantación del primer pulmón, o más frecuentemente en la del segundo pulmón, es necesario el empleo de circulación extracorpórea por motivos de hipoxemia, hipertensión pulmonar o bajo gasto cardíaco. En algunos centros pediátricos se utiliza de manera sistemática la circulación extracorpórea durante todo el trasplante, obligada en los lactantes y niños pequeños²³.

Las técnicas de trasplante lobar son una variante del trasplante bilateral secuencial, y pretenden compensar la escasez de donantes. El trasplante de donante vivo se ha realizado, principalmente en pacientes con fibrosis quística, en algunos centros de Estados Unidos²⁴. El procedimiento quirúrgico consiste en un trasplante bipulmonar secuencial utilizando el lóbulo inferior de dos donantes vivos, con la complicación de coordinar tres operaciones si-



Figura 2. Incisión cutánea correspondiente a una toracosternotomía transversa bilateral para realizar un trasplante bipulmonar secuencial.

multáneas. También se ha propuesto la realización del trasplante lobar procedente de un donante adulto cadáver^{20,25}. El trasplante lobar en niños con pulmones de donantes adultos es factible sólo a partir de los 7 años de edad²⁶.

El trasplante cardiopulmonar consiste en un trasplante en bloque del corazón y los dos pulmones, realizando una anastomosis de la tráquea, la aorta y la aurícula derecha. Se reserva para los pacientes con una enfermedad vascular pulmonar asociada a cardiopatía congénita no corregible, y para los casos en que se ha producido un fallo ventricular izquierdo⁸.

Inmunosupresión

En cada centro se utilizan regímenes inmunosupresores ligeramente diferentes, pero la mayoría utiliza un tratamiento triple, formado por tacrolimus o ciclosporina, micofenolato o azatioprina, y corticoides⁶. También se utilizan con frecuencia tratamientos de inducción a partir de la aparición de los antagonistas de la interleucina 2, basiliximab o daclizumab⁶.

Complicaciones

Fallo primario del injerto

Es una lesión pulmonar aguda con aumento de la permeabilidad vascular relacionada con la preservación y la isquemia-reperfusión. Se define como un cociente entre la presión arterial de oxígeno/fracción inspiratoria de oxígeno ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) menor de 200 mmHg²⁷. Se denomina también lesión de preservación o edema de reperfusión. Su incidencia oscila entre el 10 y el 30%^{28,29}.

Clínicamente, se manifiesta por infiltrados pulmonares bilaterales y disminución de la oxigenación. El tratamiento se basa en las medidas de soporte habituales para la hipoxemia (ventilación mecánica, presión positiva al final de la espiración [PEEP], restricción de líquidos), y en la administración de óxido nítrico inhalado. En general, suele ser transitoria, aunque en casos muy graves puede ser responsable de la muerte del paciente.

Rechazo agudo

A pesar de los regímenes inmunosupresores actuales, la incidencia de rechazo agudo es alta y la mayoría de receptores experimentan al menos un episodio de rechazo agudo. Es uno de los factores de riesgo principales para el desarrollo de una bronquiolitis obliterante. El rechazo agudo es un fenómeno de inflamación mediada por células (linfocitos T) de

un órgano reconocido como extraño. Histológicamente, el rechazo agudo celular se caracteriza por infiltrados perivasculares linfocíticos, con o sin una bronquiolitis linfocitaria acompañante.

El mayor riesgo para el rechazo agudo corresponde a los primeros meses postrasplante⁸, y es especialmente frecuente en el período postoperatorio inmediato. Las manifestaciones clínicas son inespecíficas e incluyen fiebre, tos, disnea, auscultación de crepitantes o roncus, aparición de infiltrados en la radiología torácica y deterioro en la oxigenación o la función pulmonar. En ocasiones se puede presentar de forma silente. La radiografía de tórax es anormal en el 75% de los episodios de rechazo agudo en el primer mes postrasplante, pero puede ser normal o no mostrar cambios hasta en el 80% de los episodios más tardíos. Es necesaria la realización de una biopsia transbronquial para confirmar el episodio de rechazo. Histológicamente, se clasifica en distintos grados, desde A0 (no rechazo) hasta A4 (rechazo grave)³⁰. En general, los rechazos de grado A2 o superior se tratan con dosis altas de corticoides (tres dosis de 10 mg/kg/día). Hay una cierta controversia sobre si deberían ser tratados los rechazos de grado mínimo (A1): algunos autores no los tratan, mientras que otros creen que son un factor de riesgo para el desarrollo de un rechazo crónico³¹.

En pacientes clínicamente estables y asintomáticos se han encontrado biopsias transbronquiales positivas para el rechazo en el 25-71% de los casos (en general, un rechazo mínimo o leve), por lo que la práctica estándar es la realización de biopsias transbronquiales de vigilancia periódicas, sobre todo durante los primeros 6-12 meses postrasplante³².

Infección

Las infecciones bacterianas del órgano trasplantado son las más frecuentes durante las primeras 2-3 semanas. Dado el riesgo de desarrollar bronquitis o neumonía que presentan estos pacientes, el aislamiento de microorganismos bacterianos en el esputo se trata de manera precoz con antibióticos, aunque represente sólo una colonización de las vías aéreas.

Las infecciones por organismos oportunistas, como *Nocardia*, *Legionella* y *Pneumocystis*, se han eliminado prácticamente con el uso profiláctico de trimetoprima-sulfametoxazol.

La infección por citomegalovirus se ha considerado una de las causas principales de morbilidad y mortalidad tras el trasplante de órganos sólidos. En ausencia de profilaxis, entre

Lectura rápida



Tipos y técnicas del trasplante

Hay varias modalidades de trasplante pulmonar: unipulmonar, bipulmonar, lobar y cardiopulmonar. En los niños la opción preferida es el trasplante bipulmonar secuencial. El trasplante cardiopulmonar se reserva para los pacientes con una enfermedad vascular pulmonar asociada a cardiopatía congénita no corregible, y para los casos en que se ha producido un fallo ventricular izquierdo.

Inmunosupresión

Los niños trasplantados de pulmón reciben una inmunosupresión triple que incluye corticoides, tacrolimus o ciclosporina, y azatioprina o micofenolato.



Lectura rápida



Complicaciones

Las principales complicaciones del trasplante en la fase precoz son: el fallo primario del injerto, el rechazo agudo, las infecciones y los problemas de las suturas bronquiales. En la fase tardía la complicación más importante es la bronquiolitis obliterante o rechazo crónico, que representa la principal limitación para la supervivencia a largo plazo de los niños. Se debe vigilar de forma especial en los niños pequeños la aparición de un posible síndrome linfoproliferativo, y en los adolescentes el cumplimiento terapéutico.



el 25 y el 80% de los receptores de un trasplante de órganos sólidos desarrollará una infección por citomegalovirus que será sintomática en el 8-41% de estos pacientes³³. El mayor riesgo lo presentan los receptores seronegativos que reciben un órgano de un donante seropositivo. Además de la enfermedad aguda por citomegalovirus, la infección por citomegalovirus se asocia con un aumento de la frecuencia de bronquiolitis obliterante. El diseño de protocolos de terapia anticipada basados en la detección del antígeno pp-65 en los leucocitos de sangre periférica o de los ácidos nucleicos virales por reacción en cadena de la polimerasa (PCR)^{33,34}, así como el uso de ganciclovir, y recientemente de valganciclovir, para el tratamiento y la prevención de la infección por citomegalovirus, ha conducido a una disminución muy importante de la mortalidad en estos pacientes.

Las infecciones fúngicas se pueden asociar con una mortalidad elevada, especialmente las producidas por *Aspergillus* y en menor grado por *Candida*³⁵, por lo que igualmente se emplean protocolos profilácticos que incluyen el uso de anfotericina B nebulizada³⁶, itraconazol o fluconazol. En los pacientes afectados de fibrosis quística colonizados previamente por *Aspergillus* se administra además de manera profiláctica anfotericina B intravenosa en el período postoperatorio inmediato.

La mayoría de los niños que reciben un trasplante pulmonar experimentan las infecciones usuales respiratorias y gastrointestinales propias de la infancia sin problemas significativos. Esto es cierto sobre todo si la infección se produce en un período tardío postrasplante. Sin embargo, la infección precoz con virus adquiridos en la comunidad (virus respiratorio sincitial, parainfluenza, influenza y, especialmente, adenovirus) puede originar una enfermedad pulmonar grave; se han descrito casos de fallo del injerto³⁷.

Enfermedad linfoproliferativa postrasplante

La enfermedad linfoproliferativa postrasplante se define como la proliferación linfoide, en la mayoría de ocasiones de tipo B, después del trasplante. El espectro de trastornos va desde una hiperplasia policlonal a un linfoma monoclonal maligno. En los niños está relacionada casi siempre con el virus de Epstein-Barr³⁸. Alrededor del 80% de los casos ocurre en los primeros 2 años del trasplante. La incidencia tras el trasplante de pulmón es de alrededor del 11%^{38,39}.

Es necesaria una vigilancia constante de los síntomas para realizar un diagnóstico precoz, especialmente en los pacientes sin inmunidad pretrasplante contra el virus de Epstein-

Barr⁴⁰. La realización de una tomografía computarizada (TC) de tórax de control sistemático en los niños trasplantados de pulmón permite la detección frecuente de casos asintomáticos.

La enfermedad linfoproliferativa postrasplante tiende a afectar al órgano trasplantado y el área alrededor del trasplante⁴¹. La incidencia de afecciones intratorácicas en el trasplante pulmonar es de alrededor del 70%, y en el trasplante de corazón-pulmón, del 89%³⁹. Se realiza un enfoque preventivo mediante la determinación periódica de la carga viral del virus de Epstein-Barr mediante PCR y la disminución de la inmunosupresión y administración de ganciclovir o valganciclovir en caso de que se detecte un aumento⁴².

El tratamiento consiste en disminuir la inmunosupresión, administrar antivirales intravenosos y, en caso necesario, el empleo de quimioterapia. Recientemente, parece que el rituximab, un anticuerpo monoclonal contra antígenos de la superficie de los linfocitos B (anti-CD 20), podría ser el tratamiento de elección antes de emplear la quimioterapia, que se reservaría para los casos sin respuesta⁴³.

Complicaciones de la vía aérea

Las complicaciones de la vía aérea debidas a la isquemia bronquial fueron una complicación grave en las primeras épocas del trasplante pulmonar, pero su frecuencia y gravedad han disminuido mucho: su frecuencia actual es de un 10-15%²⁹. Las más frecuentes son la estenosis de las suturas bronquiales y la malacia de la zona de anastomosis. El manejo de estas complicaciones incluye la dilatación con balón, la resección con láser o la colocación de una prótesis⁴⁴. La dehiscencia de la sutura es poco frecuente. Si es parcial, se puede tratar de manera conservadora, pero si es total puede requerir la neumonectomía.

Bronquiolitis obliterante

La bronquiolitis obliterante constituye actualmente la amenaza más importante para la supervivencia a largo plazo de los pacientes sometidos a trasplante pulmonar⁴⁵. Representa una forma de rechazo crónico. En su patogenia se ha implicado un proceso aloinmune, la infección por citomegalovirus y el tiempo de isquemia bronquial.

La incidencia es mayor durante los primeros 2 años después del trasplante, pero los pacientes permanecen en riesgo indefinidamente; el 60-80% de los pacientes puede alcanzar el riesgo acumulado de bronquiolitis obliterante a los 5-10 años del trasplante²⁹.

La manifestación clínica más constante es la pérdida progresiva de función pulmonar por

la obstrucción al flujo aéreo. La TC de alta resolución puede mostrar un patrón en mosaico en el que se intercalan zonas de atrapamiento aéreo con zonas normales. Dado que la afección suele ser focal, la biopsia transbronquial es poco sensible para su diagnóstico, e incluso la biopsia a cielo abierto no es sensible al 100%. Por ello, se utiliza el término clínico de "síndrome de bronquiolitis obliterante", como la disminución del FEV₁ un 20% o más respecto al mejor FEV₁ postrasplante⁴⁶.

El tratamiento consiste básicamente en aumentar la inmunosupresión⁴⁷. En algunos pacientes la función pulmonar se estabiliza a un nivel inferior, pero en otros la afección puede ser rápidamente progresiva y mortal. El trasplante para los casos de bronquiolitis obliterante es controvertido y los resultados no muy favorables. La utilización de ciclosporina nebulizada podría disminuir la incidencia de rechazo crónico postrasplante⁴⁸.

Falta de cumplimiento con el tratamiento

La falta de adhesión al tratamiento, en especial dejar de tomar regularmente los fármacos inmunosupresores, puede ser una causa frecuente de rechazo agudo o crónico en los pacientes adolescentes. Se debe sospechar en los casos en que las dosis de los fármacos fluctúan mucho, se observan faltas de asistencia a la consulta, rechazo agudo recurrente, depresión o quejas frecuentes relacionadas con la ganancia de peso o el aspecto cushingoide. Para resolver el problema son esenciales, en estos casos, el apoyo psicológico y la terapia familiar²⁶.

Pronóstico y supervivencia

Tras el trasplante pulmonar se produce una mejoría espectacular en la calidad de vida de los niños trasplantados. El 90% de los niños no tiene ninguna limitación en su actividad a los 3 años del trasplante⁴⁹.

En el Children's Hospital de St. Louis, el centro con mayor experiencia mundial pediátrica, se ha alcanzado en 15 años, sobre 277 trasplantes realizados, una supervivencia a los 5 años del 55%²³ y a los 10 años del trasplante, una tasa del 40%²⁹. El retrasplante conlleva una mortalidad superior, con una tasa de supervivencia a los 5 años del 25-30%⁸.

En nuestro país, las cifras de supervivencia en el trasplante pediátrico están entre el 62 y el 70% a los 5 años y el 62% a los 8 años^{20,21,50}. Los avances alcanzados en los últimos años en las técnicas quirúrgicas y la inmunosupre-

sión hacen que el trasplante pulmonar en los niños sea una realidad. El reto actual es el incremento de la supervivencia a largo plazo y la disminución de la incidencia de rechazo crónico.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Epidemiología
■ Ensayo clínico controlado

1. Aurora P. When should children be referred for lung or heart-lung transplantation? *Pediatr Pulmonol Suppl.* 2004;26:116-8.
2. Frías PM, Montero SC, Ibarra de la Rosa I, Ulloa SE, Muñoz BJ, Velasco JM, et al. Primer programa nacional de trasplante pulmonar infantil: experiencia en cuidados intensivos pediátricos. *An Esp Pediatr.* 1999;50:581-6.
3. Memoria Actividad de Trasplante pulmonar 2004 [citado 22 Ene 2006]. Disponible en: <http://www.ont.es>
4. Dossier provisional sobre los datos de donación y trasplante en el año 2005 [citado 22 Ene 2006]. Disponible en: <http://www.ont.es>
5. ● Mallory GB, Spray TL. Paediatric lung transplantation. *Eur Respir J.* 2004;24:839-45.
6. Boucek MM, Edwards LB, Keck BM, Trulock EP, Taylor DO, Hertz MI. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: eighth official pediatric report 2005. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24:968-82.
7. Padilla J, Calvo V, Jordà C, Escrivà J, Ceron J, Peñalver JC, et al. Fibrosis quística y trasplante pulmonar. Mortalidad perioperatoria. *Arch Bronconeumol.* 2005;41:489-92.
8. Sweet SC. Pediatric lung transplantation: update 2003. *Pediatr Clin North Am.* 2003;50:1393-417.
9. Moreno A, Maestre J, Balcells J, Marhuenda C, Cobos N, Román A, et al. Lung transplantation in young infants with interstitial pneumonia. *Transplant Proc.* 2003;35:1951-3.
10. ● Glanville AR, Estenne M. Indications, patient selection and timing of referral for lung transplantation. *Eur Respir J.* 2003;22:845-52.
11. Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 1992;326:1187-91.
12. Aurora P, Wade A, Whitmore P, Whitehead B. A model for predicting life expectancy of children with cystic fibrosis. *Eur Respir J.* 2000;16:1056-60.
13. Liou TC, Cahill BC, Adler FR, Marshall BC. Selection of patients with cystic fibrosis for lung transplantation. *Curr Opin Pulm Med.* 2002;8:535-41.
14. Galie N, Torbicki A, Barst R, Darteville P, Haworth S, Higenbottam T, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2004;25:2243-78.
15. Rosenzweig EB, Widlitz AC, Barst RJ. Pulmonary arterial hypertension in children. *Pediatr Pulmonol.* 2004;38:2-22.
16. Yung D, Widlitz AC, Rosenzweig EB, Kerstein D, Maislin G, Barst RJ. Outcomes in children with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2004;110:660-5.
17. ● Huddleston C, Mendeloff E, Mallory G. Trasplante pulmonar pediátrico. *An Esp Pediatr.* 2001;54:359-71.
18. Aris RM, Routh JC, LiPuma JJ, Heath DG, Gilligan PH. Lung transplantation for cystic fibrosis patients with Burkholderia cepacia complex. Survival linked to genomovar type. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:2102-6.
19. Koutlas TC, Bridges ND, Gaynor JW, Nicolson SC, Steven JM, Spray TL. Pediatric lung transplantation: are there surgical contraindications? *Transplantation.* 1997;63:269-74.
20. Álvarez A, Algar FJ, Santos F, Lama R, Baamonde C, Cerezo F, et al. Pediatric lung transplantation. *Transplant Proc.* 2005;37:1519-22.
21. De la Fuente Juárez A, Moreno Galdó A, Maestre J, Balcells Ramírez J, Marhuenda Irastorza C, Cobos Barroso N, et al. Trasplante pulmonar pediátrico. Experiencia a los 7 años de funcionamiento del programa. *An Pediatr (Barc).* 2005;62:215-6.

Lectura rápida



Pronóstico y supervivencia

Tras el trasplante pulmonar se produce una mejoría muy importante en la calidad de vida de los niños trasplantados. El 90% de los niños no tienen ninguna limitación en su actividad a los 3 años del trasplante. La supervivencia de los niños trasplantados de pulmón es del 55-70% a los 5 años del trasplante, según las series, y del 40% a los 10 años del trasplante. Los avances alcanzados en los últimos años en las técnicas quirúrgicas y la inmunosupresión hacen que el trasplante pulmonar en los niños sea hoy una realidad. El reto actual es el incremento de la supervivencia a largo plazo y la disminución de la incidencia de rechazo crónico.



Bibliografía recomendada

Huddleston C, Mendeloff E, Mallory G. Trasplante pulmonar pediátrico. An Esp Pediatr. 2001;54:359-71.

Excelente revisión de todos los aspectos relacionados con el trasplante de pulmón en niños procedente de uno de los centros con más experiencia del mundo.

Glanville AR, Estenne M. Indications, patient selection and timing of referral for lung transplantation. Eur Respir J. 2003;22:845-52.

En este artículo se discuten a fondo las indicaciones para realizar un trasplante de pulmón y se profundiza en la discusión sobre cuándo es adecuado incluir a un paciente en lista de espera.

Kotloff RM, Ahya VN. Medical complications of lung transplantation. Eur Respir J. 2004;23:334-42.

Para el lector que quiera profundizar en el manejo de las principales complicaciones postrasplante de pulmón.

Meyers BF, De la MM, Sweet SC, Trulock EP, Guthrie TJ, Mendeloff EN, et al. Primary graft dysfunction and other selected complications of lung transplantation: A single-center experience of 983 patients. J Thorac Cardiovasc Surg. 2005;129:1421-9.

Este artículo recoge la experiencia de 15 años de trasplante de pulmón en adultos (706 receptores) y en niños (277 receptores) de los hospitales Barnes-Jewish Hospital y St. Louis Children's Hospital de St. Louis (Missouri). Es la mayor serie publicada en el mundo y proporciona una excelente perspectiva de la evolución y las complicaciones de los pacientes trasplantados de pulmón.

22. Núñez JR, Varela A, Del RF, Gámez P, Calatayud J, Córdoba M, et al. Bipulmonary transplants with lungs obtained from two non-heart-beating donors who died out of hospital. J Thorac Cardiovasc Surg. 2004;127:297-9.
23. ● Huddleston CB, Bloch JB, Sweet SC, De la MM, Patterson GA, Mendeloff EN. Lung transplantation in children. Ann Surg. 2002;236:270-6.
24. Starnes VA, Bowdish ME, Woo MS, Barbers RG, Schenkel FA, Horn MV, et al. A decade of living lobar lung transplantation: recipient outcomes. J Thorac Cardiovasc Surg. 2004;127:114-22.
25. Prabhakaran K, Wise B, Colombani PM, Yang SC, Mogayzel PJ. Bilateral cadaveric lobar transplantation from a marginal adult donor to a pediatric recipient. Transplantation. 2002;74:286-7.
26. Woo MS. An overview of paediatric lung transplantation. Paediatr Respir Rev. 2004;5:249-54.
27. Varela de Ugarte A. ¿Se puede mejorar el fallo primario del injerto en el trasplante pulmonar? Arch Bronconeumol. 2005;41:473-4.
28. Christie JD, Kotloff RM, Ahya VN, Tino G, Pochettino A, Gaughan C, et al. The effect of primary graft dysfunction on survival after lung transplantation. Am J Respir Crit Care Med. 2005;171:1312-6.
29. Meyers BF, De la MM, Sweet SC, Trulock EP, Guthrie TJ, Mendeloff EN, et al. Primary graft dysfunction and other selected complications of lung transplantation: a single-center experience of 983 patients. J Thorac Cardiovasc Surg. 2005;129:1421-9.
30. Yousem SA, Berry GJ, Cagle PT, Chamberlain D, Husain AN, Hruban RH, et al. Revision of the 1990 working formulation for the classification of pulmonary allograft rejection: Lung Rejection Study Group. J Heart Lung Transplant. 1996;15:1-15.
31. Khalifah AP, Hachem RR, Chakinala MM, Yusen RD, Aloush A, Patterson GA, et al. Minimal acute rejection after lung transplantation: a risk for bronchiolitis obliterans syndrome. Am J Transplant. 2005;5:2022-30.
32. Faro A, Visner G. The use of multiple transbronchial biopsies as the standard approach to evaluate lung allograft rejection. Pediatr Transplant. 2004;8:322-8.
33. Bueno J, Ramil C, Green M. Current management strategies for the prevention and treatment of cytomegalovirus infection in pediatric transplant recipients. Paediatr Drugs. 2002;4:279-90.
34. Monforte V, Román A, Gavalda J, Bravo C, Gispert P, Pahisa A, et al. Preemptive therapy with intravenous ganciclovir for the prevention of cytomegalovirus disease in lung transplant recipients. Transplant Proc. 2005;37:4039-42.
35. Sole A, Morant P, Salavert M, Peman J, Morales P. Aspergillus infections in lung transplant recipients: risk factors and outcome. Clin Microbiol Infect. 2005;11:359-65.
36. Monforte V, Román A, Gavalda J, Bravo C, Tenorio L, Ferrer A, et al. Nebulized amphotericin B prophylaxis for Aspergillus infection in lung transplantation: study of risk factors. J Heart Lung Transplant. 2001;20:1274-81.
37. Bridges ND, Spray TL, Collins MH, Bowles NE, Towbin JA. Adenovirus infection in the lung results in graft failure after lung transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg. 1998;116:617-23.
38. Collins MH, Montone KT, Leahey AM, Hodinka RL, Salhany KE, Kramer DL, et al. Post-transplant lymphoproliferative disease in children. Pediatr Transplant. 2001;5:250-7.
39. Siegel MJ, Lee EY, Sweet SC, Hildebolt C. CT of posttransplantation lymphoproliferative disorder in pediatric recipients of lung allograft. AJR Am J Roentgenol. 2003;181:1125-31.
40. Moreno Galdó A, Liñán Cortés S, Cobos Barroso N, Gartner S. Complicaciones pulmonares relacionadas con la inmunosupresión en el trasplante de órganos sólidos. An Pediatr (Barc). 2004;60 Supl 1:34-40.
41. Wilde GE, Moore DJ, Bellah RD. Posttransplantation lymphoproliferative disorder in pediatric recipients of solid organ transplants: timing and location of disease. AJR Am J Roentgenol. 2005;185:1335-41.
42. Stevens SJ, Verschuur EA, Verkuuilen SA, Van Den Brule AJ, Meijer CJ, Middeldorp JM. Role of Epstein-Barr virus DNA load monitoring in prevention and early detection of post-transplant lymphoproliferative disease. Leuk Lymphoma. 2002;43:831-40.
43. Reams BD, McAdams HP, Howell DN, Steele MP, Davis RD, Palmer SM. Posttransplant lymphoproliferative disorder: incidence, presentation, and response to treatment in lung transplant recipients. Chest. 2003;124:1242-9.
44. Chhajed PN, Malouf MA, Tamm M, Spratt P, Glanville AR. Interventional bronchoscopy for the management of airway complications following lung transplantation. Chest. 2001;120:1894-9.
45. Boehler A, Estenne M. Post-transplant bronchiolitis obliterans. Eur Respir J. 2003;22:1007-18.
46. Estenne M, Maurer JR, Boehler A, Egan JJ, Frost A, Hertz M, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: an update of the diagnostic criteria. J Heart Lung Transplant. 2002;21:297-310.
47. Hernández RL, Gil PU, Gallo CG, De Pablo GA, Hernández MC, Álvarez MJ. Rapamycin in lung transplantation. Transplant Proc. 2005;37:3999-4000.
48. Iacono AT, Johnson BA, Grgurich WF, Youssef JG, Corcoran TE, Seiler DA, et al. A randomized trial of inhaled cyclosporine in lung-transplant recipients. N Engl J Med. 2006;354:141-50.
49. Burch M, Aurora P. Current status of paediatric heart, lung, and heart-lung transplantation. Arch Dis Child. 2004;89:386-9.
50. Ferrer González JP, Calvo Medina V, Jordá C, Escrivà J, Ferrer Calvete J. Resultados del trasplante pulmonar (TP) en la edad pediátrica. An Pediatr (Barc). 2005;62:28.