

REFERENCIAS CLAVE EN TRASPLANTE PULMONAR

A. Álvarez Kindelán

Servicio de Cirugía Torácica. Unidad de Trasplante Pulmonar. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

REFERENCIAS HISTÓRICAS

1. *The Toronto Lung Transplant Group. Unilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis. N Engl J Med 1986; 314: 1140-5.*

Descripción de los dos primeros trasplantes unipulmonares en pacientes con fibrosis pulmonar realizados por el grupo de la Universidad de Toronto en 1983 y 1984, con buenos resultados funcionales y supervivencia de 26 y 14 meses respectivamente hasta la fecha de publicación. Describen la técnica actual de trasplante pulmonar aislado, sin implante cardiaco, permitiendo el empleo del corazón donante para otro receptor.

2. *Trulock EP, Cooper JD, Kaiser L, Pasque MK, Ettinger NA, Dresler CM. The Washington University – Barnes Hospital experience with lung transplantation. JAMA 1991; 266: 1943-6.*

Descripción de la primera serie importante de pacientes sometidos a trasplante pulmonar por el grupo del Barnes Hospital de la Universidad de Washington en St. Louis, que se ha constituido como el grupo que lidera a nivel mundial el trasplante pulmonar clínico, no solo por volumen de pacientes trasplantados sino por los resultados obtenidos.

En este trabajo, publican una serie de 69 pacientes sometidos a trasplante pulmonar unilateral, bilateral y cardiopulmonar, describiendo la actual técnica de trasplante bilateral secuencial a través de toracoesternotomía transversa bilateral. Presentan una supervivencia global del 79% al primer año, que llega al 82% para el trasplante bipulmonar y el 90% para el unipulmonar.

3. *Sundaresan S, Trachiotis GD, Aoe M, Patterson GA, Cooper JD. Donor lung procurement: assessment and operative technique. Ann Thorac Surg 1993; 56: 1409-13.*

Trabajo que se ha convertido en un clásico. El grupo de St. Louis describe con precisión la técnica de extracción cardiaca y pulmonar independiente, tal y como se realiza en la actualidad. Es un trabajo ampliamente citado en la literatura y prácticamente todos los grupos de trasplante del mundo realizan la extracción cardiopulmonar siguiendo la técnica descrita por Sundaresan y cols. en este artículo.

4. *Trulock EP. Lung transplantation. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155: 789-818.*

Revisión de todos los aspectos del trasplante pulmonar. Se describen las indicaciones y selección de receptores, el momento y elección del procedimiento quirúrgico según patologías, el análisis de todos los aspectos relacionados con el donante y la preservación pulmonar, el manejo postoperatorio, los resultados y las complicacio-

nes, con énfasis en la profilaxis y tratamiento de las infecciones y del rechazo agudo y crónico.

Aunque es una revisión de hace ya 8 años, es un trabajo fundamental y de referencia para los profesionales interesados en el trasplante y aquellos que tratan pacientes potencialmente subsidiarios de un trasplante pulmonar.

DONANTES Y PRESERVACIÓN PULMONAR

5. *Meyer DM, Bennett LE, Novick RJ, Hosenpud JD. Effect of donor age and ischemic time on intermediate survival and morbidity after lung transplantation. Chest 2000; 118: 1255-62.*

La escasez de donantes pulmonares válidos para trasplante es un problema generalizado y ha llevado a la mayoría de los centros de trasplante a considerar órganos “subóptimos” para determinado grupo de receptores. Esta publicación evalúa el impacto del empleo de donantes mayores de 50 años y con tiempo de isquemia de más de 7 horas sobre la supervivencia a medio plazo. Para ello emplean datos del Registro Internacional (UNOS/ISHLT) sobre 1450 pacientes trasplantados. Del riguroso análisis estadístico se refleja que, aunque ni la edad mayor de 50 años ni la isquemia que se prolonga más de 7 horas influyen independientemente sobre la supervivencia, cuando se asocian ambos factores dicha supervivencia es significativamente menor a los 2 años del trasplante, hecho que debe tenerse en cuenta a la hora de determinar la idoneidad de estos donantes para determinados receptores.

6. *Orens JB, Boehler A, de Perrot M, Estenne M, Glanville AR, Keshavjee S, Kotloff R, Morton J, Studer SM, Van Raemdonck D, Waddel T, Snell GI. A review of lung transplant donor acceptability criteria. J Heart Lung Transplant 2003; 22: 1183-200.*

Se trata de un documento de consenso del Pulmonary Council de la Sociedad Internacional de Trasplante Cardiaco y Pulmonar (ISHLT) de gran interés. El objetivo del documento es identificar la evidencia que apoya las recomendaciones actuales para la aceptación de pulmones donantes. Los puntos más importantes a destacar son:

- Efecto negativo de la edad avanzada y tiempos de isquemia prolongados.
- Mantenimiento de un índice de oxigenación (PaO₂/FiO₂) de al menos 300 para la validez pulmonar.
- Falta de evidencia que permita el uso de donantes con anomalías en la Rx de tórax.

- Utilidad de la broncoscopia en la evaluación del donante: la presencia de secreciones purulentas es de importancia "probable" pero "no probada".
- Utilidad de la reducción de volumen de pulmones donantes cuando existe discrepancia con el tamaño del receptor.
- El empleo de donantes fumadores de más de 20 paquetes-año no ha demostrado, hasta ahora, efectos adversos a corto ni largo plazo.
- La posibilidad de transmisión de cáncer del donante al receptor radica en la histología, estadio del tumor e intervalo libre de enfermedad. Se mantiene la viabilidad de pulmones donantes con antecedente de tumores del SNC no metastatizantes.
- La duración de la ventilación mecánica, el sexo y la causa de muerte del donante no han demostrado evidencia de influir negativamente en los resultados del trasplante.

7. De Perrot M, Weder W, Patterson GA, Keshavjee S. *Strategies to increase limited donor resources. Eur Respir J* 2004; 23: 477-82.

Importante revisión actual que afronta el problema de la escasez de donantes y que analiza los recursos disponibles para incrementar el número de órganos válidos para trasplante. En la primera parte desarrolla los aspectos básicos del mantenimiento del donante pulmonar desde el punto de vista hemodinámico, endocrino, ventilatorio y de manejo hidroelectrolítico. Continúa con un análisis de los métodos de preservación pulmonar y de los criterios actuales de selección de donantes, y finaliza con comentarios sobre técnicas novedosas para incrementar el número de trasplantes, tales como el empleo de donantes en asistolia, el trasplante lobar de donante vivo y las técnicas de partición pulmonar.

8. Álvarez Kindelán A, Algar Algar FJ, Lama Martínez R, Santos Luna F, Cerezo Madueño F, Baamonde Laborda C, Salvatierra Velázquez A. *Actividad de donación y trasplante pulmonar en Andalucía 1993-2001. Neumosur* 2003; 15: 249-255.

Se trata de una revisión de los pacientes ofertados, evaluados y empleados para trasplante pulmonar en Andalucía desde 1993 hasta 2001, realizando un análisis comparativo con donantes de fuera de nuestra Comunidad.

Analizan 280 donantes, casi la mitad de Andalucía, y recogen las causas de invalidez en 3 fases de la evaluación pulmonar, fase I (análisis radiológico, gasométrico y broncoscópico), fase II (inspección y palpación pulmonar en quirófano) y fase III (viabilidad del injerto una vez extraído). La tasa global de validez pulmonar fue del 54,7% (menor en Andalucía, 49%, que en el resto de España, 60%). Estas diferencias se acentuaron en la fase I de la evaluación (64% vs. 85%). Concluyen que los cuidados del potencial donante pulmonar en Andalucía pueden ser mejorables, ya que la tasa de validez pulmonar es inferior a la del resto de España. En la Discusión

se apuntan algunas de las intervenciones para minimizar el deterioro pulmonar del donante.

9. De Perrot M, Liu M, Waddell TK, Keshavjee S. *Ischemia-reperfusion-induced lung injury. Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 490-511.

Estado del Arte que aborda uno de los principales problemas que presenta el trasplante pulmonar, la lesión de isquemia-reperusión, caracterizada por una lesión alveolar inespecífica, edema pulmonar e hipoxemia, que aparece en las primeras 72 horas del trasplante y puede llevar a fallo primario del injerto con impacto significativo en la morbilidad posttrasplante.

El artículo analiza la influencia de la isquemia fría sobre el estrés oxidativo y los mecanismos de lesión celular, y desarrolla los mecanismos de la lesión de isquemia-reperusión y sus consecuencias sobre la activación de moléculas de membrana celular y liberación de mediadores de la inflamación y activación leucocitaria. Finalmente, analiza las estrategias actuales para prevenir la disfunción del injerto.

10. Christie JD, Bavaria JE, Palevsky HI, Litzky L, Blumenthal NP, Kaiser LR, Kotloff RM. *Primary graft failure following lung transplantation. Chest* 1998; 114: 51-60.

Estudio retrospectivo de 100 trasplantes pulmonares para estudiar la incidencia de fallo primario del injerto y determinar factores de riesgo de su desarrollo. Solo 15 casos cumplían criterios de fallo primario (infiltrado alveolar difuso en la Rx de tórax, índice de oxigenación menor de 200, ventilación mecánica de más de 5 días no atribuible a otras causas, evidencia de daño alveolar difuso en estudios histológicos). Analizan en profundidad los 15 pacientes aunque los estudios estadísticos sean de poco valor por el escaso número de pacientes. De hecho, no alcanzan uno de los objetivos (identificar factores de riesgo). Probablemente, el mayor interés del trabajo radique en la extensa discusión de la literatura comentando todos y cada uno de los factores que se han relacionado con el desarrollo de fallo primario del injerto pulmonar, así como en el establecimiento de criterios clínico-radiológicos-patológicos que lo definan.

11. Alvarez A, Salvatierra A, Lama R, Algar J, Cerezo F, Santos F, Robles JC, Baamonde C, Pujol JL. *Preservation with a retrograde second flushing of Euro-collins in clinical lung transplantation. Transplant Proc* 1999; 31: 1088-90.

Publicación que analiza el beneficio de la preservación bronquial de pulmones donantes mediante la perfusión adicional de la solución de preservación por vía retrógrada (desde las venas pulmonares hacia la arteria pulmonar). Analizan los 55 primeros trasplantes realizados en el Hospital Reina Sofía en términos de función pulmonar y supervivencia actuarial (95%, 81% y 54% a los 2, 3, y 4 años respectivamente). No hubo signos de fallo primario del injerto en ningún caso, con tiempos de ventilación mecánica de 88 horas e índices de oxigena-

ción de 287 en el postrasplante inmediato. La PaO₂ mejoró de 54 mm Hg pretrasplante a 82 mm Hg 3 años postrasplante. La FEV₁ (% del predicho) pasó del 20% pretrasplante al 60% a los 6 meses postrasplante. Sólo 6 pacientes presentaron bronquiolitis obliterante y uno sufrió una dehiscencia parcial leve de la anastomosis bronquial. Concluyen que el empleo de una perfusión adicional retrógrada preserva la circulación bronquial y puede ser útil en la disminución de la incidencia de fallo primario del injerto, bronquiolitis obliterante y complicaciones de la anastomosis bronquial. Posteriormente, otros trabajos han demostrado los beneficios de esta técnica a nivel experimental y clínico, y su uso se ha generalizado por todos los grupos de trasplante pulmonar.

INDICACIONES Y SELECCIÓN DE CANDIDATOS

12. Maurer JR, Frost AE, Glanville AR, Estenne M, Higenbottam T. *International guidelines for the selection of lung transplant candidates. Joint statement of the ASTP/ATS/ERS/ISHLT. Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 335-9.

Publicación conjunta de la ASTP, ATS, ERS e ISHLT en la que se describen las indicaciones generales para la selección de candidatos a trasplante pulmonar y guías específicas para cada grupo patológico subsidiario de trasplante: EPOC, fibrosis quística, bronquiectasias, fibrosis pulmonar e hipertensión pulmonar primaria y secundaria, así como el trasplante pulmonar pediátrico por enfermedad vascular cardiopulmonar.

Se trata de una publicación de lectura altamente recomendada, fundamental para el conocimiento de las indicaciones actuales del trasplante pulmonar, en la que se describen con precisión los criterios objetivos que deben llevar al neumólogo a la remisión de un paciente para su evaluación como candidato a trasplante pulmonar.

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

Revisión de los criterios de selección de candidatos a trasplante pulmonar con actualización de las contraindicaciones absolutas y relativas. Así mismo, proponen recomendaciones generales y específicas para el momento óptimo de remisión del paciente al trasplante. Destaca la inserción de tablas con la batería de pruebas complementarias necesarias para la evaluación completa de un candidato a trasplante y las comorbilidades que aumentan el riesgo de mortalidad al año y a los 5 años postrasplante.

14. Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levinson H. *Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. N Engl J Med* 1992; 326: 1187-91.

En este trabajo, el grupo de neumólogos del Departamento de Pediatría del Hospital Infantil de Toronto realizan un estudio retrospectivo de la evolución clínica de pacientes con fibrosis quística, con el fin de determinar si el riesgo de muerte por insuficiencia respiratoria puede

predecirse con 1 ó 2 años de antelación, sobre la base de datos de función pulmonar, gases arteriales y estado nutricional. Todo ello con el fin de determinar el momento más adecuado del trasplante para estos pacientes.

Realizan un análisis de regresión logística a una cohorte de 673 pacientes y concluyen que deben considerarse candidatos a aquellos pacientes con FEV₁ menor del 30% del valor predicho. Describen el especial riesgo de mortalidad en niñas (doble que en niños a los 2 años) para un valor de FEV₁ determinado, así como en aquellos casos con descensos de FEV₁ del 10% del predicho en un corto periodo de tiempo. Estos casos deben remitirse antes al trasplante.

Aunque en la actualidad no se toma el FEV₁ como único criterio absoluto para trasplantar pacientes con fibrosis quística, las conclusiones de este trabajo sirvieron de base para indicar el momento del trasplante para este grupo de pacientes en la última década.

CIRUGÍA

15. Griffith BP, Magee MJ, Gonzalez IF, Houel R, Armitage JM, Hardesty RL, Hattler BG, Ferson PF, Landreneau RJ, Keenan RJ. *Anastomotic pitfalls in lung transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 743-54.

Trabajo clásico sobre los problemas quirúrgicos que pueden aparecer en las anastomosis que se realizan en un trasplante pulmonar. Escrito por uno de los grupos que lideran el trasplante pulmonar en Estados Unidos, aunque publicado hace ya 10 años, ilustra muy bien los problemas bronquiales, de la anastomosis arterial y de la aurícula izquierda.

Revisan 134 trasplantes pulmonares uni y bilaterales realizados hasta 1992. Describen la alta tasa de dehiscencias de anastomosis traqueales en los primeros trasplantes bipulmonares en bloque, lo que les llevó a realizar trasplantes bilaterales secuenciales con anastomosis bronquial. A partir de entonces, la tasa de complicaciones bronquiales disminuyó significativamente (fundamentalmente estenosis que fueron tratadas con la implantación de stents). Presentan 5 casos de estenosis de la anastomosis de arteria pulmonar, generalmente por distorsión vascular al dejar muñones arteriales largos; algunos requirieron reintervención. Así mismo, describen 2 casos de obstrucción venosa pulmonar comprobada por ecocardiografía transesofágica, que también requirieron reintervención.

Es un trabajo interesante que describe los datos clínicos de sospecha de estas complicaciones, las pruebas complementarias necesarias para su diagnóstico y las alternativas de tratamiento para su resolución.

16. Date H, Trulock EP, Arcidi JM, Sundaesan S, Cooper JD, Patterson GA. *Improved airway healing after lung transplantation. An analysis of 348 bronchial anastomoses. J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 1424-33.

El grupo del Barnes Hospital en St. Louis publica su experiencia con las anastomosis bronquiales en una revisión de 348 anastomosis, con el fin de identificar factores que se asocian al desarrollo de complicaciones bronquiales. Analizan 229 trasplantes unipulmonares y 119 bipulmonares secuenciales. Treinta y tres anastomosis (9,5%) sufrieron complicaciones que requirieron algún tipo de intervención: 15 dehiscencias sometidas a reoperación o drenajes y 18 estenosis que se trataron bien conservadoramente bien con laser y/o implantación de stents. Hubo 5 muertes atribuibles a complicaciones de la anastomosis bronquial. Identifican el trasplante unilateral, la duración de la ventilación mecánica y el tipo de sutura empleado como los factores asociados al desarrollo de complicaciones bronquiales. El apartado de Discusión es muy interesante, así como también la transcripción de los comentarios y discusión suscitada al presentar este trabajo en el Congreso de la AATS en Boston en 1995.

17. Alvarez A, Algar J, Santos F, Lama R, Aranda JL, Baamonde C, López-Pujol J, Salvatierra A. *Airway complications after lung transplantation: a review of 151 anastomoses. Eur J Cardiothorac Surg 2001; 19: 381-7.*

En relación con la publicación anterior, este trabajo presenta la experiencia del grupo del Hospital Reina Sofía con las complicaciones de la anastomosis bronquial. Analizan 151 anastomosis bronquiales en 104 trasplantes pulmonares (29 unilaterales y 61 bilaterales). Describen la técnica de anastomosis empleada y presentan 8 complicaciones (5,3%) en 6 pacientes, todos ellos sometidos a trasplante bipulmonar (7 estenosis y 1 dehiscencia). La mayoría se trataron con dilataciones con balón, resección de tejido de granulación con laser e implantación de stents. Solo un paciente requirió neumonectomía de uno de los pulmones implantados por estenosis recurrentes y deterioro irreversible del injerto. Analizan las dificultades de manejo de estos pacientes y las alternativas de tratamiento en cada caso concreto.

18. Petterson G, Norgaard MA, Arendrup H, Brandenhof P, Helvind M, Joyce F, Stentoft P, Olesen PS, Thiis JJ, Efsen F, Mortensen SA, Svendsen UG. *Direct bronchial artery revascularization and en bloc double lung transplantation – surgical techniques and early outcome. J Heart Lung Transplant 1997; 16: 320-33.*

El trasplante pulmonar en bloque con técnica de revascularización bronquial directa no se realiza en la actualidad en la inmensa mayoría de los centros de trasplante pulmonar del mundo. Se ha demostrado que la revascularización indirecta a través de colaterales y circulación pulmonar retrógrada, es suficiente para conseguir una buena irrigación de la anastomosis bronquial a los pocos días del trasplante. Sin embargo, la publicación de Petterson de la Universidad de Copenhague, sobre 50 pacientes operados, tiene un gran mérito ya que realiza un minucioso estudio anatómico que demuestra la importancia de la circulación bronquial en el tras-

plante. Desarrollan una amplia descripción quirúrgica en el donante y en el receptor, y muestran esquemas e imágenes operatorias muy ilustrativas.

19. Praseedom RK, McNeil KD, Watson CJE, Alexander GJ, Calne RY, Wallwork J, Friend PJ. *Combined transplantation of the heart, lung and liver. Lancet 2001; 358: 812-3.*

Revisión retrospectiva que describe 9 pacientes sometidos a trasplante combinado pulmonar, cardíaco y hepático entre 1988 y 1999, en pacientes con fibrosis quística asociada a hepatopatía en la mayoría de los casos. Aunque defienden este tipo de procedimientos para casos seleccionados, al término del seguimiento a los 5 años, solo 2 pacientes permanecían vivos. Así mismo, es de destacar que el Grupo del Papworth Hospital de la Universidad de Cambridge, ha sido defensor del trasplante cardiopulmonar incluso para pacientes subsidiarios de trasplante pulmonar aislado en otros Centros. Probablemente, en la actualidad, la mayoría de los pacientes que describen se hubiesen sometido a trasplante pulmonar y hepático únicamente.

INFECCIONES Y MANEJO POSTOPERATORIO

20. Mehrad B, Paciocco G, Martinez FJ, Ojo TC, Iannettoni MD, Lynch JP III. *Spectrum of aspergillus infection in lung transplant recipients. Case series and review of the literature. Chest 2001; 119: 169-75.*

Publicación que analiza la incidencia e historia natural de la colonización e infección por aspergillus en receptores de trasplante pulmonar. Estudia las estrategias de profilaxis y tratamiento en una revisión de la literatura.

Revisan retrospectivamente 133 trasplantes pulmonares con una incidencia de colonización, traqueobronquitis y neumonía por aspergillus del 29%, 5% y 8 % respectivamente (similar a la literatura revisada). La incidencia de progresión de colonización a neumonía fue del 3%. Entre el 80% y 100% de los casos de traqueobronquitis (según las series) responden al tratamiento antifúngico o quirúrgico. Sin embargo, menos de la mitad de los casos de neumonía invasiva por aspergillus sobreviven a la infección. Del análisis de la literatura, concluyen que no existe consenso en la mejor estrategia de profilaxis y tratamiento de la infección por aspergillus. Apoyan la realización de broncoscopias de rutina para su diagnóstico precoz y el tratamiento agresivo de la traqueobronquitis por aspergillus en receptores de trasplante pulmonar.

21. Zamora MR. *Controversies in lung transplantation: management of cytomegalovirus infections. J Heart Lung Transplant 2002; 21: 841-9.*

El CMV continua siendo el patógeno más importante tras un trasplante de órgano sólido. Esta afirmación se hace mucho más evidente en el trasplante pulmonar, en el que la infección por CMV sigue siendo una de las principales causas de morbimortalidad. El autor realiza

una revisión muy ilustrativa que comenta la incidencia y factores relacionados con el riesgo de infección por CMV y las estrategias de prevención (monoterapia con ganciclovir, globulina hiperinmune antiCMV o la combinación de ambas). Describe el fundamento y objetivos de la terapia anticipada y las alternativas de tratamiento. Concluye que no existe una estrategia profiláctica comúnmente aceptada salvo para aquellos receptores CMV – de donantes CMV +. Sin embargo, no queda claro si receptores CMV + deben recibir profilaxis en todos los casos, o solo terapia anticipada en los casos que lo requieran. Por último, apunta al valganciclovir como el agente de preferencia debido a su mayor biodisponibilidad por vía oral.

22. 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.

Publicación que aborda un problema que, no por infrecuente, deja de constituir una complicación devastadora del trasplante pulmonar, ya que no existe un tratamiento óptimo para el síndrome linfoproliferativo posttrasplante (PTLD).

Los autores revisan 400 pacientes sometidos a trasplante pulmonar y cardiopulmonar en un periodo de 10 años. Analizan la incidencia, presentación clínica y respuesta al tratamiento de los pacientes que presentaron PTLD. La incidencia fue del 2,5% (10 casos), predominantemente mayores de 55 años y con EPOC. Sorprendentemente, no encontraron relación con la infección por virus de Epstein Barr (clásicamente asociada al desarrollo de PTLD). La mayoría presentaron linfomas en el injerto pulmonar y se diagnosticaron en el primer año posttrasplante. Las estrategias de tratamiento fueron variadas: disminución de la inmunosupresión, quimioterapia, radioterapia más cirugía, e inmunoterapia, con resultados variables. El 50% de los casos permanecían vivos en la fecha de publicación.

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

Publicación muy reciente que realiza una importante revisión de las complicaciones médicas que más frecuentemente aparecen después de un trasplante pulmonar (excluyendo los aspectos relacionados con el rechazo). Así, abordan problemas como las complicaciones infecciosas (bacterianas, CMV, aspergillus), neoplásicas (síndrome linfoproliferativo posttrasplante, cáncer de pulmón), osteoporosis, complicaciones gastrointestinales, neurológicas y renales. Se trata por tanto de un compendio de gran utilidad y actualizado de los problemas médicos más comunes en el posttrasplante pulmonar.

24. Hopkins PM, Aboyou CL, Chhajed PN, Malouf MA, Plit ML, Rainer SP, Glanville AR. *Prospective analysis of 1.235 transbronchial lung biopsies in lung*

transplant recipients. J Heart Lung Transplant 2002; 21: 1062-7.

Publicación que estudia un número significativo de biopsias transbronquiales en receptores de trasplante pulmonar con el fin de determinar la eficacia y seguridad del procedimiento y evaluar su rentabilidad en el seguimiento del paciente trasplantado sin signos de rechazo y/o infección. Analizan prospectivamente 1.235 biopsias en 230 trasplantes tomando una media de 6,4 biopsias por procedimiento, alcanzando un diagnóstico de rechazo agudo, bronquiolitis linfocitaria o infección en el 86% de las broncoscopias realizadas por sospecha clínica, y solo en el 18% cuando fueron broncoscopias de rutina. Concluyen que con la toma de 10-12 biopsias se alcanza un alto grado de rentabilidad diagnóstica, sin embargo, la realización o no de broncoscopias de rutina en el posttrasplante pulmonar sigue siendo objeto de controversia.

INMUNOSUPRESIÓN Y RECHAZO

25. Knoop C, Haverich A, Fischer S. *Immunosuppressive therapy after human lung transplantation. Eur Respir J* 2004; 23: 159-71.

Revisión del estado actual del tratamiento inmunosupresor en el trasplante pulmonar. Aborda los puntos clave en los métodos de diagnóstico y tratamiento del rechazo agudo y crónico, describe los inmunosupresores disponibles y los esquemas de tratamiento que se emplean en la actualidad. Realizan un análisis comparativo de la experiencia mundial en el empleo de ciclosporina frente a tacrolimus, y de azatioprina frente a micofenolato mofetil, en asociación con esteroides.

En resumen: se mantiene el uso generalizado de una triple terapia inmunosupresora en el trasplante pulmonar; aún no se ha demostrado la supuesta mayor eficacia del tacrolimus frente a ciclosporina en la prevención del rechazo agudo y crónico; el micofenolato mofetil no parece procurar un beneficio terapéutico sobre la azatioprina; no se recomienda el abandono de la terapia con esteroides en ningún caso de trasplante pulmonar.

26. Sarahrudi K, Estenne M, Corris P, Niedermayer J, Knoop C, Glanville A, Chaparro C, Verleden G, Gerbase MW, Venuta F, Böttcher H, Aubert JD, Levvey B, Reichenspurner H, Auterith A, Klepetko W. *International experience with the conversion from cyclosporine to tacrolimus for acute and chronic lung allograft rejection. J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 1126-32.

Estudio retrospectivo multicéntrico de 17 hospitales de Europa, Canadá y Australia, que evalúa la eficacia de la conversión de ciclosporina por tacrolimus. Se incluyen 244 pacientes con rechazo agudo recurrente (n = 110) o bronquiolitis obliterante (n = 134), y analizan el efecto del cambio de inmunosupresor sobre la incidencia de rechazos agudos y cambios en los valores de FEV1. Concluyen que la conversión de ciclosporina por tacrolimus se asocia con un mayor control de rechazos agudos

recurrentes y con una atenuación de la pérdida de función pulmonar en la mayoría de los pacientes con bronquiolititis obliterante. Algunas limitaciones importantes de este trabajo son su carácter retrospectivo y multicéntrico, con cierto número de datos perdidos y la ausencia de un grupo control.

27. Palmer SM, Baz MA, Sanders L, Miralles AP, Lawrence CM, Rea JB, Zander DS, Edwards LJ, Staples ED, Tapson VF, Davis RD. Results of a randomized, prospective, multicenter trial of mycophenolate mofetil versus azathioprine in the prevention of acute lung allograft rejection. *Transplantation* 2001; 71: 1772-6.

Estudio multicéntrico prospectivo randomizado para evaluar si el micofenolato mofetil disminuye los episodios de rechazo agudo en comparación con el uso de azatioprina, en combinación con ciclosporina y corticoides. Se incluyen 81 pacientes sometidos a trasplante pulmonar (38 recibieron azatioprina y 43 micofenolato mofetil). La incidencia de rechazo agudo en los primeros 6 meses fue del 58% y 63% respectivamente, sin diferencias en cuanto a supervivencia, infección por CMV o efectos adversos. Concluyen que no existen diferencias en la incidencia de rechazo agudo y mortalidad en los primeros 6 meses postrasplante empleando azatioprina o micofenolato mofetil, en asociación con ciclosporina y corticoides.

28. Estenne M, Maurer JR, Boehler A, Egan JJ, Frost A, Hertz M, Mallory GB, Snell GI, Yousem S. Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: an update of the diagnostic criteria. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21: 297-310.

El síndrome de bronquiolititis obliterante (BOS) es la definición clínico-funcional del rechazo crónico, cuyos criterios se establecieron por la ISHLT en 1993 (Cooper JD et al. *J Heart Lung Transplant* 1993; 12: 713), basada en la demostración de una obstrucción crónica y progresiva al flujo aéreo postrasplante. En esta publicación, un Comité de Expertos actualiza los criterios diagnósticos de BOS, tanto en adultos como en niños, y determina sus factores de riesgo probables (rechazo agudo, bronquiolititis linfocitaria, neumonitis por CMV y falta de cumplimiento del tratamiento inmunosupresor). Así mismo, realiza un análisis de otros marcadores que pueden anticipar el BOS (neutrofilia en el BAL, NO exhalado, atrapamiento aéreo en la TAC y tests de hiperreactividad bronquial). Por último, describen algunos factores confundentes en el diagnóstico de BOS y analizan los métodos de evaluación de la respuesta al tratamiento. En resumen, se trata de una publicación fundamental para todos aquellos que tratan en su consulta pacientes trasplantados.

29. Sharples LD, McNeil K, Stewart S, Wallwork J. Risk factors for bronchiolitis obliterans: a systematic review of recent publications. *J Heart Lung Transplant* 2002; 271-81.

Se trata de una revisión sistemática de todos los estudios publicados desde 1990 sobre factores de riesgo de

BOS en el postrasplante pulmonar, para evaluar el grado de evidencia de cada uno de los factores propuestos en la literatura. De 588 publicaciones identificadas se seleccionaron los 25 artículos más significativos, que son los que se analizan con detalle en este artículo. Concluyen que el BOS se establece por una lesión aloinmunológica marcada por episodios de rechazo agudo, y que condiciones de inflamación, incluyendo infecciones virales o lesión isquemia-reperusión, pueden jugar un papel determinante en su aparición.

RESULTADOS Y REGISTROS INTERNACIONALES

30. Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO, Boucek MM, Keck BM, Hertz MI. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-first official adult lung and heart-lung transplant report – 2004. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23: 804-15.

Publicación anual del Registro Internacional de Trasplante Cardíaco y Pulmonar. Se incluyen 10.959 trasplantes pulmonares (5.793 unilaterales y 5.166 bilaterales). La indicación principal es la EPOC (39%), seguida de fibrosis pulmonar (17%), fibrosis quística (16%) y déficit de alfa-1 antitripsina (9%). La supervivencia actuarial global es de 74%, 58%, 47%, y 24% a 1, 3, 5, y 10 años respectivamente. Casi al 50%, los pacientes siguen tratamiento inmunosupresor basado en ciclosporina o tacrolimus. Las causas más frecuentes de mortalidad temprana (30 días) son el fallo del injerto y la infección no-CMV, y de mortalidad tardía el BOS (40% tras el primer año).

31. De Meester J, Smits JMA, Persijn GG, Haverich A. Listing for lung transplantation: life expectancy and transplant effect, stratified by type of end-stage lung disease, the Eurotransplant experience. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 518-24.

Trabajo que estudia el efecto del esquema de asignación de pulmones donantes, basado en el tiempo en lista de espera, sobre la supervivencia de diferentes tipos de enfermedades subsidiarias de trasplante. El estudio se realiza por la Eurotransplant Foundation, organización supranacional que coordina la distribución de órganos en Austria, Bélgica, Luxemburgo, Alemania y Holanda.

Analizan 1208 pacientes adultos incluidos en lista de espera de trasplante pulmonar entre 1990 y 1996 (744 de ellos se trasplantan) con un seguimiento de 4 años, estudiando el riesgo de mortalidad global y por patologías. El enfisema (33%) y la fibrosis pulmonar (27%) fueron las indicaciones más frecuentes y con mayor probabilidad de ser trasplantados (62% y 59% respectivamente). El enfisema presentó la menor tasa de mortalidad en lista de espera (15%) y la mayor fue para fibrosis quística y fibrosis pulmonar (30% ambas). La supervivencia global a los dos años de los pacientes trasplantados fue del 55% (72% para la fibrosis quística). La mortalidad global de toda la cohorte estudiada fue del 46% a los dos años de

incluirse en lista de espera (independientemente de que fuesen trasplantados o no) con mayor mortalidad para la fibrosis pulmonar (54%) e hipertensión pulmonar (52%).

32. *Hosenpud JD, Benett LE, Keck BM, Edwards EB, Novick RJ. Effect of diagnosis on survival benefit of lung transplantation for end-stage lung disease. Lancet 1998; 351: 24-7.*

Este trabajo es el antecedente histórico del anterior, realizado con datos del Registro Internacional de Trasplante Pulmonar de la ISHLT y de la red de distribución de órganos en los Estados Unidos (UNOS). Se realizó para clarificar el beneficio real del trasplante pulmonar en términos de supervivencia para el enfisema (1274 casos), fibrosis quística (664 casos) y fibrosis pulmonar (481 casos). Un exhaustivo y riguroso análisis estadístico pone de manifiesto que el mayor beneficio es para el grupo de fibrosis quística, mientras que no hay aparente beneficio en el enfisema en términos de supervivencia.

Esta publicación suscitó gran controversia, sobretodo en unos años en los que se crearon muchas expectativas con la cirugía de reducción de volumen pulmonar en el enfisema. Sin embargo, en la actualidad, el beneficio del trasplante en el enfisema está bien demostrado, no sólo en términos de supervivencia sino también en cuanto a calidad de vida se refiere.

33. *Cassivi SD, Meyers BF, Battafarano RJ, Guthrie TJ, Trulock EP, Lynch JP, Cooper JD, Patterson GA. Thirteen-year experience in lung transplantation for emphysema. Ann Thorac Surg 2002; 74: 1663-70.*

En relación con el trabajo anterior, el Grupo de Trasplante Pulmonar de St. Louis revisa 13 años de experiencia en trasplante pulmonar en el enfisema. Analizan retrospectivamente 306 pacientes con enfisema trasplantados entre 1998 y 2000, con un seguimiento medio de 3,7 años. La supervivencia global fue de 58,6% a los 5 años con mayor supervivencia cuando se realizó trasplante bipulmonar (66,7%) que unipulmonar (44,9%), así como excelentes resultados funcionales. Tras estudiar un gran número de variables del donante y del receptor en un análisis multivariante, identifican como factores de riesgo de mortalidad la realización de trasplantes unilaterales y la necesidad de by-pass cardiopulmonar durante el implante. Defienden la realización de trasplante bipulmonar en estos casos y se oponen al empleo rutinario de by-pass cardiopulmonar en este subgrupo de pacientes.

34. *Novick RJ, Stitt LW, Al-Kattan K, Klepetko W, Schäfers H-J, Duchatelle J-P, Khaghani A, Hardesty RL, Patterson GA, Yacoub MH. Pulmonary retransplantation: predictors of graft function and survival in 230 patients. Ann Thorac Surg 1998; 65: 227-34.*

Publicación que describe los resultados del Registro Internacional de Retrasplante (fundado en 1991), en el que participan 47 Centros de trasplante de Estados Unidos, Europa, Canadá y Australia. Recogen 230 pacientes sometidos a retrasplante pulmonar y realizan un análisis

de regresión logística para determinar qué variables son predictivas de supervivencia y de función pulmonar. La supervivencia global de la serie es del 47%, 40% y 33% a 1, 2 y 3 años respectivamente, lo que da idea de los pobres resultados del retrasplante a medio plazo. Los factores predictivos de supervivencia incluyen el estado ambulatorio y sin ventilación mecánica del paciente, así como los retrasplantes realizados en la etapa más tardía del análisis. Concluyen que los pacientes hospitalizados y en ventilación mecánica no deben considerarse para retrasplante con la misma prioridad que otros pacientes, dados los pobres resultados y la escasez de donantes.

Este trabajo afronta el dilema de qué hacer con aquellos pacientes con síndrome de bronquiolitis obliterante severo (rechazo crónico) en el que se han agotado las alternativas terapéuticas y que solo disponen del retrasplante como último recurso. En estos casos, la opción del retrasplante, conociendo sus pobres resultados y la escasez de órganos que pueden beneficiar a otros receptores potenciales, es un argumento que suscita controversia.

Cabe destacar del trabajo que, a pesar de ser multicéntrico con muchos hospitales participantes, las variables se definieron claramente a priori y la calidad de los datos analizados muy elevada, con un seguimiento del 100% de los casos estudiados.

35. *Vricella LA, Karamichalis JM, Ahmad S, Robbins RC, Whyte RI, Reitz BA. Lung and heart-lung transplantation in patients with end-stage cystic fibrosis: the Stanford experience. Ann Thorac Surg 2002; 74: 13-8.*

Revisión de la experiencia del grupo de Stanford en el trasplante pulmonar y cardiopulmonar en pacientes con fibrosis quística. En un periodo de 13 años trasplantaron 64 pacientes (22 trasplantes cardiopulmonares y 42 bipulmonares). En todos menos en 5 casos, se empleó by-pass cardiopulmonar durante el implante, con una mortalidad operatoria de 1,6% y supervivencia actuarial de 93%, 77%, 61% y 48% a 1, 3, 5, y 10 años respectivamente, sin diferencias significativas entre ambos tipos de trasplante. La publicación comenta su experiencia en múltiples aspectos del postrasplante (manejo de complicaciones, inmunosupresión, etc.) pero se centra en los beneficios del empleo de by-pass en este grupo de pacientes.

36. *Lama R, Alvarez A, Santos F, Algar FJ, Aranda JL, Baamonde C, Salvatierra A. Long-term results of lung transplantation for cystic fibrosis. Transplant Proc 2001; 33: 1624-5.*

El interés de este trabajo reside en la presentación de los primeros resultados del trasplante pulmonar en pacientes con fibrosis quística por el grupo de trasplante con más experiencia nacional en este grupo de pacientes. Analizan retrospectivamente un subgrupo de 31 casos de fibrosis quística trasplantados, de un total de 97 trasplantes pulmonares entre 1993 y 1999. La supervivencia fue del 70% y 57% a los 2 y 4 años respectivamente, con un

periodo libre de síndrome de bronquiolitis obliterante del 80% y 72% a los 2 y 4 años respectivamente, así como excelentes resultados funcionales postrasplante. Realizan comentarios de interés sobre la dificultad de manejo postoperatorio en estos pacientes con frecuente necesidad de cambios de esquema inmunosupresor por rechazos agudos recurrentes o toxicidad a ciclosporina.

DIRECCIONES FUTURAS

37. Steen S, Sjöberg T, Pierre L, Liao Q, Eriksson L, Algotsson L. *Transplantation of lungs from a non-heart beating donor. Lancet 2001; 357: 825-9.*

Descripción del primer trasplante pulmonar clínico de un donante en asistolia, realizado por Steen en el Hospital Universitario de Lund en Suecia en 1998.

Estudios experimentales previos habían demostrado que la función vascular pulmonar se podía preservar hasta 24 horas tras la asistolia y que la función de intercambio gaseoso pulmonar puede tolerar una hora de isquemia caliente tras el paro cardiocirculatorio sin pérdida significativa de su capacidad funcional.

Tras realizar múltiples consultas y discusiones éticas y legales con diferentes estamentos de la sociedad sueca, inician el programa clínico y trasplantan a una mujer de 54 años con EPOC con un donante que había fallecido de un infarto de miocardio. Se describen con precisión los pasos seguidos en el manejo del donante y el método de preservación pulmonar empleado (enfriamiento aislado tópico sin lavado vascular pulmonar). El trasplante fue exitoso con estancia postoperatoria en UCI de solo 3 días y buen estado clínico a los 5 meses de seguimiento postrasplante.

38. Barr ML, Baker CJ, Schenkel FA, Bowdish ME, Bremner RM, Cohen RG, Barbers RG, Woo MS, Horn MV, Wells WJ, Starnes VA. *Living donor lung transplantation: selection, technique, and outcome. Transplant Proc 2001; 33: 3527-32.*

El trasplante lobar de donante vivo se ha constituido como un recurso adicional para aumentar el número de trasplantes pulmonares a la vista del progresivo aumento del número de pacientes en lista de espera y el relativo estancamiento del número de donantes disponibles. El grupo de Starnes, de la Universidad de California, es el de mayor experiencia mundial en este tipo de trasplantes, publicando sus primeros casos en 1994. En este artículo describen todos los aspectos de esta técnica: evaluación de receptores, evaluación y selección de potenciales donantes, técnica quirúrgica y manejo postoperatorio de donante y receptor. De especial relevancia es el aspecto de la potencial "morbimortalidad" del donante.

Realizan una revisión de 97 pacientes (la mayoría con fibrosis quística) con supervivencia del 70%, 60% y 58% a 1, 3 y 5 años respectivamente. La causa más frecuente de mortalidad fue la infección. No hubo mortali-

dad en los donantes y solo 2,5% requirieron reintervenciones. Concluyen que el trasplante lobar de donante vivo es una alternativa razonable al trasplante de donante cadáver, sobretodo en niños con fibrosis quística.

Más recientemente, este grupo publica su experiencia de 10 años con el trasplante lobar de donante vivo (Starnes VA, et al. *J Thorac Cardiovasc Surg 2004; 127: 114.*)

39. Egan TM. *Non-heart-beating donors in thoracic transplantation. J Heart Lung Transplant 2004; 23: 3-10.*

Otra estrategia para incrementar el número de donantes aptos para trasplante pulmonar es el empleo de donantes a corazón parado. En esta revisión se estudia este aspecto en profundidad, comenzando por un análisis de las bases experimentales que apoyaron la idea de que el pulmón puede "vivir" por un periodo de tiempo determinado tras el paro circulatorio, sobre la hipótesis de que el pulmón es el único órgano sólido que no se basa en la perfusión para proveerse de oxígeno. El autor revisa las evidencias experimentales de la literatura de cuándo y por qué se produce la muerte celular del parenquima pulmonar y las primeras experiencias clínicas con este tipo de donantes en el trasplante pulmonar.

40. Platt J, DiSesa V, Gail D, Massicot-Fisher J. *Recommendations of the National Heart, Lung, and Blood Institute Heart and Lung Xenotransplantation Working Group. Circulation 2002; 106: 1043-7.*

El xenotrasplante puede ser una alternativa al trasplante de donante humano con el objetivo de luchar contra la escasez de donantes. El National Heart, Lung and Blood Institute en los Estados Unidos constituyó el Grupo de Trabajo de Xenotrasplante Cardíaco y Pulmonar para evaluar el estado actual de las investigaciones en el tema e identificar los principales problemas que impiden su aplicación en la práctica clínica. Esta publicación es el resultado de estos trabajos. En términos generales, todos los miembros del grupo comparten el entusiasmo por los beneficios potenciales del xenotrasplante y animan el esfuerzo de los grupos de investigación que se dedican a ello. Sin embargo, se reconocen importantes barreras que impiden la aplicación del xenotrasplante en la actualidad: la respuesta inmune del receptor al injerto, la incompatibilidad de sistemas fisiológicos (control de la coagulación, etc.), las limitaciones de los modelos de experimentación animal, el riesgo de infecciones de patógenos nuevos (retrovirus porcinos, etc.) con posible transmisión a la población general, o el alto coste de la experimentación en este campo. Todo ello hace que, a pesar del entusiasmo de algunos grupos de investigación, el xenotrasplante no sea una solución al trasplante pulmonar clínico a medio ni, probablemente, a largo plazo.