

# Trasplante pulmonar

Grupo de Trabajo de la SEPAR\*

## Introducción

Con la perspectiva de 10 años de experiencia en trasplante pulmonar en nuestro país y con más de 500 trasplantes realizados, se pretende actualizar en esta Normativa los criterios de selección de los posibles candidatos, así como su seguimiento, tanto en el hospital trasplantador como en su lugar de origen.

En la actualidad podemos decir que este tratamiento está aceptado y adaptado en nuestro medio, pudiéndose identificar a aquellos pacientes que van a poder beneficiarse de este procedimiento desde el punto de vista de función pulmonar y capacidad al ejercicio, calidad de vida y supervivencia. Por otra parte, el conocimiento de los factores de riesgo de mortalidad temprana, como son el fracaso primario del injerto y la infección, y tardía como el rechazo crónico (bronquiolitis), y de las infecciones permite tomar decisiones riesgo-beneficio de forma más selectiva.

Es también importante el conocimiento de las posibles opciones terapéuticas en algunos pacientes bien seleccionados, como la reducción de volumen en el enfisema, el tratamiento vasodilatador en la hipertensión pulmonar o la tromboendarterectomía en la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.

Por tanto, esta Normativa es el compendio de los conocimientos adquiridos durante estos años por clínicos y cirujanos, y debe servir para un mejor seguimiento de estos pacientes por parte de los médicos responsables de sus cuidados.

## Trasplante pulmonar: selección del receptor

El trasplante pulmonar es una opción terapéutica a considerar en pacientes menores de 65 años con enfermedad pulmonar en fase avanzada y sin otras posibilidades terapéuticas. Las indicaciones de trasplante se han ampliado progresivamente de tal forma que, actualmente, se considera que cualquier enfermedad pulmonar en fase final, y con una expectativa de vida menor de dos años (fig. 1), es tributaria de trasplante, siempre

\*Coordinador: A. Varela (Clínica Puerta de Hierro. Madrid).

Participantes: A. Álvarez Kindelán (Hospital Reina Sofía. Córdoba), A. Román (Hospital Vall d'Hebron. Barcelona), P. Ussetti (Clínica Puerta de Hierro. Madrid), F. Zurbano (Hospital de Valdecilla. Santander).

Correspondencia: Dr. A. Varela.  
Unidad de Trasplante Pulmonar. Clínica Puerta de Hierro.  
C/ San Martín de Porres, 4. 28035 Madrid.

Recibido: 15-1-2001; aceptado para su publicación: 23-1-2001.

(Arch Bronconeumol 2001; 37: 307-315)

que no exista ninguna contraindicación para el mismo (tabla I).

La indicación del trasplante pulmonar puede establecerse teniendo en cuenta distintos aspectos como supervivencia, calidad de vida, relación coste-beneficio, etc. Desde el punto de vista de la supervivencia, se considera indicado el trasplante cuando se estima que la supervivencia sin trasplante será menor que la supervivencia con trasplante. Según los datos del registro internacional<sup>1</sup> y la experiencia acumulada en nuestro medio<sup>2</sup>, actualmente la supervivencia del trasplante pulmonar es del 78% al primer año, del 65% al tercer año y del 48% al quinto año. Por ello, serán candidatos a trasplante los pacientes con una expectativa de vida inferior. Este aspecto es muy difícil de predecir en un paciente en concreto, aunque podemos enfocarlo considerando el pronóstico general de la enfermedad de base. Recientemente las distintas sociedades médicas implicadas: American Thoracic Society (ATS), European Respiratory Society (ERS) e International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) han publicado unas recomendaciones<sup>3</sup> sobre el "momento óptimo" o "ventana de trasplante", basadas en criterios clinicofuncionales, y teniendo en cuenta la probabilidad de sobrevivir en la lista de espera. En este sentido, en Estados Unidos el tiempo medio de permanencia en lista de espera supera los dos años, mientras que en nuestro país se sitúa alre-

TABLA I  
Trasplante pulmonar: contraindicaciones absolutas

Disfunción de otros órganos vitales (riñón, corazón, hígado, sistema nervioso central) Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana Enfermedad maligna activa en los últimos 2-5 años Serología para AgHBs positiva Serología para virus de la hepatitis C positiva con evidencia histológica de enfermedad hepática
---

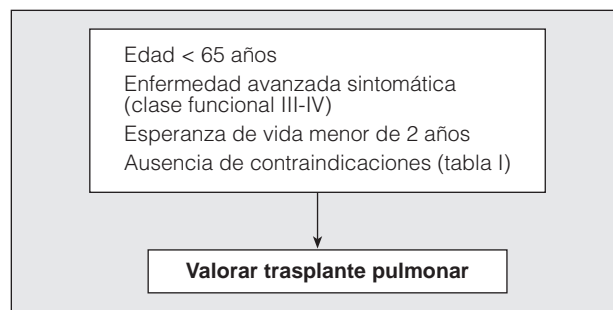


Fig. 1. Indicaciones del trasplante pulmonar.

TABLA II  
Momento de valoración de trasplante pulmonar en la fibrosis quística

FEV <sub>1</sub> posbroncodilatador < 30% y/o deterioro progresivo de la función pulmonar
Hipoxemia y/o hipercapnia
Agudizaciones frecuentes
Desnutrición progresiva
Hemoptisis masiva recurrente

TABLA III  
Momento de valoración del trasplante pulmonar en la fibrosis pulmonar

Enfermedad progresiva sintomática a pesar del tratamiento
Capacidad vital < 60-70%
DLCO < 50-60%

TABLA IV  
Momento de valoración del trasplante pulmonar en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

FEV <sub>1</sub> posbroncodilatador < 20-25%
Hipercapnia (PaCO <sub>2</sub> > 55 mmHg)
Hipertensión pulmonar
Curso de la enfermedad con deterioro progresivo y/o agudizaciones graves

dedor de los 3 a 6 meses. Por ello, las recomendaciones sobre el momento de trasplante en nuestro medio deberán tener en consideración el menor tiempo de espera en nuestro país. En resumen, lo fundamental es enviar al paciente pronto para su valoración por el equipo de trasplante.

Al establecer las indicaciones de trasplante se diferencian cuatro grupos de enfermedades: *a)* enfermedades supurativas; *b)* enfermedades intersticiales; *c)* enfermedades obstructivas, y *d)* enfermedades vasculares.

#### *Enfermedades supurativas como la fibrosis quística (FQ) y las bronquiectasias de otra etiología (tabla II)*

En los pacientes con FQ y cifras de FEV<sub>1</sub> menores del 30%, la mortalidad a los dos años puede alcanzar el 50%<sup>4</sup>. No obstante, dado que esta elevada mortalidad no se confirma en todas las series<sup>5</sup>, es importante considerar además otros factores como el deterioro progresivo de la función pulmonar, la intensidad de la hipoxemia, el desarrollo de hipercapnia, el aumento en el número de agudizaciones, la desnutrición progresiva y el sexo femenino<sup>6,7</sup>. Debe valorarse también el desarrollo de complicaciones que pongan en peligro la vida del paciente, como la hemoptisis masiva recurrente.

Existen pocos datos respecto a la supervivencia de los pacientes con bronquiectasias de otra etiología como las inmunodeficiencias o las discinesias ciliares, por lo que, en general, se siguen las mismas recomendaciones que en los pacientes con FQ.

#### *Enfermedades intersticiales (tabla III)*

La fibrosis pulmonar idiopática constituye la patología intersticial más frecuente. En estos pacientes, la rá-

vida progresión de la enfermedad y la elevada mortalidad en lista de espera aconsejan una valoración temprana por la unidad trasplantadora<sup>8</sup>. No obstante, dado que afecta en general a pacientes de edad avanzada, es frecuente observar comorbilidad significativa, como enfermedad coronaria o cáncer de pulmón, que deberá ser previamente descartada. Se considera adecuado iniciar la valoración de trasplante en los pacientes con enfermedad sintomática progresiva a pesar del tratamiento con corticoides y/o otros inmunosupresores, y cifras de capacidad vital inferiores al 60-70% y/o DLCO menor del 50-60%.

Los pacientes con enfermedad sistémica asociada a esclerodermia, artritis reumatoide y sarcoidosis precisan una valoración individualizada.

#### *Enfermedad pulmonar obstructiva (tabla IV)*

En estos pacientes se cuestiona la ganancia en supervivencia con el trasplante pulmonar<sup>9</sup>. Dado que en estos pacientes el beneficio fundamental del trasplante se obtiene en términos de calidad de vida, sería aconsejable establecer unas recomendaciones generales en las que se incluyera la valoración de alguno de estos parámetros. Actualmente, se consideran candidatos a trasplante los pacientes con las siguientes características: FEV<sub>1</sub> inferior al 20-25% tras broncodilatación, hipercapnia e hipertensión pulmonar. Fundamentalmente deberemos valorar el curso de la enfermedad en un paciente en concreto, teniendo en especial consideración las agudizaciones frecuentes y graves, que puedan comprometer su supervivencia.

En los pacientes con enfisema grave, sin hipercapnia ni hipertensión pulmonar, podría valorarse como alternativa la cirugía de reducción de volumen pulmonar.

#### *Enfermedades vasculares*

El tratamiento vasodilatador está modificando el pronóstico de la hipertensión pulmonar (HTP) primaria, por lo que se considera que estos pacientes deben ser inicialmente valorados por un centro con experiencia en estos casos. Cuando ha fracasado el tratamiento vasodilatador, deberá considerarse el trasplante en los pacientes en clases funcionales III-IV.

Los pacientes con HTP secundaria a enfermedades cardíacas congénitas (síndrome de Eisenmenger) tienen en general un pronóstico mejor que los pacientes con HTP primaria, a pesar de lo cual se recomienda también la valoración de trasplante cuando se encuentran en clases funcionales III-IV.

En los pacientes con HTP secundaria a tromboembolismo crónico, se valorará la posibilidad de tromboendarterectomía.

Aunque el trasplante pulmonar no es un "procedimiento curativo", y sus resultados a medio y largo plazo se ven condicionados por el desarrollo de rechazo crónico, es una opción a considerar en pacientes muy sintomáticos y con enfermedad pulmonar avanzada, en los que puede aumentar la supervivencia y mejorar su calidad de vida. La recomendación de trasplante debe ser

establecida por el médico que atiende al paciente y el “momento” o “ventana” de trasplante será distinto en función de su riesgo de mortalidad y su calidad de vida percibida.

## BIBLIOGRAFÍA

- Hosenpud JD, Benneth LE, Keck BM, Fiol B, Boucek MM, Novick RJ. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Sixteenth Official Report-1999. *J Heart Lung Transplant* 1999; 18: 611-626.
- Pablo A, Morales P, Roman A, Lama R, García-López F, Borro JM et al. EPOC y trasplante pulmonar: resultados en España. *Arch Bronconeumol* 1999; 35: 334-338.
- International Guidelines for the Selection of Lung Transplant Candidates. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 335-339.
- Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GT, Levison H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1992; 326: 1187-1191.
- Doershuk CF, Stern RC. Timing of referral for lung transplantation for cystic fibrosis. Overemphasis on FEV1 may adversely affect overall survival. *Chest* 1999; 115: 782-787.
- Yankaskas JR, Mallory GB, and the Consensus Committee. Lung transplantation in cystic fibrosis. Consensus Conference Statement. *Chest* 1998; 113: 217-226.
- Aurora P, Whitehead B, Wade A, Bowyer J, Whitmore P, Rees PG et al. Lung transplantation and life extension in children with cystic fibrosis. *Lancet* 1999; 354: 1591-1593.
- Meier-Sydow J, Weiss SM, Buhl R, Rust M, Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: current clinical concepts and challenges in management. *Semin Respir Crit Care Med* 1994; 15: 77-96.
- Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Edwards EB, Novick RJ. Effect of diagnosis on survival benefit of lung transplantation for end-stage lung disease. *Lancet* 1998; 351: 24-27.

## Profilaxis antiinfecciosa en el trasplante pulmonar

Las infecciones desempeñan un papel destacado en la morbilidad y mortalidad después de un trasplante pulmonar, y la infección bacteriana es la causa más frecuente de mortalidad prematura<sup>1</sup>. El pulmón trasplantado es la localización más habitual de las infecciones, pero el pulmón nativo también puede ser asiento de infecciones en caso de trasplante unipulmonar. El espectro de microorganismos patógenos incluye bacterias, virus, hongos y protozoos. Las posibles fuentes de infección son diversas: el órgano donante, las vías aéreas superiores, los senos paranasales o el pulmón nativo del receptor, o bien puede tratarse de una infección adquirida *de novo* después del trasplante.

El tratamiento profiláctico constituye un gran avance en el abordaje de los pacientes inmunodeprimidos; por tanto, también en el trasplante pulmonar van a precisar diversas estrategias profilácticas. Las pautas de esta Normativa son orientativas, dado que no existen evidencias científicas suficientes para adoptar una pauta universal.

### Bacterias

La neumonía bacteriana es la infección más frecuente en el período inmediato postrasplante<sup>2</sup>. Los microorganismos más prevalentes son los gramnegativos, entre los que predomina *Pseudomonas aeruginosa*. También es común *Staphylococcus aureus*.

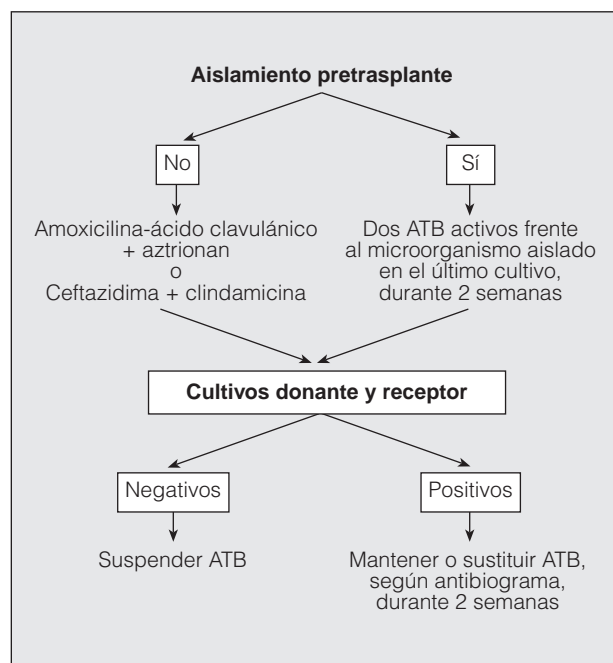


Fig. 2. Ejemplo de pauta general de profilaxis antibacteriana en pacientes trasplantados. ATB: antibióticos.

La elevada incidencia de infecciones bacterianas en pacientes trasplantados obliga a establecer pautas de actuación para prevenirlas y controlarlas. Los pilares sobre los que se fundamenta la profilaxis antimicrobiana tras el trasplante pulmonar son: a) empleo de fármacos antimicrobianos, que se seleccionarán de forma empírica según los microorganismos aislados en el donante y el receptor en el período pretrasplante; y b) considerar y tratar como patógeno a todo microorganismo aislado en los primeros días del período postrasplante. Con esta política se ha conseguido reducir de forma significativa la prevalencia de la neumonía bacteriana en los pacientes trasplantados de pulmón.

Las pautas de profilaxis pueden variar entre los distintos grupos de trasplante, en función de la flora prevalente en cada centro. En general, la profilaxis antimicrobiana empírica inicial debe abarcar un espectro amplio y cubrir a microorganismos gramnegativos, grampositivos y anaerobios. Una pauta de profilaxis antibiótica válida sería la siguiente:

1. *Profilaxis en el donante*: ceftazidima asociada a clindamicina, o bien amoxicilina-ácido clavulánico asociado a aztrionan.

2. *Profilaxis en el receptor*: viene determinada por la existencia o no de aislamientos pretrasplante en el receptor (fig. 2).

El aislamiento de bacterias en muestras respiratorias de pacientes con trasplante de pulmón es habitual no sólo en pacientes con patología séptica (fibrosis quística o bronquiectasias), sino en pacientes en los que no se habían obtenido aislamientos bacterianos en el período pretrasplante. En estos pacientes, el estado de inmunosupresión obliga a una política antibacteriana agresiva frente a estos microorganismos (fig. 3).

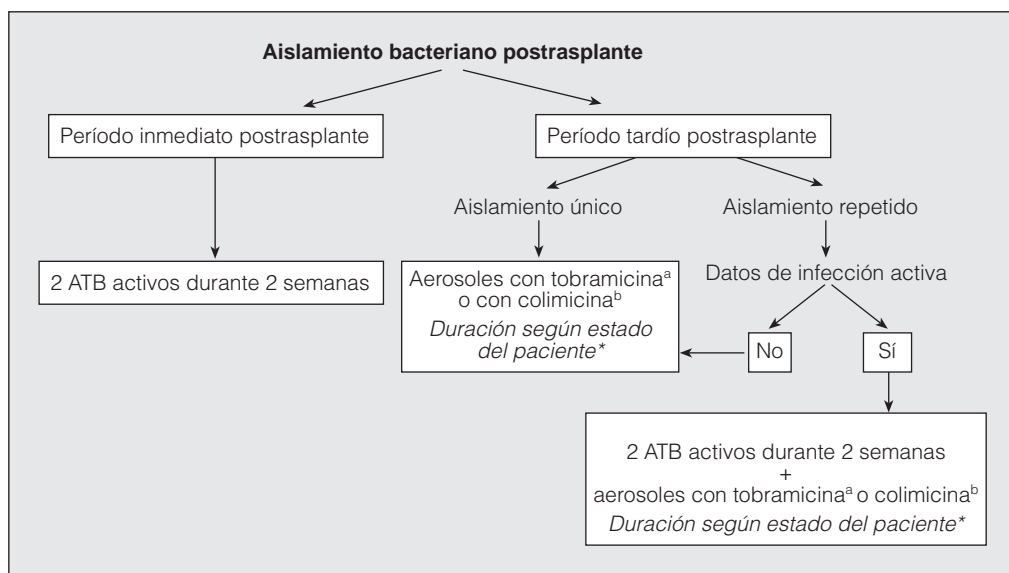


Fig. 3. Ejemplo de pauta de actuación ante aislamientos bacterianos postrasplante. <sup>a</sup>Sensibles a tobramicina; <sup>b</sup>multirresistentes (en general, sensibles a colimicina). \*Hasta constatar la negatividad de los cultivos sucesivos. Tiempo mínimo, 1 mes. Se prolonga hasta el final del tercer mes si el aislamiento tiene lugar en el primer trimestre postrasplante. La antibioterapia en aerosol se mantendrá de forma prolongada si no se logra eliminar el microorganismo o si se aísla de nuevo en poco tiempo después de suspenderla. Atención especial a pacientes con bronquiolitis obliterante, la cual suele acompañarse de colonización bacteriana, quienes requieren antibioterapia en aerosol de forma prolongada.

**Virus**

Después de la infección bacteriana, el citomegalovirus (CMV) es la segunda causa más frecuente de infección en pacientes con trasplante pulmonar<sup>3</sup>, variable en los distintos países, y puede ser adquirida por transmisión de un donante CMV seropositivo, por transfusión sanguínea CMV seropositiva y/o por reactivación de una infección latente en el receptor. Parece obligatorio para los grupos de trasplante pulmonar considerar la importancia de este problema. Sin embargo, no existen evidencias científicas suficientes para apoyar una única estrategia de prevención de la enfermedad citomegálica.

La infección por CMV puede dar lugar a una gran diversidad de síndromes clínicos: síndrome pseudogripal, neumonía, cuadro hematológico inespecífico (leucopenia o trombopenia), síndromes digestivos y hepatitis. A partir de los 6 meses postrasplante, la infección por CMV puede producir coriorretinitis o hepatopatía crónica<sup>4</sup>.

La infección por CMV induce un estado de inmunodepresión frente a microorganismos, de manera que los pacientes son más proclives a padecer infecciones graves por microorganismos oportunistas. La infección por CMV se ha relacionado también con el desarrollo de síndrome de bronquiolitis obliterante<sup>5</sup>.

La prevalencia de la infección por CMV (asintomática o enfermedad) se sitúa en torno al 50% en pacientes trasplantados de pulmón<sup>4</sup>. En nuestro medio, este porcentaje es claramente superior.

Los pilares sobre los que se fundamenta la prevención de la infección por CMV son:

1. *Seguimiento* con técnicas inmunológicas (PCR cualitativa) y técnicas virológicas (antigenemia PP65 cuantitativa y cultivo rápido *shell-vial*) en sangre periférica y en muestras de BAL, siempre que se realice broncoscopia. El fundamento teórico para el seguimiento del CMV se basa en que la conversión a positiva de la PCR, antigenemia o *shell-vial* anticipan un estado de replicación viral activa cuando el paciente permanece aún asintomático. El tratamiento antiviral en esta situación

puede limitar la carga viral de tal modo que la enfermedad no llegue a manifestarse (terapia anticipada).

2. *Profilaxis*: la pauta de profilaxis CMV dependerá fundamentalmente de la serología del CMV del donante y del receptor (fig. 4). Otras medidas preventivas incluyen el empleo de filtro de leucocitos en transfusiones de sangre o de hemoderivados y la asociación de ganciclovir cuando se usen agentes citolíticos (OKT3, ATG). En nuestro medio, el ganciclovir intravenoso se utiliza en el postoperatorio inmediato, a excepción del receptor negativo y donante negativo. La estrategia posterior puede variar en cada centro (fig. 4).

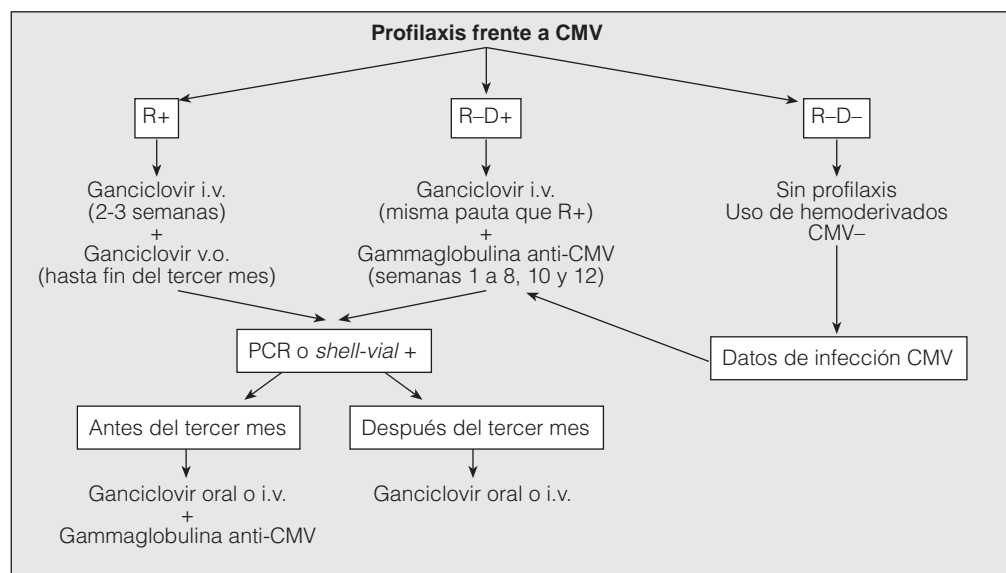
3. *Terapia anticipada de la infección por CMV*. Si en el seguimiento mediante PCR y virología se detecta viraje a positivo, se realizará terapia anticipada frente a CMV con ganciclovir oral durante 4 semanas. Si no se negativiza la PCR o *shell-vial* tras este tiempo, se sustituye por ganciclovir i.v. durante 3 semanas más. Tras este tiempo se continúa con ganciclovir oral, durante uno a 3 meses más, o hasta que los cultivos sean negativos.

En casos de fracaso terapéutico o de frecuentes recaídas tras tratamiento con ganciclovir, el antiviral de segunda elección es foscarnet, tras haber comprobado la resistencia del virus a ganciclovir.

Otros virus pueden ocasionar infección en el paciente trasplantado: herpes simple, adenovirus, influenza, virus respiratorio sincitial, etc. De todos ellos, el más prevalente es virus del herpes simple, para el que se instaura profilaxis con aciclovir, que se iniciará a las dos semanas del trasplante y se mantiene durante toda la vida.

**Hongos**

El aislamiento de especies de *Candida* y *Aspergillus* es frecuente en pacientes trasplantados<sup>3,4</sup>. Los hongos del género *Candida* son los más frecuentemente aislados, pero la neumonía es rara. Los hongos del género



**Fig. 4:** Ejemplo de pauta de profilaxis del citomegalovirus (CMV) según el estado serológico del donante (D) y del receptor (R).

*Aspergillus*, en particular *A. fumigatus*, son ubicuos, se adquieren por inhalación de esporas y son responsables de infecciones con alta mortalidad.

Los protocolos de trasplante de diversos centros contemplan bien una profilaxis, bien un tratamiento una vez que se aíslan hongos, incluso sin que hayan dado lugar a la aparición de datos clínicos. La profilaxis en la infección fúngica en el trasplantado pulmonar, en nuestro medio, se realiza de forma universal con anfotericina nebulizada. Existen otras posibilidades como el itraconazol oral, o alguna forma de anfotericina B parenteral.

La infección por *Pneumocystis carinii* ha sido virtualmente eliminada mediante profilaxis sistemática<sup>4</sup>. Esta profilaxis puede instaurarse desde el día 15 postrasplante con trimetoprim-sulfametoxazol tres días a la semana de por vida. Este tratamiento tiene además efecto preventivo frente a algunos microorganismos como *Nocardia*. En pacientes alérgicos a sulfamidas puede utilizarse pentamidina inhalada.

#### Prevención de la tuberculosis

En la valoración pretrasplante se realiza intradermoreacción de Mantoux con PPD RT23 y Multitest simultáneo en el antebrazo contrario. A los pacientes con Mantoux positivo y alérgicos se les interroga acerca de si han realizado quimioterapia o quimioprofilaxis anti-tuberculosa previamente. En caso negativo, se instaura quimioterapia con isoniácida durante 9 a 12 meses, que se puede iniciar al entrar en lista de espera o en el momento del trasplante. Tras el trasplante, se llevarán a cabo baciloscopias y cultivos de muestras respiratorias al menos mensualmente durante el primer año.

#### Vacunaciones

La vacuna antigripal anual parece conveniente después del trasplante pulmonar, tanto para el paciente

como para la familia, aunque su efecto protector no está demostrado. También es recomendable la vacuna anti-neumocócica antes o después del trasplante, una vez que pasa el primer año. Los niños sometidos a trasplante pulmonar deben cumplir el calendario vacunal, salvo aquellos con virus vivos atenuados.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Fiorello B, Boucek MM, Novick RJ. The registry of the international society for heart and lung transplantation: sixteenth official report-1999. *J Heart Lung Transplant* 1999; 18: 611-626.
- Maurer JR, Tullis E, Grossman RF, Vellend H, Winton TL, Patterson GA. Infectious complications following isolated lung transplantation. *Chest* 1992; 101: 1056-1059.
- Paradis IL, Williams P. Infection after lung transplantation. *Semin Respir Infect* 1993; 8: 207-215.
- Trulock EP. Lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 789-818.
- Bando K, Paradis IL, Komatsu K, Konishi H, Matsushima M, Keenan RJ et al. Analysis of time-dependent risks for infection, rejection and death after pulmonary transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109: 49-59.

#### Inmunodepresión inicial o de inducción

Como en cualquier otro órgano sólido, el tratamiento inmunodepresor en el trasplante pulmonar debe cumplir el objetivo de evitar la reacción de rechazo tanto agudo como crónico. Se han definido dos períodos consecutivos en el tratamiento inmunodepresor tras un trasplante de órgano sólido. El primero, o de inducción, se sitúa en el postoperatorio inmediato y se considera de máximo riesgo de rechazo agudo. El segundo período, o de mantenimiento, sigue al anterior, y en él el riesgo de rechazo agudo es menor<sup>1</sup>.

#### Tratamiento inmunodepresor en el trasplante pulmonar

Esta fase se inicia en el inmediato postoperatorio mediante una combinación de varios fármacos, entre

TABLA V  
**Inmunodepresores: mecanismo de acción, valores en sangre, interacciones y efectos secundarios de los inmunosupresores disponibles en clínica**

Fármaco	Mecanismo de acción	Valores en sangre	Interacciones y biodisponibilidad oral	Efectos secundarios más frecuentes
Ciclosporina A (Sandimmun Neoral®)	Inhibidor de calcineurina	Disponible y útiles en clínica. Intervalo: 100-400 ng/ml (RIA)	Aumentan concentraciones de CyA: Macrólidos, azoles, diltiazem y todos los inhibidores del citocromo P-450 Disminuyen valores de CyA: Barbitúricos, rifampicina, etc.	Nefrotoxicidad Hipertensión arterial Dislipemia Hiperglucemia Hiperplasia gingival Hirsutismo Neurológicos
Tacrolimus o FK 506 (Prograf®)	Inhibidor de calcineurina	Disponible y útil en clínica Intervalo: 5-20 ng/ml (RIA)	Interacciones muy similares a la ciclosporina Mayor biodisponibilidad oral que la ciclosporina	Igual a ciclosporina Menos: hirsutismo, hiperplasia gingival Más: diabetes
Azatioprina (Imurel®)	Inhibición síntesis purinas	No disponible	Alopurinol inhibe el metabolismo de azatioprina	Leucopenia, anemia, trombopenia
Micofenolato-Mofetil (Cellcept®)	Inhibe IMPD (síntesis de purinas)	Disponible	Aumenta valores de aciclovir Menor absorción de cellcept con antiácidos	Gastrointestinales: diarrea, náuseas
ATG/ALG (anticuerpos policlonales)	Lisis linfocitaria	–	–	Enfermedad del suero Trocitopenia, granulopenia
OKT3 (anticuerpos monoclonales)	Lisis linfocitaria	Anticuerpos anti-OKT3 tras tratamiento	–	Síndrome por liberación de citocinas (edema pulmonar)
Daclizumab (Zenapax®)	Bloqueo receptores IL2	–	Anticuerpo humanizado de vida media larga (20 días) Recomendadas 5 dosis en el postoperatorio	Sin efectos secundarios graves
Basiliximab (Simulex®)	Bloqueo receptores IL2	–	Anticuerpo quimérico de vida media larga (10-14 días) Recomendadas dos dosis en el postoperatorio	Sin efectos secundarios graves

los que se incluyen corticoides, ciclosporina A, tacrolimus, azatioprina, micofenolato mofetil y anticuerpos antilinfocitarios. Conceptualmente éste es el momento en el que se ha de alcanzar una mayor inmunosupresión<sup>1</sup>, aunque en el pulmón ésta es también la época de mayor riesgo de infecciones, por lo que la excesiva inmunosupresión es más peligrosa que en otros órganos. La pauta sobre la que existe la mayor experiencia es la combinación de corticoides, ciclosporina A y azatioprina. Ésta es la pauta fundamental sobre la que se han realizado la mayor parte de los trasplantes pulmonares en los últimos 20 años en todo el mundo. Algunos grupos han sustituido en algunas indicaciones la ciclosporina A por tacrolimus en la fase de inducción<sup>2,3</sup> y, en menos ocasiones, la azatioprina por micofenolato<sup>4</sup>. Sin embargo, hasta que los resultados de los ensayos clínicos actualmente en curso estén disponibles, los estudios finalizados son insuficientes para demostrar claramente la superioridad de una u otra pauta respecto a la supervivencia o la prevención del rechazo en el pulmón. Los preparados de anticuerpos antilinfocitarios (antitumocito globulinas [ATG] y antilinfocito globulinas [ALG]) se han añadido en esta fase a la pauta anteriormente descrita con la esperanza de reducir la incidencia de rechazo agudo temprano. Esta premisa parece cumplirse en otro tipo de trasplantes como el renal; sin embargo, no ha conseguido ser demostrada claramente en el tras-

plante pulmonar. Por otra parte, la adición de anticuerpos antilinfocitarios a las pautas de inmunosupresión se ha relacionado con un incremento de los episodios de infección y de la incidencia de neoplasias en el postoperatorio<sup>5</sup>, aunque otros trabajos van en contra de esta hipótesis<sup>6</sup>. Todo ello ha hecho que no se haya generalizado su uso en el trasplante pulmonar. Sin embargo, se acepta que los anticuerpos antilinfocitarios pueden tener un papel en los pacientes en quienes se presupone un riesgo añadido de rechazo agudo, como es el caso de pacientes politransfundidos o múltiparas, y también en los pacientes que en el postoperatorio presentan necrosis tubular aguda, en quienes estos preparados podrían sustituir temporalmente la acción de los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina o tacrolimus)<sup>1</sup>. Recientemente han aparecido en el mercado los anticuerpos monoclonales contra los receptores de interleucina 2. De éstos, dos han completado su fase III con éxito, el daclizumab y el basiliximab. Estos anticuerpos han demostrado tener buena tolerancia, sin incrementar los episodios de infección ni las neoplasias, y han conseguido reducir la incidencia de rechazo agudo temprano en un 35% en pacientes sometidos a trasplante renal<sup>7,8</sup>. Serán necesarios, sin embargo, resultados en estudios realizados en órganos no renales incluyendo el pulmón para poder llegar a conclusiones definitivas (tabla V).

*Inmunodepresión de mantenimiento*

La inmunodepresión de mantenimiento en el trasplante pulmonar, como en otros órganos, se basa en combinaciones de dos o más fármacos que permiten minimizar algunos efectos secundarios y conseguir el estado inmunosupresor ideal actuando a distintos niveles de la activación de los linfocitos T. Generalmente se intenta conseguir esto con una combinación triple formada por un inhibidor de la calcineurina (ciclosporina o tacrolimus), un fármaco antimetabolito (azatioprina o micofenolato) y corticoides. En algunas ocasiones se puede suprimir alguno de los fármacos, especialmente los antimetabolitos y los corticoides<sup>9</sup>. Esta decisión es siempre mucho más arriesgada en el caso de suprimir el inhibidor de la calcineurina. Hemos de tener en cuenta que la disponibilidad de varios fármacos y sus variaciones en dosis nos van a permitir "individualizar" el tratamiento inmunosupresor de cada paciente para que tenga la máxima eficacia con los mínimos efectos secundarios posibles. En el TXP la inmunodepresión de mantenimiento suele ser igual a la de inducción con pequeñas variaciones de las dosis de los diferentes fármacos.

*Modificación de la inmunodepresión en situaciones especiales*

**Rechazo agudo.** En el paciente que es diagnosticado de rechazo agudo pulmonar se recomienda el siguiente tratamiento:

– *Primeras 6 semanas del postoperatorio.* Seis-metil prednisolona 10-15 mg/kg/día durante 3 días, seguidos de 1 mg/kg/día durante una semana y posteriormente descenso lento a la dosis previa al episodio.

– *Rechazo agudo asintomático.* Se puede utilizar la misma pauta anterior pero suprimiendo las dosis altas de los tres primeros días.

– *Rechazo agudo tardío.* Si el paciente está oligosintomático, se puede utilizar la pauta del rechazo agudo asintomático.

– *Rechazo agudo corticorresistente.* Se refiere a la situación del paciente que no revierte su clínica y lesiones de rechazo con corticoides. En ese caso se ha de plantear el tratamiento con anticuerpos antilinfocitarios y optimar la inmunodepresión basal.

– *Rechazo agudo recurrente o persistente.* Al paciente a quien se diagnostica más de una crisis de rechazo agudo debe intentársele optimar el tratamiento inmunosupresor, bien modificando al alza las dosis de los fármacos en uso o bien utilizando una pauta alternativa. En la actualidad es de uso común en esta situación la sustitución de la ciclosporina por tacrolimus, basándose, fundamentalmente, en opiniones de expertos<sup>10</sup>.

– *Rechazo crónico.* De las múltiples modas de tratamiento que han ido pasando a lo largo de los últimos 20 años, ninguna ha llegado a demostrar una mínima eficacia. Es la prevención del rechazo crónico el reto para los próximos años, ya que, una vez instaurado, su evolución no parece beneficiarse de los tratamientos actualmente disponibles. Por ello, antes de tomar una decisión

en el sentido de modificar la inmunodepresión, se ha de considerar los posibles efectos secundarios que pueden agravar la situación del paciente.

**Fibrosis quística.** Los pacientes con FQ son jóvenes, y su enfermedad comporta alteraciones digestivas que van a dificultar la biodisponibilidad de los inmunosupresores. Por este motivo el tacrolimus puede representar una mejor alternativa que la ciclosporina, tanto por su absorción más estable como por la menor incidencia de hirsutismo e hiperplasia gingival. Estos últimos detalles no son irrelevantes en mujeres jóvenes.

**Enfermedad infecciosa grave.** En los casos de infección bacteriana grave (p. ej., neumonía) se ha de retirar el antimetabolito (azatioprina o micofenolato) y reducir las dosis de los otros inmunosupresores, especialmente los corticoides. En los pacientes con infección por CMV se han de reducir todos los inmunosupresores, prestando especial atención a la leucopenia producida por el CMV, que puede obligar a retirar los antimetabolitos.

*Cómo modificar la inmunodepresión fuera del centro trasplantador*

El trasplante pulmonar ha ido creciendo rápidamente en los últimos años y es mucho más probable que un neumólogo –independientemente de dónde lleve a cabo su labor clínica– tenga que atender la consulta de un paciente con trasplante pulmonar que diagnosticar una alveolitis alérgica o una linfangioleiomiomatosis o una HTP primaria. Por ello, también esta normativa ha evolucionado para proporcionar algunas líneas que hagan inteligibles algunos aspectos del trasplante, entre ellos el tratamiento inmunosupresor. Aunque todos los programas de nuestro país instruyen a sus pacientes para que consulten con el centro trasplantador cuando presenten síntomas, dado el número creciente de pacientes trasplantados, cada vez va a ser más frecuente la toma de decisiones en el lugar de residencia del paciente. Sin embargo, sobrepasa a la pretensión de una normativa poder detallar decisiones frecuentemente complejas. Por ello, siempre será más fácil para cualquier neumólogo o cirujano torácico el contacto estrecho con el centro trasplantador a la hora de ofrecer al paciente las mejores opciones.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Denton MD, Magee CC, Syegh MH. Immunosuppressive strategies in transplantation. *Lancet* 1999; 353: 1083-1091.
2. Kur F, Reichenspurner H, Meiser BM, Welz A, Furst H, Muller C et al. Tacrolimus (FK506) as primary immunosuppressant after lung transplantation. *Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 47(3): 174-178.
3. Reichenspurner H, Kur F, Treede H, Meiser BM, Welz A, Vogelmeier C et al. Tacrolimus-based immunosuppressive protocols in lung transplantation. *Transplant Proc* 1999; 31(1-2): 171-172.
4. Meiser BM, Pfeiffer M, Schmidt D, Reichenspurner H, Ueberfuhr P, Paulus D et al. Combination therapy with tacrolimus and mycophenolate mofetil following cardiac transplantation: importance of mycophenolic acid therapeutic drug monitoring. *J Heart Lung Transplant* 1999; 18(2): 143-149.

5. Swinnen L, Costanzo-Nordin M, Fisher S. Increased incidence of lymphoproliferative disorder after immunosuppression with the monoclonal antibody OKT3 in cardiac-transplant patients. *N Engl J Med* 1999; 323: 1723-1728.
6. Levine SM, Angel L, Anzueto A, Susanto I, Peters JI, Sako EY et al. A low incidence of posttransplant lymphoproliferative disorder in 109 lung transplant recipients. *Chest* 1999; 116(5): 1273-1277.
7. Vincenti F, Kirkman R, Light S. Interleukin-2-receptor blockade with daclizumab to prevent acute rejection in renal transplantation. *N Engl J Med* 1998; 338: 161-165.
8. Nashan B, Moore R, Amlot P, Schmidt AG, Abeywickrama K, Soullillou J. Randomized trial of basiliximab versus placebo for control of acute cellular rejection in renal allograft recipients. *Lancet* 1997; 350: 1193-1198.
9. Hoffmeyer F, Hoepfer MM, Spiekertkotter E, Harringer W, Have-rich A, Fabel H et al. Azathioprine withdrawal in stable lung and heart/lung recipients receiving cyclosporine-based immunosuppression. *Transplantation* 2000; 70(3): 522-525.
10. Garrity ER Jr, Hertz MI, Trulock EP, Keenan R, Love R. Suggested guidelines for the use of tacrolimus in lung-transplant recipients [editorial]. *J Heart Lung Transplant* 1999; 18(3): 175-176.

### Complicaciones y seguimiento postrasplante

Conseguido el objetivo del trasplante, el paciente deberá afrontar los riesgos derivados del tratamiento inmunosupresor y del desarrollo de rechazo agudo y crónico del injerto. Si tenemos en cuenta que todo el proceso de trasplante suele realizarse, en general, lejos de su domicilio habitual, es lógico abordar el control de estos pacientes en colaboración con el centro remitir, que lo conocía previamente, con objeto de facilitar su seguimiento y garantizar el funcionamiento del injerto a largo plazo.

Los objetivos del seguimiento clínico postrasplante son:

1. Mantener el nivel de inmunosupresión óptimo en cada paciente en concreto.
2. Diagnosticar y tratar de forma temprana los episodios de rechazo.

TABLA VI  
Complicaciones del tratamiento inmunosupresor

Infecciones
Hipertensión
Nefrotoxicidad y neurotoxicidad
Anemia, leucopenia, hipercolesterolemia
Alteraciones gastrointestinales
Diabetes
Miopatía, osteoporosis, cataratas
Desarrollo de procesos malignos

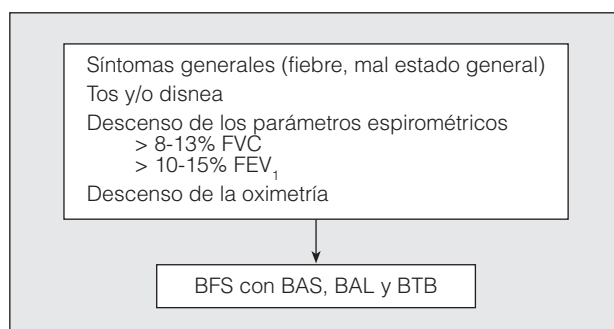


Fig. 5. Indicaciones de BFS en el seguimiento del trasplante pulmonar. BFS: broncofibroscopia; BTB: biopsia transbronquial.

3. Identificar y controlar los múltiples efectos adversos de los fármacos inmunosupresores (tabla VI).

4. Prevenir y tratar las complicaciones postrasplante, y especialmente, por su frecuencia, las de tipo infeccioso.

La estricta monitorización del paciente nos permitirá sospechar y diagnosticar las complicaciones previsibles, en una fase temprana fácilmente reversible, y antes de que sus manifestaciones sean floridas y parcialmente irreversibles. El protocolo de seguimiento debe adaptarse a cada paciente individualmente y a cada momento en concreto en función del tiempo postrasplante y su evolución.

Durante el seguimiento se pueden diferenciar tres grupos de exploraciones encaminadas a tres objetivos distintos: a) identificar tempranamente la toxicidad medicamentosa; b) monitorizar el estado del injerto; y c) diagnosticar las complicaciones específicas del injerto (rechazo y/o infección). Estas exploraciones deberían realizarse en coordinación entre el centro trasplantador y el centro remitir, que se encuentra en general más próximo al domicilio habitual del paciente.

#### 1. Monitorización de la toxicidad medicamentosa

– Control clínico que incluya toma sistemática de la presión arterial.

– Pruebas de laboratorio con valores hemáticos de los fármacos inmunosupresores, hemograma con recuento, función renal, hepática y perfil lipídico.

– Parámetros de osteoporosis.

Si estas determinaciones se realizan en el centro remitir, permiten ajustes en la medicación que minimizan los efectos adversos, sin necesidad de excesivos desplazamientos del paciente.

#### 2. Monitorización del estado del injerto

– Radiografía de tórax, especialmente útil en la fase temprana.

– Espirometría portátil o convencional: el descenso sostenido durante más de 48 h de la FVC (> 8-10%) o del FEV<sub>1</sub> (> 10-12%) es indicativo de disfunción del injerto.

– Oximetría: frecuente en fase temprana (2-3 semanas) y más esporádica en fase tardía.

Estas exploraciones nos permiten sospechar el desarrollo de complicaciones en el injerto, y se pueden realizar tanto en el centro remitir como en el centro trasplantador.

#### 3. Diagnóstico específico de las complicaciones del injerto (rechazo y/o infección)

Este tipo de exploraciones, que deben ser realizadas en el centro trasplantador, permiten diagnosticar y tratar de forma temprana los episodios de rechazo, así como identificar ciertas infecciones o colonizaciones tributarias de tratamiento temprano o anticipado. Esta valoración se basa en la broncofibroscopia (BFS), la bacteriología seriada de esputo y los estudios virológicos en



sangre (cultivo de virus, *shell-vial*, antigenemia pp65). La BFS nos permite realizar estudios histológicos (biopsia transbronquial [BTB]) y bacteriológicos (cultivos de BAS y BAL) para controlar el estado del injerto. La BFS puede realizarse por indicación clínica tras el desarrollo de síntomas (tos, disnea, fiebre) con o sin descenso de los parámetros espirométricos (fig. 5) o por control habitual del injerto. En ausencia de síntomas, el control sistemático del injerto mediante BFS protocolizadas se encuentra actualmente en discusión, ya que, aunque permite diagnosticar episodios de rechazo asintomáticos, no modifica la supervivencia de los pacientes. La BFS realizada por indicación clínica presenta una gran rentabilidad diagnóstica, del 75 al 95% para rechazo agudo, nula mortalidad y escasa morbilidad,

siempre que se realice en ausencia de contraindicaciones absolutas.

El éxito del trasplante pulmonar depende de una monitorización cuidadosa del paciente y de su injerto encaminada a identificar los problemas en una fase temprana en la que el tratamiento pueda influir en la evolución, y esto es especialmente importante en lo que se refiere a la bronquiolitis obliterante, que es el principal condicionante de los resultados del trasplante pulmonar a medio y largo plazo. Los métodos actuales de seguimiento como la espirometría y la BFS con BTB son bastante específicos pero poco sensibles, por lo que es de esperar el desarrollo futuro de nuevas herramientas de seguimiento que resulten más sensibles, más específicas y no invasivas.