

Trasplante pulmonar: Indicaciones y resultados

Experiencia de Clínica Las Condes

Drs. [M. Teresa Parada C.](#), [Jorge Mascaró C.](#)
[Unidad de Trasplante](#) Clínica Las Condes

El trasplante pulmonar es una alternativa terapéutica ofrecida a pacientes portadores de una enfermedad terminal respiratoria con expectativa de vida menor a dos años (1). El trasplante pulmonar exclusivo, es una técnica de desarrollo relativamente reciente que ha demostrado ser capaz de mejorar la sobrevida y calidad de vida de aquellos pacientes que son trasplantados. Esta técnica se inicia previamente como experimental y se ha modificado en los últimos quince años desde trasplante pulmonar simple, luego bilateral en block y posteriormente bilateral secuencial. Otros pilares en el resultado de esta técnica es la mejor preservación del injerto y el desarrollo de nuevas drogas inmunosupresoras. Las complicaciones de la vía aérea entre otras, las infecciones han logrado un mejor control con protocolos de profilaxis antibióticas. Lo anterior ha conducido en grandes series de pacientes a sobrevida en promedio de 80% al primer año y 50% a 5 años dependiendo de la patología de base, logrando mejores resultados los pacientes portadores de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (1).

El trasplante de órganos torácicos en Chile ha exhibido un desarrollo escaso desde 1968 en que se llevara a cabo el primer trasplante cardiaco. Esto permitió establecer las bases para que en 1998 se realizara el primer trasplante pulmonar en Chile correspondiendo al trasplante combinado de corazón y pulmón para luego en 1999 efectuar el primer trasplante pulmonar exclusivo. Dado lo trascendente de este hecho en el desarrollo de la medicina chilena hemos considerado pertinente revisar las indicaciones, selección de pacientes y complicaciones publicados por la literatura y comunicar los resultados de esta técnica llevada a cabo por el equipo de la Unidad de Trasplante de Clínica las Condes.

Indicaciones y evaluación del receptor

Un paciente portador de una enfermedad terminal respiratoria debe cumplir una serie de requisitos para ser considerado un candidato a trasplante pulmonar. Entre ellos, destaca su potencial recuperación y un perfil psicológico que permita un adecuado control y manejo de medicamentos en el seguimiento posterior. Las indicaciones se resumen en la Tabla 1 (1). Es además fundamental la rigurosa evaluación de las diferentes condiciones médicas del paciente: cardiológica, renal, hepática, metabólica, infecciosa y ósea; las cuales pudieran descompensarse o empeorar con el tratamiento inmunosupresor posterior. Por esta misma razón en aquellos pacientes portadores de enfermedades supurativas pulmonares debe mantenerse un adecuado seguimiento bacteriológico previo, pues existen condiciones que pudieran contraindicar el trasplante, como es la presencia de gérmenes panresistente. La presencia de hongos incluso *Aspergillus fumigatus*, no constituye contraindicación absoluta en el caso de la fibrosis quística (2) a menos que se demuestre una Aspergilosis invasora. El paciente debe realizarse estudios serológicos en búsqueda de infecciones previas que pudieran tener alguna reactivación o bien pudieran virar su serología posterior al trasplante como es el caso del Citomegalovirus, cuya infección posterior ha sido relacionada con los

fenómenos de rechazo crónico (3) y pérdida del injerto. Igual necesidad rige para el virus Epstein Barr, el que se asocia al desarrollo de enfermedad linfoproliferativa.

Además de la evaluación espirométrica basal, es importante el estudio cintigráfico de ventilación perfusión pulmonar en búsqueda del pulmón mayormente afectado, y el test de caminata de 6 minutos como una manera de medir la limitación física del paciente (2)

El tipo de técnica a realizar depende de la patología de base del receptor y se analizan en la Tabla 2.

TABLA 1 INDICACIONES DE TRASPLANTE PULMONAR	
*	Enfermedad pulmonar en etapa pulmonar refractaria a terapia médica y con esperanza de vida menor a dos años.
*	Paciente con rehabilitación potencial. Adecuado estado nutricional.
*	Adecuado perfil psicosocial
*	Cobertura económica para procedimiento y cuidados postrasplante.
Sem Resp Crit Care Med 1999	

TABLA 2 TIPO DE TRASPLANTE Y PATOLOGIA BASE	
Simple	
*	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
*	Fibrosis pulmonar de diferentes etiologías
Bilateral	
*	Fibrosis quística o enfermedad supurativa de vía aérea
*	Hipertensión pulmonar sin disfunción cardíaca derecha irreversible.

Evaluación del donante

El pulmón es el órgano con mayor dificultad para cumplir con criterios ideales, está fácilmente expuesto a infecciones por su contacto con la vía aérea, lo que facilita la colonización de gérmenes y desarrollo de neumonía en los pacientes en ventilación mecánica considerados como donantes potenciales. El tamaño es además una variable importante lo que hace difícil conseguir órganos pediátricos, para pacientes portadores de fibrosis quística. Esto ha llevado al desarrollo de técnicas de trasplante lobar (Split Lung) desde donante cadáver y el desarrollo de las técnicas con donante vivo para niños (4). El tiempo de isquemia es un factor clave para evitar el daño de reperfusión en el órgano trasplantado, por lo que potenciales donantes que se encuentren a distancias que hagan suponer tiempos de isquemia superiores a las 4 horas, no pueden ser utilizados. Al haber escasez de donante ideales los países con un alto número de trasplantes al año están ampliando los criterio de donante ideal al de donante marginal, a los que se permite mayor edad, mayores tiempos de isquemia e incluso una oxigenación no óptima, para intentar disminuir el número de pacientes en lista de espera, y de los que fallecen en ella. En Tabla 3 se analizan los criterios de donante ideal.

TABLA 3 CRITERIOS DE DONANTE IDEAL	
*	Edad menor de 55 años
*	Compatibilidad de grupo ABO
*	Radiografía de tórax limpia
*	Historia
*	Fumador < 20 paquetes año
*	Sin trauma torácico

*	Sin aspiración o sepsis
*	Determinar gérmenes si intubación es prolongada
*	Sin cirugía torácica previa
*	Oxigenación
*	paFiO ₂ > 300
*	Tamaño adecuado donante-receptor.
<i>Sem Resp Crit Care Med 1999</i>	

TABLA 4 CONTRAINDICACIONES DE TRASPLANTE PULMONAR	
*	Infección pulmonar o extrapulmonar no controlada.
*	Enfermedad aguda sobreagregada
*	Neoplasia no curada
*	Disfunción significativa de otro órgano vital.
*	Enfermedad coronaria significativa o disfunción de ventrículo izquierdo.
*	Tabaquismo activo
*	Dependencia de alcohol o drogas persistente.
*	No cumplimiento de terapia y control médico.
<i>Sem Resp Crit Care Med 1999</i>	

Contraindicaciones al trasplante

Existe una serie de condiciones médicas que contraindican el procedimiento, pudiendo hacerlo en forma absoluta o relativa. Las contraindicaciones absolutas se mencionan en la Tabla 4.

Las contraindicaciones relativas se refieren a condiciones que puedan empeorar debido al tratamiento inmunosupresor, como es el caso de la osteoporosis, que claramente aumenta el riesgo de fractura, por lo que debe tratarse esta condición previamente y mantener terapia posterior (5). Otras condiciones son la diabetes mellitus la hipertensión arterial, los antecedentes ulcerosos, por las altas dosis de esteroides y las dislipidemias. Durante muchos años los pacientes crónicos respiratorios en ventilación mecánica se consideraron fuera de la posibilidad de recibir un trasplante, lo que ha cambiado en los últimos años, encontrándose que los pacientes apoyados crónicamente, pero que mantienen un grado de entrenamiento muscular no contraindican el procedimiento ni experimentan un peor resultado, sólo tienen un tiempo mayor de retiro de la ventilación mecánica posterior (6).

Cirugía

La realización del procedimiento de trasplante, requiere de dos procedimientos quirúrgicos: el procuramiento de órganos desde el donante y su posterior implante en el receptor.

Trasplante: se lleva a cabo a través de un toracotomía posterolateral para la técnica monopulmonar y a través de una tóraco esternotomía bilateral transversa para el trasplante bipulmonar secuencial. La anastomosis bronquial, de arteria pulmonar y de

venas pulmonares se realiza de la forma clásica término-terminal y con sutura corrida de Prolene. El uso de circulación extracorpórea queda reservada para aquellos casos con hipertensión pulmonar, falla cardíaca derecha, hipoxemia y/o hipercapnia severa.

Inmunosupresión

El pulmón es un órgano altamente antigénico que requiere un esquema inmunosupresor triple, que básicamente se compone de ciclosporina, azatioprina y prednisona. El rechazo agudo aparece desde los 10 días de trasplante, y puede hacerse recurrente o refractario a la terapia. El desarrollo del síndrome de bronquiolitis obliterante (multifactorial) condiciona el resultado alejado y se presenta hasta en 60% en el curso de 5 años (1,10). Esto ha llevado al desarrollo de nuevas terapias inmunosupresoras cambiando en estos casos de ciclosporina a tacrolimus, requiriendo ambos medición de niveles plasmáticos frecuente por la interacción con otros medicamentos. Las otras alternativas inmunosupresoras se refieren al uso de micofenolato mofetil, metotrexato, ciclofosfamida, plasmaferesis, globulinas antitímocitos y en ocasiones extremas la radioterapia linfóide.

Complicaciones

Las complicaciones del trasplante pulmonar varían en el tiempo, siendo la injuria por reperfusión la primera en presentarse, seguida por la disfunción primaria del injerto de intensidad variable; requiriendo apoyo con óxido nítrico y en los más severos con Oxigenación Extracorpórea de Membrana (ECMO) la que debe iniciarse en forma precoz(7).

Posteriormente aparecen los fenómenos de rechazo agudo de mayor frecuencia dentro de los tres primeros meses, los que se confirman por biopsia transbronquial y se manejan con pulsos de esteroides, en caso de repetirse debe modificarse la inmunosupresión basal.

Las complicaciones de la vía aérea han sido durante mucho tiempo una temida complicación por tratarse la anastomosis de un territorio con escasa vascularización. Se han utilizado coberturas de epiplón, pericardio, las que en general se han abandonado. Las complicaciones precoces son la deshicencia de suturas, fístulas y en ocasiones acompañadas de fístula de arteria pulmonar, posteriormente se presentan fenómenos de tipo estenosis de vía aérea los que se han asociado últimamente a la traqueobronquitis aspergillar (8). Las complicaciones de la vía aérea se presentan en 7-10% de los trasplantes.

Las infecciones varían en el tiempo, siendo durante el primer mes de predominio bacteriano, y relacionadas con la flora del donante, posteriormente aparecen infecciones propias de la inmunosupresión con un destacado lugar para el Citomegalovirus, ya sea como infección primaria o reactivación, por lo que la profilaxis a este germen es fundamental (9).

Transcurrido un año de trasplante probablemente la complicación más frecuente y más temida es la Bronquiolitis Obliterante situación de origen multifactorial incluido el inmunológico (rechazo crónico), el que finalmente establece el pronóstico del injerto. Se sospecha por caída de VEF1 > 10% sin factor agudo desencadenante y que tiende a hacerse progresivo.

Experiencia en Clínica Las Condes

La técnica de trasplante pulmonar exclusivo se inició en nuestro país en abril de 1999, siendo Clínica Las Condes la primera en realizarla. Hasta mayo del 2001, 10 pacientes

se han sometido a trasplante: 6 pulmonares simple y 4 bilateral secuencial. Se analizan indicaciones, complicaciones y resultados a 2 años de seguimiento. La edad promedio del grupo constituido por 6 hombres y 4 mujeres es de 50 años (17-65). La indicación para el procedimiento se muestra en Tabla 5 predominando la Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI). Los estudios espirométricos basales mostraron un VEF1 en promedio de 0,951 L con un rango de 352 ml a 1.656 ml en una paciente portadora de fibrosis quística con hemoptisis e infecciones a repetición. Todos los pacientes se estudiaron previamente de acuerdo al protocolo en uso en la Clínica, y la asignación de un pulmón a un determinado receptor se hizo considerando compatibilidad de grupo ABO, concordancia de talla entre donante-receptor y la consideración de parámetros antropométricos en la radiografía de tórax.

El esquema inmunosupresor se inicia desde el intraoperatorio con metilprednisolona y azatioprina endovenosa, e iniciando ciclosporina en las primeras 24 horas del postoperatorio. Este esquema fue usado en los primeros 5 pacientes, decidiéndose en los posteriores el cambio de ciclosporina inicial por tacrolimus, según recomendaciones internacionales.

La cobertura antibiótica se mantiene con esquema triasociado por 7 días (cefalosporina 3° - antiestafilococcico-antianaerobio), modificando según cultivos.

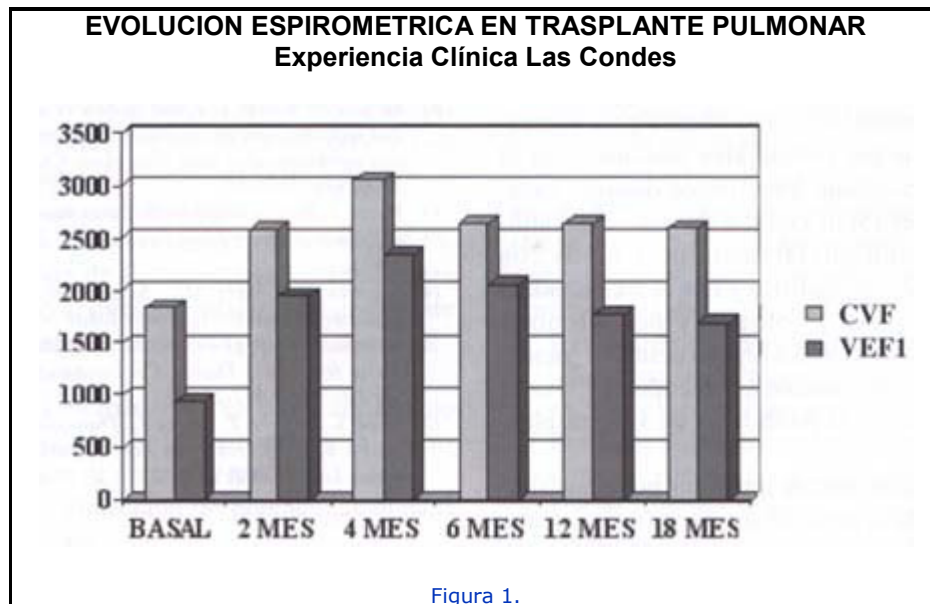
El esquema de profilaxis se inicia en postoperatorio inmediato y consiste de: ganciclovir endovenoso para evitar infección o reactivación de un Citomegalovirus, cuyo tiempo de mantención depende de la presencia de anticuerpos específicos en el receptor. Concomitantemente se inicia profilaxis antifúngica con fluconazol o itraconazol en casos especiales y cotrimoxazol forte en dosis trisemanal.

TABLA 5			
CARACTERISTICAS DE PACIENTES TRASPLANTADOS			
Nº Paciente	Edad	Patología	Tipo TX
1	60	FPI	Simple
2	59	Enfisema	Simple
3	65	FPI	Simple
4	64	FPI	Simple
5	22	F.Q.	Bilateral
6	17	F.Q.	Bilateral
7	40	F.Q.	Bilateral
8	65	FPI	Simple
9	60	Enfisema	Simple
10	37	H.P.P	Bilateral
F.Q.: fibrosis quística; FPI: fibrosis pulmonar idiopática; H.P.P: hipertensión pulmonar primaria			

Evolución

De los 10 pacientes sometidos a trasplante pulmonar 3 fallecen durante el primer mes. Una paciente portadora de fibrosis quística con trasplante bilateral secuencial complicada por disfunción del VD y requiriendo ECMO de la que se retiró al 3° día, desarrolla sepsis posterior, fallece el día 17 por falla orgánica múltiple. La segunda paciente presenta hemoptisis masiva el día 9 secundaria a fístula arteriobronquial. La tercera paciente trasplantada por hipertensión pulmonar evoluciona favorablemente desde el punto de vista cardiopulmonar no despertando a las 48 hrs para retiro de ventilación mecánica. El TAC cerebral muestra infartos hemorrágicos múltiples. Por estas razones el seguimiento espirométrico considera solo 6 pacientes ya que existe además un trasplantado de un mes de evolución. Se logra la estabilización del VEF1

alrededor del 3° mes partiendo desde un VEF1 basal de 0,951 L (27%) a 2,072 L (61 %) a los 6 meses, 1,774 L (55%) a los doce meses y 1,689 L (52%) a los 18 meses de seguimiento. (Figura 1).



Durante el seguimiento posterior se presentan 4 episodios de rechazo agudo confirmados por biopsia transbronquial y manejados con pulsos de metilprednisolona con evolución satisfactoria. Solo un paciente ha presentado lesión de vía aérea del tipo estenosis que requirió la instalación de Stent endobronquial, y a los 18 meses postrasplante fallece un tercer paciente por síndrome de bronquiolitis obliterante refractaria a terapia. Los otros 6 paciente han presentado mejoría clara de su calidad de vida suspendiendo el oxígeno en todos los casos y en algunos reintegrándose a la vida laboral.

Comentario

El trasplante pulmonar es una alternativa terapéutica de la medicina actual, que ha presentado un notable desarrollo desde que Hardy lo iniciara en la década del 60. Han mejorado las técnicas quirúrgicas, y la preservación del injerto con diferentes tipos de soluciones y apoyado con el uso de óxido nítrico ha disminuido la injuria por reperfusión, y en caso de presentarse se ha demostrado que la utilización precoz de Oxigenación de Membrana Extracorpórea mejora francamente el pronóstico. Pero es tal vez, la rigurosa selección de los pacientes basado en guías de consenso internacional, más el trabajo en equipos multidisciplinarios lo que ha llevado a mejores resultados, siendo tan promisorios como una sobrevida de 90% al primer año para los pacientes portadores de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, (3). Las complicaciones del trasplante varían en el tiempo, siendo la respuesta de reimplante la más precoz. Esta situación no se ha presentado en nuestra serie. Posteriormente aparecen los fenómenos de rechazo agudo dentro de los tres primeros meses y en general responden a pulsos de esteroides. En nuestra serie existen 4 episodios de rechazo agudo en tres pacientes. Las infecciones inicialmente bacterianas ocurren dentro de los dos primeros meses y posteriormente aparecen episodios de reactivación de Citomegalovirus. En nuestro grupo se presentó una sepsis a gram negativo en postoperatorio inmediato y un episodio de Citomegalovirus posterior.

El pronóstico a largo plazo del trasplante pulmonar depende de la aparición del "síndrome de bronquiolitis obliterante" (SBO). Las grandes series de trasplante han demostrado que se presenta hasta en 60% de los pacientes a los 5 años de evolución y se ha asociado a una variedad de factores dentro de los que destacan al número de episodios de rechazo agudo, y de infecciones de tipo viral principalmente a

Citomegalovirus (10), de ahí la importancia de la profilaxis precoz. Actualmente existen algunos reportes que involucran al virus influenza por el aumento de SBO post época invernal (11). Una vez establecido el rechazo crónico se realizan diferentes cambios en la terapia inmunosupresora, pero es una complicación difícil de revertir. En nuestra serie dos pacientes han evolucionado con rechazo crónico después del año postrasplante.

Los países con un alto número de trasplantes, han visto incrementar su lista de espera y los pacientes que fallecen en ella debido a la escasez de órganos, lo que los ha llevado a utilizar donantes marginales, con mayores tiempo de isquemia, pero se ha visto que al asociarlo a donantes mayores de 55 años existe un deterioro mayor del injerto (12,13). Otra técnica para aumentar los potenciales donantes son el trasplante lobar desde donante cadáver (Split Lung) o donante vivo, utilizado inicialmente para niños con fibrosis quística y que se ha extendido a otras patologías y por último la obtención del órgano desde un paciente con corazón no latiendo (14,15), y en el futuro la posibilidad de xenotrasplantes.

La técnica de trasplante pulmonar simple o bilateral secuencial se encuentra disponible en nuestro país desde hace 2 años y es una importante alternativa terapéutica a ofrecer a los pacientes con enfermedad pulmonar terminal.

Bibliografía

1. Meyers B, Patterson A. Lung transplanlation: Current issues and evolving concept. *Sem Resp. Crit Care Med* 1999; 20 (S): 429-38.
2. International guidelines for selection of lung transplant candidates. *Am J Respir Critic Care Med* 1998; 158: 335-9.
3. Meyers B, Lynch J, Trulock E. Lung transplantation: a decade of experience vol 230 N. 3 1999.
4. Lobar transplantation from living-donor: consensus. *JAMA*; 2000; 284: 2919-21.
5. Spira A, Chaparro C. Osteoporosis in lung transplantation. *Chest* 2000; 117: 476-81.
6. Baz M, Palmer S. Lung transplantation after a long-term mechanical ventilation. *Chest* 2001; 119: 224-7.
7. Vlasselaer D, Verden G, et al. Femoral venoarterial extracorporeal membrane oxygenation, for severe reimplantation response after lung transplantation. *Chest* 2000; 118: 559-61.
8. Natham S, Shorr A. Aspergillus and endobronchial abnormalities in lung transplant recipient *Chest* 2000; 118: 403-7.
9. Collins B, Ramphal R. Lower respiratory tract infection. *Infectious disease Clinics of North America* 1998; 12: 782-804.
10. Boehler A, Esterine M. Obliterative bronchiolitis after lung transplantation. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2000; 6: 133-9.
11. Garantziotis S, Howell D. Influenza pneumonia in lung transplant recipient. *Chest* 2001; 118: 559-61.
12. Meyers D, Beneth L. Effect of donors age and ischemia time on intermediate survival and morbidity after lung transplant. *Chest* 2000; 118: 1255-62.
13. Pierre J. Role of multiples, factor in marginal donor J. *Heart Lung Transp* 2001; 20: A 313.

14. Starnes VA, Barr ML, Schenckel F. Experience with living donor lobar lung transplantation for indication other than cystic fibrosis. *J Thorac Cardiovascular Sur* 1997; 114: 917-21.

15. Stige S, Sjoberg T, Pierre L. Transplantation of lung from non heart beating donor: *Lancet* 2001; 357: 825.