

Trasplante pulmonar: una perspectiva desde la inmunología

MARCELA MORENO Q.*, NICOLÁS JOHNSON G.* y PATRICIA DÍAZ A.**

Lung transplant: a perspective from immunology

Lung transplantation involves a series of challenges, which as history has shown, depends not only on an adequate development of surgical techniques, but also on the understanding of a series of complex cellular and humoral immunological interactions that will be responsible for the type of physiological response (innate - acquired) and that could trigger the complications associated with transplantation (hyperacute, acute or chronic rejection). Each of which has its potential prevention and treatment. Being able to know this series of responses, allows the clinician to anticipate some of these events and to avoid in a better way the damage and the consequences that can occur in cases of lung transplantation.

Key words: Lung transplantation; Transplantation immunology; allograft dysfunction.

Resumen

El trasplante pulmonar implica una serie de desafíos, que como lo ha demostrado la historia, no sólo depende de un adecuado desarrollo de técnicas quirúrgicas, sino también de la comprensión de una serie de complejas interacciones inmunológicas celulares y humorales que serán las responsables del tipo de respuesta (innata y/o adquirida) fisiológica y que pudiesen desencadenar las complicaciones asociadas al trasplante (rechazo hiperagudo, agudo o crónico). Cada una de las cuales tiene su potencial prevención y/o tratamiento. El poder conocer esta serie de respuestas, permite al clínico anticiparse a algunos de estos eventos y evitar de mejor forma el daño y las consecuencias que pueden producir en los casos de trasplante pulmonar.

Palabras clave: trasplante pulmonar, inmunología de trasplante, disfunción del injerto.

Introducción

El trasplante pulmonar es considerado la terapia adecuada para pacientes con enfermedades pulmonares avanzadas únicas^{1,2} y con expectativas de vida por su patología de base³. El conocimiento de los mecanismos inmunológicos que se desencadenan tras el trasplante pulmonar, permite comprender las complicaciones y su prevención.

Bases inmunológicas del trasplante pulmonar

La respuesta inmune en trasplante puede ser dividida en respuestas innatas y adaptativas. La

respuesta innata sirve como una primera respuesta, que actúa más rápido que la respuesta adaptativa, pero con menos especificidad (Figura 1).

Respuesta de inmunidad innata en el trasplante pulmonar

La respuesta innata en trasplante tiene múltiples componentes entre los que destacan:

Receptores que reconocen patrones (PRRs pattern recognition receptor)

Una subfamilia son los receptores Toll-like Receptors (TLR), que se expresan en células inmunes incluyendo células dendríticas, macró-

* Programa de subespecialidad Enfermedades Respiratorias Pediátricas, Facultad de Medicina de la Universidad de Chile. Hospital Roberto del Río.

** Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina. Universidad de Chile.

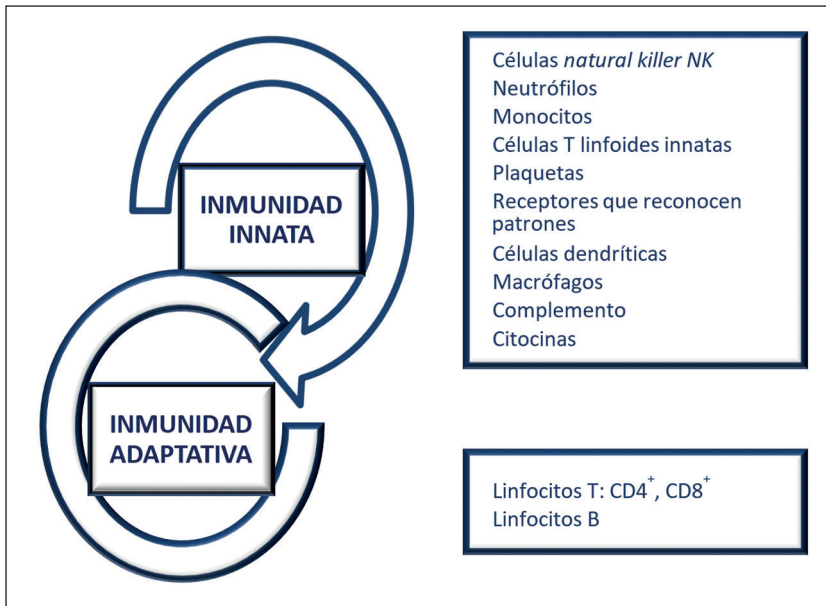


Figura 1. Componentes de la inmunidad innata y adaptativa (figura elaborada por los autores).

fagos, neutrófilos y tejido parenquimatoso. Su activación conduce a un aumento de citocinas, quimioquinas y moléculas coestimuladoras necesarias para la activación de la respuesta inmune adaptativa. Se activan como resultado de su interacción con componentes estructurales de patógenos denominados PAMPs (pathogen associated molecular patterns) o a moléculas endógenas llamadas DAMPs (damage-associated molecular patterns). Estas moléculas normalmente no son accesibles al sistema inmune, debido a que son intracelulares o están incorporadas en la matriz extracelular. Sin embargo, una injuria tisular, como sería el caso de un trasplante, permite el contacto entre DAMPs y PRRs activando su respuesta^{4,5} (Figura 2).

Células dendríticas

Son las células presentadoras de antígeno más importantes a nivel pulmonar. Después de un trasplante, estas células inducen una respuesta aloinmune al activar células T en el pulmón o en los linfonodos de drenaje. Existen distintos tipos de células dendríticas (diferente localización, receptores y morfología) con diferentes respuestas del linfocito T (LT) según las citocinas liberadas (TH₁, TH₂, TH₁₇). Alternativamente pueden activar LT reguladores que pueden anergizar otros LT, ayudando al fenómeno de tolerancia.

Macrófagos, neutrófilos y natural killer (NK)

También están involucrados en el rechazo a trasplante. Los macrófagos participan en la

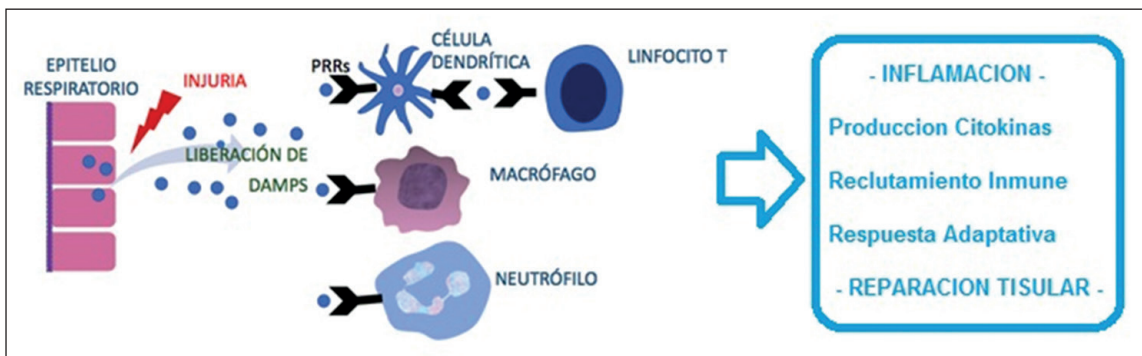


Figura 2. Reconocimiento de moléculas endógenas DAMPs por células de la inmunidad innata tras daño del epitelio. (Ver texto) (figura elaborada por los autores).

defensa contra patógenos y la amplificación de la respuesta inflamatoria. Se ha descrito un rol de los macrófagos como fuente de factores de crecimiento que median la linfoproliferación en síndrome bronquiolitis obliterante (BOS) post trasplante. Se ha planteado un rol de los NK en fenómenos de injuria en relación a isquemia-reperusión (IRI) y disfunción crónica.

Complemento

Consiste en tres vías (clásica, lectina y alterna-tiva) que llevan a la formación del complejo ataque a membrana. Se ha implicado el complemento en IRI, rechazo agudo (RA) y en BOS. En RA, facilitaría el procesamiento del antígeno y la activación de células B y T.

Respuesta de inmunidad adaptativa en el trasplante pulmonar

Las moléculas responsables de las reacciones rápidas de rechazo se llaman moléculas del complejo principal de histocompatibilidad MHC (*major histocompatibility complex*) o HLA, (*human leucocyte antigen*). Existen dos clases; las MHC I que se expresan en casi todas las células nucleadas y las MHC II que se expresan en las células dendríticas, linfocitos B, linfocitos T activados y macrófagos. Estas moléculas son tan polimórficas, que cada individuo expresa moléculas que son diferentes de las demás⁶.

Su función es presentar péptidos derivados de antígenos proteínicos de forma que puedan ser reconocidos por los LT. Las moléculas del MHC de un trasplante pueden ser reconocidas por los linfocitos del receptor del trasplante de forma directa, indirecta o semidirecta^{6,7}. La vía directa implica un reconocimiento del MHC del donante en forma intacta sin necesidad de células presentadoras de antígeno. La vía indirecta requiere que el MHC del donante sea procesado y que sus proteínas sean expresadas en el MHC del receptor y de esa forma se presente a los LT del receptor. El aloreconocimiento directo puede generar LT CD4⁺ (colaboradores) y LT CD8⁺ (citotóxicos) que reconozcan antígenos del injerto y contribuyan al rechazo. La presentación indirecta puede dar lugar al aloreconocimiento de los LT CD4⁺. Las células presentadoras de antígeno del receptor del trasplante, adquieren el aloantígeno principalmente a través de la vía endosómica y lo presentan asociado a moléculas clase II del MHC. Debemos señalar que solo las células que tienen MHC clase II pueden unirse a linfocitos TCD4⁺. Algunos antígenos de las células del injerto fagocitados se presentarían asociados a MHC I y serían reconocidos indirectamente por los linfocitos T CD8⁺. Se ha descrito una vía semidirecta, en la cual, las células presentadoras de antígeno del receptor de trasplante adquieren moléculas intactas del MHC del donante, presentándolas directamente en su superficie a las células T alo-reactivas⁷ (Figura 3)⁸.

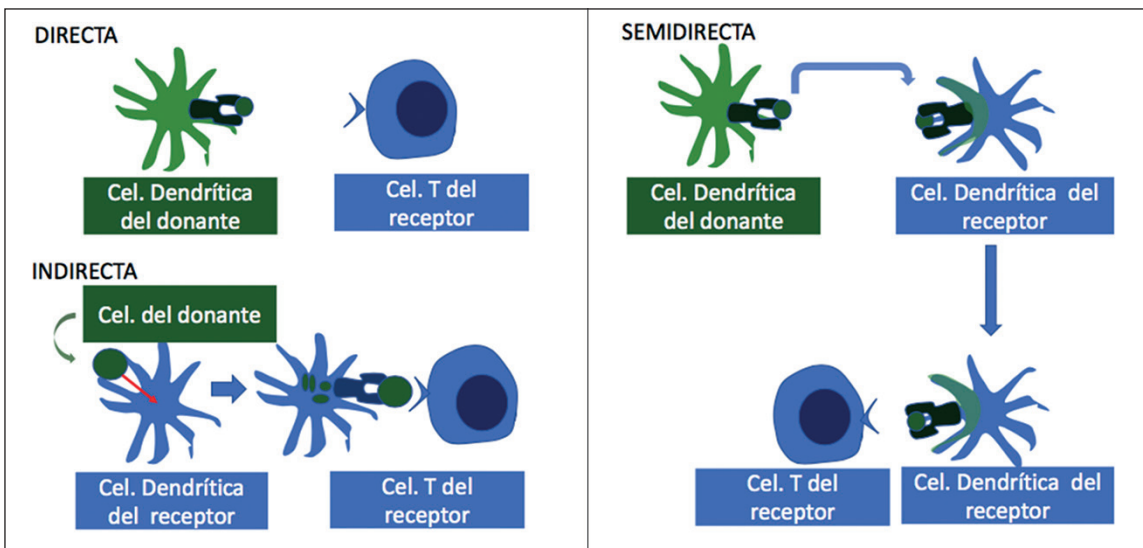


Figura 3. Vías de reconocimiento de las moléculas de histocompatibilidad del trasplante por los linfocitos del receptor. (Adaptado de Ruiz P et al.⁸). Cel.= célula.

Activación de los linfocitos

La respuesta de LT a un órgano injertado puede iniciarse en los linfonodos que drenan el injerto. La mayoría de los órganos contienen células presentadoras de antígenos residentes con MHC en su superficie. Al trasplantar un órgano, estas células migrarían a los linfonodos regionales, presentando el MHC a los LT del receptor. Los linfocitos vírgenes son inducidos a proliferar y a transformarse en células efectoras. Los LT ya activados de memoria pueden volver a migrar directamente a los injertos. A diferencia de otros órganos, el rechazo pulmonar agudo no es dependiente de órganos linfáticos secundarios. Estas observaciones sugieren que las vías de alorecognition semidirectas pueden ser activadas localmente⁹. El término BALT (*bronchus-associated lymphoid tissue*), ha sido descrito como acúmulos ectópicos inducibles de tejido linfático, los cuales, serían capaces de propagar la respuesta inmune humoral y celular localmente dentro del pulmón¹⁰. En base a esto, los órganos linfoides terciarios representan el sitio en el que la respuesta aloinmune puede ser iniciada¹¹. Sin embargo, estos tejidos linfáticos, no solo se relacionarían con la respuesta aloinmune, sino también con fenómeno de tolerancia. La proliferación y diferenciación de los LT vírgenes requieren señales co-estimuladoras proporcionadas por moléculas situadas en las células presentadoras de antígeno, dentro de ellas la molécula B7 es

la mejor caracterizada. El bloqueo de B7 es una estrategia terapéutica para inhibir el rechazo de un injerto¹².

Una vez activados, los LT CD4⁺ y CD8⁺ aloreactivos, producen el rechazo por mecanismos diferentes. Los LT CD4⁺, se diferencian en células efectoras productoras de citocinas que dañan a los injertos a través de una inflamación mediada por citocinas. Los linfocitos CD8⁺ aloreactivos se diferencian en linfocitos citotóxicos que matan las células de injerto que expresan MHC I en su superficie; además liberan citocinas inflamatorias que pueden contribuir a la lesión. Otro mecanismo de daño es la formación de aloanticuerpos de afinidad alta por la activación de los linfocitos B (LB) aloreactivos dependientes de los LT cooperadores. Los antígenos más frecuentemente reconocidos como inductores de anticuerpos son las moléculas del HLA del donante (proteínas de las clases I y II del MHC).

Autoinmunidad

Tras un trasplante, se produce un ciclo de daño-reparación, que expone autoantígenos que el sistema inmune no encuentra bajo circunstancias normales. El colágeno tipo V sería uno de los principales autoantígenos. Otro sería K- α 1Tubulina. Clínicamente la presencia de anticuerpos anti-col (V) y K- α 1Tubulina, se ha asociado fuertemente al desarrollo de BOS^{13,14} (Figura 4).

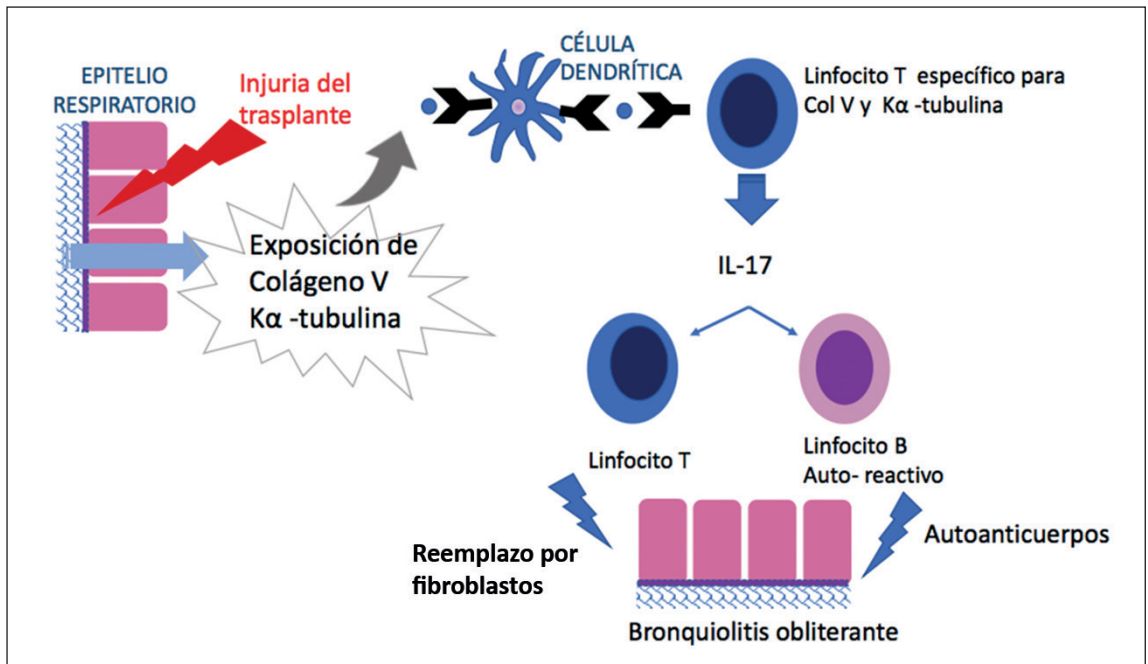


Figura 4. Mecanismos de desarrollo de bronquiolitis obliterante post trasplante. (Adaptado de Weber DJ et al¹⁴). IL = interleucina.

Rol de interleucina 2 (IL-2)

En ausencia de inmunosupresión, el rechazo del órgano trasplantado es mediado por distintos mecanismos, uno de ellos sería la secreción de IL-2 e Interferón gama *IFN-γ* (características de una respuesta inflamatoria TH1). En ausencia de IL-2, hay retraso, pero no ausencia del rechazo. Paradojalmente, la tolerancia no puede producirse en completa ausencia de IL-2. Esta interleucina, desde su descubrimiento ha sido identificada como factor de crecimiento de LT.

Tras la presentación de antígenos, en el LT se produce la primera señal que se transmite a través de la membrana celular gracias a tres cadenas polipeptídicas presentes en todos los linfocitos maduros, llamadas el complejo CD3. Se desatan una serie de reacciones de fosforilación que produce la liberación de calcio del retículo endoplasmático, y la activación de la calcineurina, la cual, se encarga de desfosforilar el factor nuclear de las células T activadas (NFAT), esencial para la transcripción del gen que codifica la síntesis de IL-2. Esta IL, actúa al unirse a su receptor (IL-2R) provocando una señal de activación de síntesis de ADN y división celular. Además, se produce la fosforilación de distintas kinasas que desencadenan señales intra y extracelulares en el LT, resultando en proliferación del clon activado¹⁵. La IL-2 interviene en el crecimiento y expansión de LT, NK y LB y puede estimular la diferenciación de LT CD4+ y CD8+ en células de memoria y en linfocitos diferenciados. Además,

juega un rol en aumentar la actividad citolítica de NK y LT CD8+^{16,17} (Figura 5).

Mecanismos de rechazo

La sobrevida a largo plazo después de un trasplante pulmonar está determinada por la disfunción crónica del aloinjerto pulmonar¹⁸⁻²⁰. Existen distintos tipos de rechazo:

Rechazo hiperagudo (RHA)

Se produce a los pocos minutos u horas de la anastomosis del trasplante y consiste en una oclusión trombótica de los vasos del injerto y está causado por anticuerpos preexistentes en la circulación del receptor. Los ejemplos mejor conocidos de estos antígenos son los dirigidos contra los antígenos del grupo sanguíneo ABO. Los trasplantes actuales se realizan con estudio previo de compatibilidad ABO para evitar esta respuesta.

Rechazo agudo (RA)

Se produce una lesión del parénquima del injerto y de los vasos sanguíneos, mediada por los LT y anticuerpos aloreactivos. En este tipo de rechazo, los principales mecanismos son la inflamación causada por los LTh y la muerte de las células parenquimatosas y endoteliales donde intervienen los LT CD8+. En el rechazo agudo los aloanticuerpos se unen a antígenos expresados

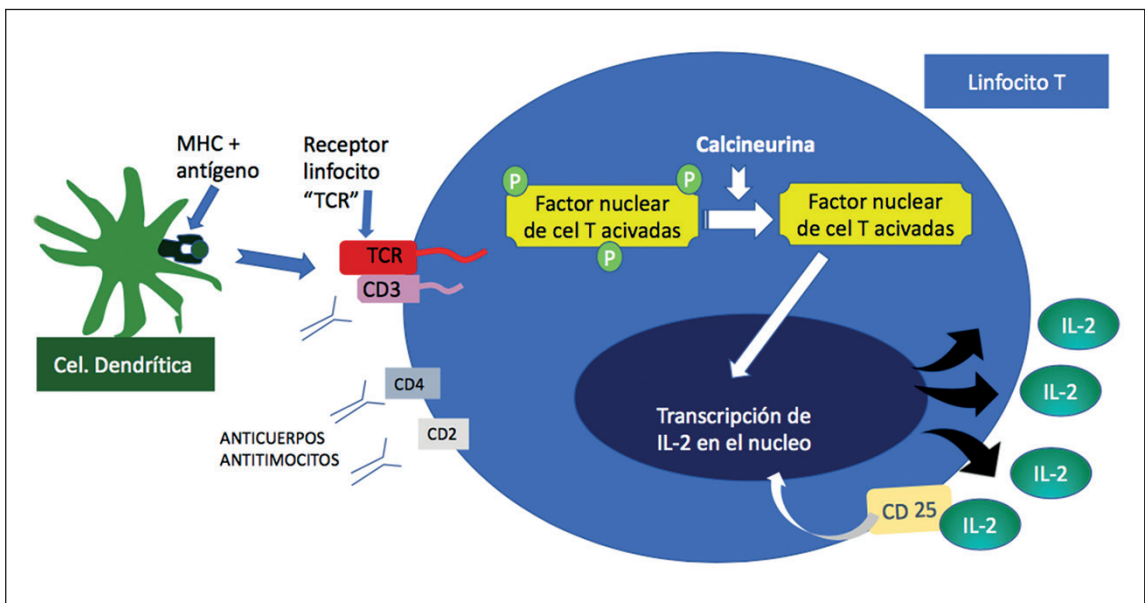


Figura 5. Mecanismo de inducción de producción de Interleucina 2: IL-2. (Adaptado de Scheffert JL & Raza K¹⁷).

en las células endoteliales, sobre todo HLA como fue descrito en las vías de alorecognition. Se desencadena una activación local del complemento, provocando lesión endotelial y trombosis intravascular.

Un concepto relevante en el rechazo es la “*injuria isquemia-reperfusión*” (IRI). En el trasplante pulmonar, la isquemia del órgano y posterior perfusión son inevitables y habitualmente llevan a una inflamación estéril, aguda después del trasplante, la cual, rápidamente activa la respuesta inmune promoviendo la inflamación y daño^{21,22}. Este proceso induce alteraciones en el metabolismo celular con generación de especies reactivas de oxígeno, promoviendo el daño celular y muerte, resultando en la liberación de mediadores proinflamatorios endógenos²¹. El acúmulo de estos mediadores induce la activación leucocitaria que puede resultar en un rechazo. Uno de los efectos de IRI es la activación de los TLR, alertando al sistema inmune de la presencia de una noxa^{19,22}. Además, IRI puede generar una infiltración de neutrófilos en la vía aérea. Estos neutrófilos pueden reclutar células T CD8⁺ activadas y facilitar la actividad de células presentadoras de antígeno.

Rechazo crónico (RC)

El término “disfunción crónica del aloinjerto pulmonar” (CLAD), incluye una forma obstructiva (síndrome de bronquiolititis obliterante o BOS) y una forma restrictiva (síndrome del aloinjerto restrictivo o RAS)^{20,23}. El correlato clínico más importante del rechazo crónico es BOS²⁴. Se define BOS como una disminución persistente del VEF₁ a $\leq 80\%$ del basal post trasplante, que se mantiene por un mínimo de 3 semanas en ausencia de otra causa identificable^{24,25}. Es la mayor causa de morbilidad tardía. Se describe que un 41,4% de los pacientes tendrían BOS a los 5 años y 67,1% a los 10 años, siendo la sobrevida media tras el diagnóstico de 3 a 5 años^{3,20,26}. En una casuística chilena, se describe que lo presenta un 23% a los 3 años y 57% a los 5 años²⁷.

El mecanismo de BOS aún no se comprende del todo. Existiría un daño del epitelio bronquial con inflamación crónica local, llevando a una respuesta de reparación fibrótica y una transición de células epiteliales a fibroblastos, resultando en una remodelación y obliteración del lumen de la vía aérea²⁰. BOS es el resultado final de las respuestas inmunes innatas y adaptativas. La inflamación neutrofílica es fundamental en su patogenia, generando estrés oxidativo local y daño tisular. La IL-17 (producida predominante por células T CD8⁺); al estimular las células

del músculo liso de la vía aérea y las células del epitelio bronquial, induce la producción de IL-8 atrayendo localmente a neutrófilos²⁰. Por otra parte, el hialuronano, promueve la inflamación neutrofílica vía estimulación de TLR. Se ha observado un aumento de hialuronano en lavado broncoalveolar en pacientes con BOS, sugiriendo otro mecanismo de activación de inmunidad innata²⁸.

Los signos de atrapamiento aéreo y patrón en mosaico en tomografía computada de tórax en espiración son considerados típicos. Sin embargo, el diagnóstico definitivo es el hallazgo en biopsia de bronquiolititis obliterante o constrictiva. Lamentablemente, el rendimiento de la biopsia transbronquial en estos casos es bajo, por lo cual, el diagnóstico suele ser clínico²⁸.

Existen otros mecanismos no inmunes que contribuyen en la patogenia del BOS, tales como, reflujo gastroesofágico, infecciones e isquemia de la vía aérea²⁹⁻³¹.

Debido a que el pulmón se encuentra expuesto en forma directa a múltiples estímulos ambientales, éstos pueden desencadenar de diversas formas, el daño en el epitelio de la vía aérea. Existe evidencia del factor de riesgo de infecciones tanto bacterianas como virales y fúngicas. La colonización o infección con *Pseudomonas aeruginosa*, aumenta el riesgo de BOS, posiblemente vía inflamación neutrofílica y transición de células epiteliales bronquiales a mesenquimales^{32,33}. La infección por citomegalovirus provoca un aumento de la expresión de moléculas HLA clase I y II en células epiteliales, aumentando la respuesta aloinmune y las citocinas inflamatorias³⁴⁻³⁶. Las quimioquinas CXCL-5 y CXCL-1, que inducen migración y activación neutrofílica, estarían relacionadas con la colonización/infección de patógenos y posterior neutrofilia de la vía aérea siendo cruciales en la transición a BOS³³.

La inmunidad humoral también tiene un rol en la patogenia del BOS³⁷. La generación de *novo* de anticuerpos específicos contra donante HLA se relaciona con el desarrollo de BOS. Por otra parte, la autoinmunidad sería un factor de riesgo para el desarrollo de BOS, dado que, en estos pacientes, se ha encontrado un perfil de autoanticuerpos (anticuerpos anti HLA, colágeno V y K- α 1 tubulina)^{13,38}. Dentro de la evaluación inmunológica de compatibilidad donante-receptor, la primera compatibilidad requerida entre donante y receptor es el grupo sanguíneo del sistema ABO. Además, se evalúa la presencia de anticuerpos anti HLA preformados, presentes en el suero del receptor, en contra de los antígenos HLA expresados en los linfocitos del donante³⁹.

Manejo inmunológico del paciente trasplantado

El tratamiento inmunosupresor 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 inmunosupresor tras un trasplante de órgano sólido⁴⁰.

A. Inmunosupresión inicial o de inducción

Conceptualmente este es el momento en que se debe alcanzar la máxima inmunosupresión. Se inicia en el postoperatorio inmediato, con el objetivo de reducir el RA temprano. Se ha demostrado que el RA es el principal factor de riesgo para RC. Además, la terapia de inducción proporciona un marco temporal más largo para alcanzar los niveles terapéuticos de inhibidores de la calcineurina (CNI) en el período postoperatorio temprano, lo que permite que el trasplante se recupere después de la cirugía, antes de experimentar los efectos tóxicos de CNI^{41,42}.

Existen dos categorías de terapia de inducción (Tabla 1): antagonistas del receptor de interleuquina-2 (IL-2RA) y agentes de depleción de linfocitos monoclonales o policlonales.

1. Antagonistas del receptor de IL-2

Se trata de anticuerpos monoclonales que limitan la proliferación de linfocitos T. Los representantes de este grupo son el basiliximab y daclizumab. Estos son anticuerpos monoclonales dirigidos contra el receptor de IL-2 de LT, lo que impide la activación para/autocrina y la proliferación de células T por la IL-2⁴¹. Según el registro de la Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón (ISHLT), basiliximab es la terapia de inducción más utilizada³.

2. Agentes anti-linfocitos T

El LT, principalmente, es quien da inicio y coordinación de la respuesta inmune responsable del rechazo, por lo cual, la mayoría de los fármacos inmunosupresores disponibles interfieren en un momento u otro con su activación, producción de citocinas y expansión clonal.

2.1. Globulinas policlonales anti linfocitos (ATG) producen depleción de LT, a través de la lisis celular, mediada por complemento y relacionada con anticuerpos y mediante opsonización y fagocitosis por macrófagos⁴³.

2.2. Muromonab/OKT3 es un agente monoclonal de depleción de linfocitos que actúa a través de la unión del complejo receptor CD3 presente en todos los LT⁴³.

2.3. Alemtuzumab es un agente monoclonal que destruye los linfocitos y actúa a través de la unión de CD52 en la superficie celular de LB y LT, monocitos, macrófagos y NK⁴⁴.

B. Inmunosupresión de mantención

La inmunosupresión de mantención en el trasplante pulmonar, como en otros órganos, se basa en combinaciones de fármacos que permitan minimizar algunos efectos secundarios y conseguir el estado inmunosupresor ideal⁴⁵. Generalmente se intenta conseguir esto con una combinación triple (Tabla 1) formada por un inhibidor de la calcineurina (ciclosporina o tacrolimus), un fármaco antimetabolito (azatioprina o micofenolato) y corticoides.

Inhibidores de la calcineurina CNI (Ciclosporina A y Tacrolimus)

Al unirse con esta enzima se bloquea la transcripción de IL-2. El más utilizado es tacrolimus dado que la mayoría de los estudios han demostrado mejoría en la incidencia de rechazo y disfunción crónica alográfica al comparar con ciclosporina⁴⁶.

Inhibidores de la síntesis de las purinas

Azatioprina o micofenolato, los cuales, suprimen la proliferación de LT y LB. Los reportes iniciales eran favorables a micofenolato frente a azatioprina en relación a rechazo agudo, pero los estudios siguientes muestran incidencia similar de rechazo agudo, sobrevida y rechazo crónico. Actualmente se utiliza micofenolato de primera línea y es mejor tolerado por los pacientes⁴⁷.

Corticoides

Por vía sistémica, su efecto inmunosupresor radica en el bloqueo de la transcripción génica de IL-2 y 6, bloqueo en la función fagocítica, reducción en la expresión de moléculas de adhesión e inducción de apoptosis en los linfocitos.

Según el registro 2019 de ISHLT, la combinación más utilizada en terapia de mantención al año de seguimiento incluye: tacrolimus, micofenolato y prednisona.

Inmunomodulación

Algunos medicamentos utilizados como profilaxis en el trasplante han demostrado propiedades inmunomoduladoras, actualmente en estudio para su utilización con esta nueva función en el trasplante pulmonar.

1. Azitromicina, y otros macrólidos, han mostrado propiedades inmunomoduladoras, que

Tabla 1. Fármacos históricamente usados en manejo inmunológico del trasplante

Fármaco	Mecanismo de acción
<i>Terapia de inducción</i>	
Agentes anti linfocitos T	
• ATG	Lisis celular mediada por complemento y relacionada con anticuerpos.
• OKT3	Bloqueo complejo receptor CD3 de LT
• Alemtuzumab	CD52 en la superficie celular de LB y LT, monocitos, macrófagos y NK
Antagonistas Receptor IL-2	
• Dasiliximab	Saturan subunidad alfa de R- IL2 de LT
• Daclizumab	
<i>Terapia de mantención</i>	
Corticoides	Bloqueo transcripción génicas de citoquina y su secreción Inhibición de la función fagocítica Reducción en la expresión de moléculas de adhesión Inducción de apoptosis de linfocitos
Inhibidores de calcineurina	
• Ciclosporina	Inhibe transcripción génica de IL-2
• Tacrolimus	Reduce activación LT
Antimetabolitos	
• Azatriopina	Inhiben biosíntesis de purinas
• Micofenolato	Suprimen proliferación de LT y LB
mTOR (mammalian target of rapamycin)	
• Sirolimus	Inhibe síntesis de DNA y proteínas a través de la inhibición de quinasa ciclino dependiente
• Everolimus	

son logradas mediante la acción o interacción con múltiples citocinas y quimoquinas, disminuyendo la inflamación y la subsecuente remodelación de la vía aérea. Además, limitan la adherencia de las bacterias y la formación del biofilm de la vía aérea, lo cual, podría generar un efecto protector contra la infección y subsecuente inflamación en estos pacientes⁴⁴.

2. Vitamina D muestra efectos antiinflamatorios a nivel pulmonar, debido a la inhibición local de NF- κ B y de la actividad de la proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK), atenuando así la secreción de citocinas y quimiocinas inflamatorias, (IL-1 β , IL-6 e IL-8) y la quimiotaxis de células inflamatorias. La suplementación con vitamina D se ha estudiado en diversas patologías respiratorias crónica y también en el trasplante pulmonar. Los niveles bajos de 25 (OH) D (< 30 ng/ml), se asociaron con un aumento del rechazo agudo y las tasas de infección, VEF₁ más bajo y peor supervivencia después de trasplante pulmonar⁴⁸. Sin embargo, un ensayo de Vos et al., doble ciego, aleatorizado, controlado de vitamina D oral una vez al mes (colecalfiferol, 100.000 UI) versus

placebo durante 2 años en adultos receptores de trasplante de pulmón, no demostró una diferencia significativa en la prevalencia de CLAD, ni en los efectos clínicos inmunomoduladores o beneficiosos innatos en comparación con el placebo⁴⁹.

3. Antagonistas de los receptores de leucotrienos, han demostrado propiedades antiinflamatorias, que tiene un efecto particular en la inflamación eosinofílica de la vía aérea. Sin embargo, la evidencia actual disponible sigue entregando resultados contradictorios^{50,51}.

Comentarios

El emparejamiento o *match* donante-receptor, la disminución del tiempo de isquemia, la inmunosupresión, la prevención de inflamación como infecciones virales, bacterianas, fúngicas, el uso de fármacos inmunomoduladores como azitromicina, son alguna de las tantas estrategias en la prevención del deterioro del pulmón trasplantado⁵²⁻⁵⁴. Aún existen aspectos de la fisiopatología que no están del todo claros y cuya investigación

está en desarrollo. La sobrevida del trasplante pulmonar aún es pobre, en consecuencia, se necesitan más estudios para optimizar el manejo de estos pacientes y ofrecer una mejor calidad de vida a largo plazo con la menor cantidad de efectos secundarios de los tratamientos que debe recibir.

Glosario

Aloinjerto	: injerto trasplantado entre dos sujetos de la misma especie con una composición génica diferente.
ATG	: globulinas policlonales anti-linfocitos.
BALT	: <i>bronchus-associated lymphoid tissue</i> , tejido linfoide asociado a bronquios
BOS	: <i>Bronchiolitis Obliterans Syndrome</i> , Síndrome bronquiolitis obliterante.
CLAD	: <i>Chronic Lung Allograft Dysfunction</i> ; disfunción crónica del aloinjerto pulmonar.
CNI	: Inhibidores de la calcineurina.
CPA	: células presentadora de antígeno.
DAMPs	: <i>damage-associated molecular patterns</i> .
HLA	: <i>human leucocyte antigen</i> .
IL	: Interleucina.
IRI	: Injuria isquemia reperfusión.
LB	: Linfocito B.
LT	: Linfocito T.
LTh	: Linfocito T Helper.
MHC	: moléculas de histocompatibilidad.
NK	: <i>Natural killer</i> .
PAMPs	: <i>pathogen associated molecular patterns</i> ; patrones moleculares asociados a patógenos.
PRRs	: <i>pattern recognition receptor</i> ; receptores que reconocen patrones.
RA	: rechazo agudo.
RC	: rechazo crónico.
RHA	: rechazo hiperagudo.
TLR	: <i>Toll-like Receptors</i> .
Xenoinjerto	: injerto trasplantado entre sujetos de diferentes especies.

Referencias bibliográficas

- SANTILLÁN-DOHERTY P, JASSO-VICTORIA R, OLMOS-ZÚÑIGA R, SOTRES-VEGA A, ARGOTE-GREENE LM, ESCALANTE-TATTERSFIELD T, et al. Trasplante de pulmón. Revista de investigación clínica 2005; 57: 350-7.
- MELO TJ, PARADA CMT, SALINAS FM, LAZO PD, CLAVERO RJM, VILLALABEITÍA RE, et al. Trasplante pulmonar en niños y adolescentes: Experiencia Clínica Las Condes. Rev Chil Enferm Respir 2015; 31: 201-6.
- CHAMBERS DC, CHERIKH WS, HARHAY MO, HAYES D, HSICH E, KHUSH KK, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult lung and heart-lung transplantation Report-2019; Focus theme: Donor and recipient size match. J Heart Lung Transplant 2019; 38: 1042-55.
- VIGNESWARAN W, GARRITY E, ODELL J. Lung Transplantation: Principles and Practice. CRC Press, 2016.
- CHEN GY, NUÑEZ G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. Nat Rev Immunol 2010; 10: 826-37.
- ABBAS AK, LICHTMAN AH, PILLAI S, BAKER DL, BAKER A. Cellular and molecular immunology. 9th Edition. 2018. Cellular and Molecular Immunology - 9th Edition at <https://www.elsevier.com/books/cellular>
- HERRERA OB, GOLSHAYAN D, TIBBOTT R, SALCIDO OCHOA F, JAMES MJ, MARELLI-BERG FM et al. A novel pathway of alloantigen presentation by dendritic cells. J Immunol 2004; 173: 4828-37.
- RUIZ P, MALDONADO P, HIDALGO Y, GLEISNER A, SAUMA D, SILVA C, et al. Transplant Tolerance: New Insights and Strategies for Long-Term Allograft Acceptance. Clinical & developmental immunology 2013; 2013: 210506.
- SHILLING RA, WILKES DS. Immunobiology of chronic lung allograft dysfunction: new insights from the bench and beyond. Am J Transplant 2009; 9: 1714-8
- RANDALL TD. Bronchus-associated lymphoid tissue (BALT) structure and function. Adv Immunol 2010; 107: 187-241.
- THAUNAT O, FIELD A-C, DAI J, LOUEDEC L, PATEY N, BLOCH M-F, et al. Lymphoid neogenesis in chronic rejection: evidence for a local humoral alloimmune response. Proc Natl Acad Sci USA 2005; 102: 14723-8.
- SALOMON B, BLUESTONE JA. Complexities of CD28/B7: CTLA-4 Costimulatory Pathways in Autoimmunity and Transplantation. Annual Review of Immunology 2001; 19: 225-52.
- SAINI D, WEBER J, RAMACHANDRAN S, PHELAN D, TIRIVEEDHI V, LIU M, et al. Alloimmunity-induced autoimmunity as a potential mechanism in the pathogenesis of chronic rejection of human lung allografts. J Heart Lung Transplant 2011; 30: 624-31.
- WEBER DJ, WILKES DS. The role of autoimmunity in obliterative bronchiolitis after lung transplantation. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2013; 304: L307-11.
- HALLORAN P. Molecular Mechanisms of Immunosuppressive Drugs and Their Importance in Optimal Clini-

- cal Outcomes. Disponible en <http://www.medscape.org/viewarticle/416381>.
16. DHUPKAR P, GORDON N. Interleukin-2: Old and New Approaches to Enhance Immune-Therapeutic Efficacy. *Adv Exp Med Biol* 2017; 995: 33-51.
 17. SCHEFFERT JL, RAZA K. Immunosuppression in lung transplantation. *J Thorac Dis* 2014; 6: 1039-53.
 18. GAUTHIER JM, LI W, HSIAO H-M, TAKAHASHI T, AREFANIAN S, KRUPNICK AS, et al. Mechanisms of Graft Rejection and Immune Regulation after Lung Transplant. *Ann Am Thorac Soc* 2017; 14: S216-9
 19. HACHEM RR: Humoral responses after lung transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2016; 21:267-71
 20. VERLEDEN SE, RUTTENS D, VANDERMEULEN E, VANEYLEN A, DUPONT LJ, VAN RAEMDONCK DE, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome and restrictive allograft syndrome: do risk factors differ? *Transplantation* 2013; 95: 1167-72
 21. LAUBACH VE, SHARMA AK. Mechanisms of lung ischemia-reperfusion injury. *Curr Opin Organ Transplant* 2016; 21: 246-52
 22. BHARAT A, KREISEL D. Immunopathogenesis of Primary Graft Dysfunction After Lung Transplantation. *Ann Thorac Surg* 2018; 105:671-4
 23. SATO M, HWANG DM, WADDELL TK, SINGER LG, KESHAVJEE S. Progression pattern of restrictive allograft syndrome after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2013; 32: 23-30
 24. MEYER KC, RAGHU G, VERLEDEN GM, CORRIS PA, AURORA P, WILSON KC, et al. ISHLT/ATS/ERS BOS Task Force Committee, ISHLT/ATS/ERS BOS Task Force Committee: An international ISHLT/ATS/ERS clinical practice guideline: diagnosis and management of bronchiolitis obliterans syndrome. *Eur Respir J* 2014; 44: 1479-503.
 25. ESTENNE M, MAURER JR, BOEHLER A, EGAN JJ, FROST A, HERTZ M, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: an update of the diagnostic criteria. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21: 297-310.
 26. YUSEN RD, EDWARDS LB, KUCHERYAVAYA AY, BENDEN C, DIPCHAND AI, DOBBELS F, et al. International Society for Heart and Lung Transplantation: The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-first adult lung and heart-lung transplant report-2014; focus theme: retransplantation. *J Heart Lung Transplant* 2014; 33: 1009-24.
 27. PARADA CMT, MELO TJ, SEPÚLVEDA LC, LAZO PD, LINACRE SV, VILLALABEITÍA RE, et al. Trasplante pulmonar en pacientes portadores de fibrosis pulmonar: caracterización de una cohorte de 87 pacientes. *Rev Chil Enferm Respir* 2015; 31: 189-94.
 28. TODD JL, PALMER SM. Bronchiolitis obliterans syndrome: the final frontier for lung transplantation. *Chest* 2011; 140: 502-8.
 29. BELPERIO JA, WEIGT SS, FISHBEIN MC, LYNCH JP. Chronic lung allograft rejection: mechanisms and therapy. *Proc Am Thorac Soc* 2009; 6: 108-21.
 30. WEIGT SS, WALLACE WD, DERHOVANESSIAN A, SAGGAR R, SAGGAR R, LYNCH JP, et al. Chronic allograft rejection: epidemiology, diagnosis, pathogenesis, and treatment. *Semin Respir Crit Care Med* 2010; 31: 189-207.
 31. GULACK BC, MEZA JM, LIN SS, HARTWIG MG, DAVIS RD. Reflux and allograft dysfunction: is there a connection? *Thorac Surg Clin* 2015; 25: 97-105.
 32. BORTHWICK LA, CORRIS PA, MAHIDA R, WALKER A, GARDNER A, SUWARA M, et al. TNF α from classically activated macrophages accentuates epithelial to mesenchymal transition in obliterative bronchiolitis. *Am J Transplant* 2013; 13: 621-33.
 33. GREGSON AL, WANG X, WEIGT SS, PALCHEVSKIY V, LYNCH JP, ROSS DJ. Interaction between Pseudomonas and CXC chemokines increases risk of bronchiolitis obliterans syndrome and death in lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 518-26.
 34. GANDHI MK, KHANNA R. Human cytomegalovirus: clinical aspects, immune regulation, and emerging treatments. *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 725-38.
 35. IBRAHIM L, DOMINGUEZ M, YACOUB M: Primary human adult lung epithelial cells in vitro: response to interferon-gamma and cytomegalovirus. *Immunology* 1993; 79: 119-24
 36. GEIST LJ, DAI LY: Cytomegalovirus modulates interleukin-6 gene expression. *Transplantation* 1996; 62: 653-8
 37. VERLEDEN SE, SACREAS A, VOS R, VANAU-DENAERDE BM, VERLEDEN GM. Advances in Understanding Bronchiolitis Obliterans After Lung Transplantation. *Chest* 2016; 150: 219-25.
 38. SHAH AS, NWAKANMA L, SIMPKINS C, WILLIAMS J, CHANG DC, CONTE JV. Pretransplant panel reactive antibodies in human lung transplantation: an analysis of over 10,000 patients. *Ann Thorac Surg* 2008; 85: 1919-24.
 39. HADJILIADIS D, CHAPARRO C, REINSMOEN NL, GUTIERREZ C, SINGER LG, STEELE MP, et al. Pretransplant panel reactive antibody in lung transplant recipients is associated with significantly worse post-transplant survival in a multicenter study. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: S249-254.
 40. BHORADE SM, STERN E: Immunosuppression for lung transplantation. *Proc Am Thorac Soc* 2009; 6: 47-53.
 41. SNELL GI, WESTALL GP, PARASKEVA MA. Immunosuppression and allograft rejection following lung transplantation: evidence to date. *Drugs* 2013; 73: 1793-813.
 42. SHARPLES LD, MCNEIL K, STEWART S, WALLWORK J. Risk factors for bronchiolitis obliterans: a systematic review of recent publications. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21:271-81.

43. KNOOP C, HAVERICH A, FISCHER S. Immunosuppressive therapy after human lung transplantation. *Eur Respir J* 2004; 23:159-71.
44. VAN HERCK A, VERLEDEN SE, VANAUDENAERDE BM, VERLEDEN GM, VOS R. Prevention of chronic rejection after lung transplantation. *J Thorac Dis* 2017; 9:5472-88.
45. BORRO JM. Avances en la inmunosupresión del trasplante pulmonar. *Med Intensiva* 2013; 37:44-9.
46. FAN Y, XIAO Y-B, WENG Y-G. Tacrolimus versus cyclosporine for adult lung transplant recipients: a meta-analysis. *Transplant Proc* 2009; 41:1821-4.
47. CHUNG PA, DILLING DF. Immunosuppressive strategies in lung transplantation. *Annals of Translational Medicine* 2020; 8: 409.
48. LOWERY EM, BEMISS B, CASCINO T, DURAZO-ARVIZU RA, FORSYTHE SM, ALEX C. Low vitamin D levels are associated with increased rejection and infections after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31:700-7.
49. VOS R, RUTTENS D, VERLEDEN SE, VANDERMEULEN E, BELLON H, VAN HERCK A, et al. High-dose vitamin D after lung transplantation: A randomized trial. *J Heart Lung Transplant* 2017; 36: 897-905.
50. OR R, GESUNDHEIT B, RESNICK I, BITAN M, AVRAHAM A, AVGIL M, et al. Sparing effect by montelukast treatment for chronic graft versus host disease: a pilot study. *Transplantation* 2007; 83:577-81.
51. RUTTENS D, VERLEDEN SE, DEMEYER H, VAN RAEMDONCK DE, YSERBYT J, DUPONT LJ, et al. Montelukast for bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation: A randomized controlled trial. *PLoS ONE* 2018; 13:e0193564.
52. HAYES D, WHITSON BA, GHADIALI SN, TOBIAS JD, MANSOUR HM, BLACK SM. Influence of HLA Mismatching on Survival in Lung Transplantation. *Lung* 2015; 193:789-97.
53. DICK A, HUMPE A, KAUCHE T. Impact, Screening, and Therapy of HLA Antibodies in Patients before and after Lung Transplantation. *Transfus Med Hemother* 2019; 46:337-47.
54. TIKKANEN JM, SINGER LG, KIM SJ, LI Y, BINNIE M, CHAPARRO C, et al. De Novo DQ Donor-Specific Antibodies Are Associated with Chronic Lung Allograft Dysfunction after Lung Transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194: 596-606.

Correspondencia a:

Dra. Patricia Díaz Amor
Programa de Fisiopatología, ICBM
Facultad de Medicina, Universidad de Chile.
Avda. Salvador 486. Providencia, Santiago, Chile
Email: patriciadiazamor@gmail.com