

# Consideraciones en la derivación y selección de candidatos a trasplante pulmonar

JOEL MELO T.\*, CARLOS BRAVO M.\*\*, VÍCTOR MONFORTE T.\*\* y ANTONIO ROMÁN B.\*\*

## Consideration in referral and selection of candidates for lung transplantation

*Lung transplantation has been consolidated as a treatment option in patients with advanced and non-neoplastic chronic respiratory diseases, improving survival and quality of life in well selected candidates. Good coordination with a transplant center is fundamental to enable better access to the transplantation of our patients. It is about offering all available resources to patients without significant comorbidities who are more likely to benefit from the transplant. International guidelines help to decide when the patient should be referred, listed and the time of transplant. This review is a critical analysis about the current referral criteria and addresses a number of aspects of the patient that should be taken into account and seek to give greater clarity to the general pulmonologist about the criteria about the timing and type of patients that should be sent to a transplant center.*

**Key words:** Lung transplantation, referral, comorbidity, pulmonologists.

## Resumen

*El trasplante de pulmón se ha consolidado como una opción de tratamiento en pacientes con enfermedades respiratorias crónicas avanzadas y no neoplásicas mejorando la supervivencia y la calidad de vida en candidatos bien seleccionados. Una buena coordinación con un centro de trasplante es fundamental para posibilitar un mejor acceso al trasplante de nuestros pacientes. Se trata de ofrecer todos los recursos disponibles a pacientes sin comorbilidades significativas que tienen más probabilidad de beneficiarse del trasplante. Existen guías internacionales que ayudan a decidir cuando el paciente debe ser derivado, ingresar a lista y el momento del trasplante. Esta revisión es un análisis crítico de los actuales criterios de referencia y aborda una serie de aspectos del paciente que deben ser tomados en cuenta y que pretenden dar mayor claridad al neumólogo general de cuando y que pacientes enviar a un centro de trasplante.*

**Palabras clave:** Trasplante de pulmón, referencia, comorbilidades, neumólogos.

## Introducción

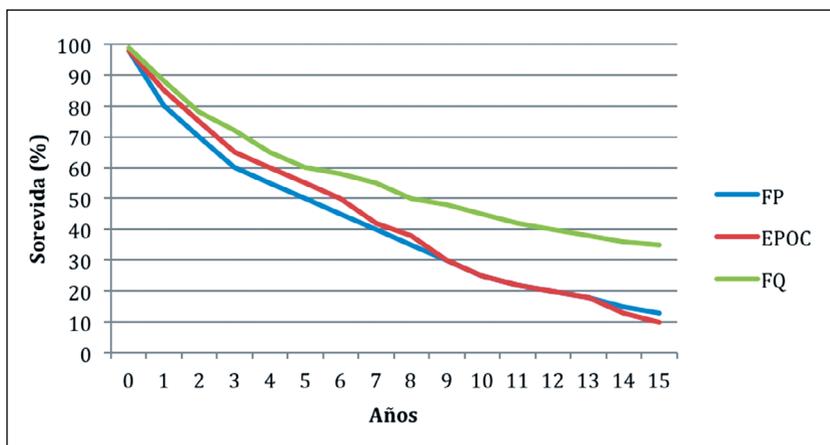
Actualmente el trasplante pulmonar es una opción terapéutica para pacientes con enfermedad pulmonar avanzada, donde esta sea progresiva a pesar de tratamiento médico. En los últimos 30 años los avances en las técnicas quirúrgicas, el manejo médico post trasplante y la adecuada selección de donantes y receptores han contribuido a mejorar los resultados. Según el último registro

de la Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón (ISHLT) que incluye datos de 134 centros de trasplante a nivel mundial, la supervivencia de pacientes adultos trasplantados de pulmón a 1, 5 y 10 años fue del 80%, 54%, y 32% respectivamente<sup>1</sup> (Figura 1).

Cuando referir a un paciente a un centro de trasplante, quienes son candidatos adecuados y cuales no; y por lo tanto, quienes tienen mayor probabilidad de beneficiarse de un trasplante pul-

\* Centro de Enfermedades Respiratorias Clínica Las Condes. Centro de Trasplante Clínica Las Condes. Programa de Trasplante Instituto Nacional del Tórax. Santiago, Chile.

\*\* Servei de Pneumologia. Programa Catalán de Trasplante Pulmonar. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. CIBERES. Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.



**Figura 1.** Sobrevida de pacientes con trasplante pulmonar según diagnóstico. FQ: Fibrosis Quística; EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; FP: Fibrosis Pulmonar. Sobrevida promedio: FQ: 8,3 años; EPOC: 5,5 años; FP: 4,7 años. Modificada de Yusen et al<sup>1</sup>.

monar<sup>2</sup>, son conceptos que han ido cambiando y con los cuales médicos neumólogos y especialistas en medicina interna deberían estar familiarizados. La derivación temprana a un centro de trasplante es esencial; con un tiempo adecuado que permita un buen estudio del potencial candidato, además de conocer e informar al paciente y su familia de los riesgos y beneficios del trasplante, de identificar contraindicaciones y una serie de factores de riesgo corregibles pre trasplante que se asocian a peor resultado post trasplante como: enfermedad coronaria, estado nutricional, diabetes mal controlada, etc. Existen guías recientes sobre recomendaciones de selección de candidatos para trasplante pulmonar<sup>2,3</sup>; la mayor parte de éstas se basan en recomendaciones de expertos, estudios retrospectivos y registros internacionales.

La referencia, estudio y selección del potencial candidato debe entenderse como un proceso que requiere etapas; con decisiones y evaluaciones multidisciplinarias que permitan que el trasplante en un candidato bien seleccionado logre su principal objetivo que es mejorar la supervivencia acompañado de una mejoría en la calidad de vida.

Esta revisión es una actualización de los criterios internacionales de referencia de un paciente a un centro de trasplante, además, enfatiza una serie de aspectos claves que deben ser considerados a la hora de decidir si un paciente es buen candidato para trasplante como edad, estado nutricional, cirugías previas y comorbilidades que pueden tener impacto en los resultados del trasplante.

### **Indicaciones de trasplante**

Pacientes aquejados de una enfermedad respiratoria crónica y no neoplásica en fase avanzada, que se encuentren en insuficiencia respiratoria,

donde se hayan agotado las herramientas terapéuticas y que tenga una probabilidad alta de muerte en un corto período de tiempo, son susceptibles de ser evaluados para un eventual trasplante. Según el registro de la ISHLT las principales indicaciones de trasplante son la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (31%), la enfermedad pulmonar difusa (30%) y la Fibrosis Quística (FQ) (16%). Menos frecuentes son la Hipertensión Pulmonar (4,4%), Sarcoidosis 2,5% y la Linfangoiomiomatosis (LAM) (1%)<sup>1</sup>.

### **Etapas del trasplante pulmonar**

Los objetivos del trasplante son prolongar la supervivencia y mejorar la calidad de vida del paciente. Para lograr esto, es esencial entender que el trasplante es un proceso que requiere el compromiso del médico y del hospital que deriva al paciente, del equipo multidisciplinario del centro de trasplante y del propio paciente con el soporte social y familiar que es necesario pre y post trasplante. La evaluación adecuada del paciente permitirá decidir de mejor manera el momento óptimo de inclusión a lista para trasplante. El objetivo no es trasplantar al paciente ni muy precoz dentro de la evolución de su enfermedad ni muy tardíamente donde el paciente se encuentre tan grave o frágil en que el riesgo operatorio sea muy alto o que determine que las posibilidades de supervivencia a corto y mediano plazo sean mínimas.

El proceso del trasplante involucra varias etapas:

#### **a) Referencia**

El momento de la derivación dependerá de la enfermedad de base. Hay patologías como la Fibrosis Pulmonar que son de rápida progresión

y que deben ser referidas prontamente después de haber realizado el diagnóstico. El neumólogo general debe conocer no sólo cuando referir al paciente, sino también estar familiarizado con los requisitos y contraindicaciones generales para enviar a un paciente a un centro de trasplante (Tablas 1 y 2).

**b) Estudio del candidato**

Proceso de evaluación del paciente con estudios complementarios que permitan verificar la condición general del paciente para someterse a trasplante y para detección de potenciales contraindicaciones absolutas o relativas. El candidato recibe información básica como: el trasplante es una cirugía de alto riesgo, asociada a complicaciones como rechazo e infecciones, que debe tomar medicamentos de por vida y datos de supervivencia post trasplante. Será presentado en reunión multidisciplinaria y se decidirá ya sea: ingreso a lista, rechazo por alguna contraindicación, o seguimiento en consultas si presenta estabilización de la enfermedad.

**c) Paciente en lista**

El paciente debe iniciar un programa de rehabilitación, recibirá apoyo nutricional y soporte psicológico y/o psiquiátrico con el fin de controlar y optimizar su situación previo al trasplante. Se controlará regularmente en una unidad de trasplante con el fin de evaluar deterioro clínico o descompensaciones que justifiquen priorizar el momento del trasplante o identificar circunstancias que hagan que el paciente sea retirado de lista en forma transitoria o definitiva.

La Tabla 3 muestra los recientes criterios de referencia y de inclusión en lista para trasplante.

**d) Paciente trasplantado**

Requiere controles regulares por el equipo de trasplante con el fin de reforzar educación, monitorización de niveles de fármacos inmunosupresores, función pulmonar y detección precoz de complicaciones como infecciones, rechazo; y/o efectos adversos asociados a medicamentos.

**Consideraciones en la selección del candidato a trasplante pulmonar**

Una limitada disponibilidad de pulmones para trasplante, asociado a una demanda crecientes de pacientes para evaluación, hace necesario una adecuada selección que permita definir que grupo de pacientes tienen mayores probabilidades de beneficiarse del trasplante. Por otro lado, la ex-

**Tabla 1. Contraindicaciones absolutas: Modificado de Consenso de ISHLT<sup>3</sup>**

Historia de malignidad últimos 2 años Es aconsejable 5 años libres de enfermedad
Daño irreversible de algún órgano vital Enfermedad Coronaria no revascularizable
Infección crónica por gérmenes resistentes no posibles de ser controlados pretrasplante Tuberculosis activa
Deformidad torácica significativa
IMC $\geq 35$ kg/m <sup>2</sup>
Patología psiquiátrica grave que impida cumplir o adherir a terapia
Ausencia de soporte social
Adicción activa a sustancia
Severa limitación funcional con pobre potencial de rehabilitación

ISHLT: Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón.

**Tabla 2. Contraindicaciones relativas: Modificado de Consenso ISHLT<sup>3</sup>**

Edad > 65 años con poca reserva fisiológica y/u otras contraindicaciones relativas
IMC > 30 kg/m <sup>2</sup> Desnutrición severa
VMI/Sistema de soporte extracorpóreo
Pacientes infectados por VHB, VHC, VIH
Colonización o infección con gérmenes multirresistentes Infección con <i>Burkholderia cenocepacia</i> , <i>Burkholderia gladioli</i> y <i>Mycobacterium abscessus</i>
Osteoporosis severa sintomática
Condiciones médicas no tratadas: Úlcera péptica, Reflujo gastroesofágico, Diabetes Mellitus, Epilepsia

ISHLT: Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón. VMI: ventilación mecánica invasiva.

periencia adquirida a nivel mundial ha permitido una creciente liberación de criterios de selección de receptores<sup>4</sup> que deben ser considerados actualmente.

**Edad**

De acuerdo a las recomendaciones internacionales la edad > 65 años se considera una contraindicación relativa para trasplante<sup>2,3</sup>; A pesar de esto, conforme a la mejoría en la sobrevida de la población general, la proporción de pacientes que

**Tabla 3. Criterios de derivación y trasplante pulmonar de ISHLT<sup>3</sup>**

	<b>Criterios de derivación</b>	<b>Criterios de trasplante</b>
Fibrosis pulmonar	<ul style="list-style-type: none"> <li>Evidencia histológica o radiológica de UIP o NSIP fibrosa</li> <li>CVF &lt; del 80% del predicho o DLco &lt; 40%</li> <li>Limitación funcional atribuible a su enfermedad pulmonar</li> <li>Requerimiento de oxígeno</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Caída &gt; 10% CVF en 6 meses</li> <li>Caída &gt; 15% DLco</li> <li>Desaturación &gt; 88% en TC6M</li> <li>Distancia &lt; 250 m en TC6M</li> <li>Hipertensión pulmonar</li> </ul>
Fibrosis quística y bronquiectasias no fibrosis quística	<ul style="list-style-type: none"> <li>VEF<sub>1</sub> &lt; 30% o rápido deterioro</li> <li>TC6M &lt; 400 m</li> <li>Exacerbación que requiere UCI</li> <li>Aumento de la frecuencia de exacerbaciones que requieren antibióticos</li> <li>Neumotórax refractario y/o recurrente</li> <li>Hemoptisis recurrente no controlada con embolización</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Oxígeno dependiente</li> <li>Hipercapnia</li> <li>Requerimiento crónico de VMNI</li> <li>Hipertensión pulmonar (HTP)</li> <li>Rápida declinación de la función pulmonar</li> <li>Clase funcional IV</li> </ul>
EPOC	<ul style="list-style-type: none"> <li>Deterioro progresivo a pesar de máxima terapia</li> <li>Índice BODE &gt; 5</li> <li>PCO<sub>2</sub> &gt; 50 mmHg y/o PaO<sub>2</sub> &lt; 60 mmHg</li> <li>VEF<sub>1</sub> &lt; 25% del predicho</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Índice BODE &gt; 7</li> <li>Una exacerbación aguda con hipercapnia</li> <li>HTP moderada o grave</li> <li>VEF<sub>1</sub> &lt; 15 o 20%.</li> </ul>
Enfermedades vasculares pulmonares	<ul style="list-style-type: none"> <li>Clase Funcional III-IV con terapia médica máxima</li> <li>Enfermedad rápidamente progresiva</li> <li>Necesidad de uso de terapia ev para manejo de HTP</li> <li>Con diagnóstico sospecha de enfermedad veno-oclusiva pulmonar o hemangiomatosis capilar pulmonar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Clase funcional III-IV después de 3 meses con terapia combinada</li> <li>TC6M &lt; 350 m</li> <li>IC &lt; 2L/min/m<sup>2</sup></li> <li>P. aurícula derecha &gt; 15 mmHg</li> <li>Hemoptisis significativa, derrame pericárdico o signos de falla progresiva</li> </ul>

UIP: neumonía intersticial usual. NSIP: Neumonía intersticial no específica, CVF: Capacidad vital forzada. DLco: Capacidad de difusión de monóxido de carbono, VEF<sub>1</sub>: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo. TC6M: test de caminata 6 minutos. IC: índice cardiaco. ISHLT: Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón. VMI: ventilación mecánica no invasiva.

se trasplantan sobre este límite de edad se ha ido incrementando con el tiempo. Según el registro de la ISHLT, el 10% y 3% de los receptores trasplantados desde el 2006 al 2012 eran mayores a 65 y 70 de edad respectivamente<sup>5</sup>.

Si bien, hay algunos estudios que muestran que pacientes mayores trasplantados de pulmón tienen una supervivencia similar a pacientes de menor edad, datos de la ISHLT y de UNOS (United Network for Organ Sharing) muestran mayor riesgo de muerte a 1 y 5 años de receptores > 65 años y particularmente > 70 años<sup>5,6</sup>. Por lo anterior, se sugiere que sólo pacientes mayores de 65 años que estén en buena condición general y que no presenten comorbilidades significativas deben ser enviados para evaluación a un centro de trasplante.

### **Estado nutricional**

Tanto la normativa SEPAR como las guías del año 2006 consideran como contraindicación relativa para trasplante a pacientes con Índice

de Masa Corporal (IMC) > 30 kg/m<sup>2</sup> y no hacen referencia al bajo peso<sup>2,7</sup>. En un estudio retrospectivo utilizando la base de datos "UNOS" con más de 11 mil pacientes trasplantados de pulmón la mortalidad post trasplante fue mayor de pacientes con bajo peso (IMC < 18,5), sobrepeso (IMC > 25) y obesidad (IMC > 30)<sup>8</sup>. Los malos resultados de pacientes con bajo peso tendrían relación con el mayor riesgo de muerte por infecciones y disfunción crónica del injerto mientras que los pacientes obesos tendrían mayor riesgo de disfunción primaria de injerto (DPI), un tipo de daño pulmonar agudo que ocurre en las primeras 72 h post trasplante.

Un reciente documento de consenso internacional<sup>3</sup> considera como contraindicación absoluta a pacientes con IMC > 35 kg/m<sup>2</sup> y relativa a pacientes con desnutrición e IMC entre 30-34,9 kg/m<sup>2</sup>. Por lo tanto, una evaluación multidisciplinaria que incluya nutrición, fisioterapia y rehabilitación son esenciales para optimizar estos factores antes del trasplante.

### **Fragilidad**

La fragilidad refleja un estado de mayor vulnerabilidad a un estrés fisiológico. En trasplante de órganos abdominales los pacientes frágiles tienen mayor riesgo de mortalidad en lista de espera y de morbimortalidad post trasplante. Pocos estudios abordan este tema en trasplante de pulmón y los métodos de su evaluación difieren, pero en general son pacientes que han bajado de peso en forma involuntaria, presentan debilidad muscular y tienen poca actividad física. Recientemente se ha visto que la fragilidad es prevalente en candidatos a trasplante pulmonar con un mayor riesgo de ser excluidos de lista y de muerte pre y post trasplante<sup>9,10</sup>. Este parámetro podría ser de ayuda en definir mejor los candidatos a trasplante pulmonar, pero son necesarios más estudios para consensuar y validar de mejor manera la fragilidad en el candidato a trasplante, y el impacto de medidas de intervención pre trasplante en los resultados del trasplante.

### **Tabaco**

Las guías españolas y de la ISHLT consideran como contraindicación absoluta la dependencia a tóxicos como tabaco, alcohol marihuana, etc.<sup>2,3</sup> y lo habitual es que los pacientes sólo sean enrolados en lista para trasplante después de suspensión del tabaco de al menos 6 meses.

Los efectos adversos del tabaco en el post trasplante están bien documentados en trasplante de hígado donde el tabaquismo incrementa la mortalidad por todas las causas principalmente de origen infeccioso y cardiovascular, mientras que en receptores de riñón y corazón se asocian a pérdida de injerto. No hay muchos datos en receptores de pulmón. Recientemente se encontró una mayor prevalencia de eventos oncológicos en pacientes fumadores post trasplante. Entre estos, los cánceres de órgano sólido y en particular el cáncer de pulmón fue más frecuente en fumadores post trasplante que en no fumadores<sup>11</sup>. En una reciente encuesta anónima aleatoria a 158 pacientes trasplantados de pulmón del Hospital Vall de Hebron un 7% de éstos admitieron reasumir el tabaco post trasplante, mientras que Vos y cols., encontraron que un 23% de pacientes trasplantados con EPOC volvieron a fumar post trasplante<sup>12</sup>. Por lo anterior, los centros de trasplante deberían procurar medidas de detección de tabaquismo activo tanto en pacientes en lista de espera como en el seguimiento post trasplante con métodos como cotinina urinaria, niveles de carboxihemoglobina en sangre o medición de monóxido de carbono como método de pesquisa que permita tomar medidas de control.

### **Infecciones**

Una de las principales causas de muerte en el post trasplante son las infecciones. Estas pueden proceder del receptor como una reactivación de alguna infección latente, infecciones de *novo* asociadas a la conexión del injerto al ambiente por la vía aérea, proliferación de gérmenes presentes pre trasplante o ser transmitidas del pulmón nativo en caso de trasplante unipulmonar<sup>13</sup>. Por lo anterior, una cuidadosa evaluación de la microbiología del candidato a trasplante es mandatoria sobre todo en pacientes con enfermedades supurativas como la fibrosis quística.

La *Pseudomonas aeruginosa* frecuentemente está presente en pacientes con FQ pre trasplante y habitualmente son resistentes a antibióticos de uso común. La colonización pre trasplante por estos gérmenes y otras bacterias resistentes como *Stenotrophomonas maltophilia* y *Achromobacter xylosoxidans* no parecen tener impacto significativo en sobrevida post trasplante y por lo tanto, no deberían ser consideradas como contraindicación<sup>14</sup>.

La colonización por micobacterias no TBC es frecuente de encontrar sobre todo en pacientes con FQ donde la infección/colonización ocurre entre un 13-15%<sup>14</sup> siendo un factor de riesgo para el desarrollo de infección post trasplante por lo que, la gran mayoría de los programas intenta terapia de erradicación antes del trasplante y no lo considera una contraindicación absoluta. El trasplante pulmonar en pacientes con infección por *M. Abscessus complex* es controvertido; hay estudios que muestran malos resultados post trasplante y otros más recientes han visto que un manejo antibiótico agresivo pre y post trasplante pueden ser efectivos en minimizar el riesgo de infección<sup>15</sup> y con buena sobrevida post trasplante. La decisión de ingreso a lista deberá ser evaluada caso a caso.

Publicaciones iniciales mostraron una mayor mortalidad, con sobrevidas de 50-67% el primer año post trasplante en pacientes con FQ infectados con *Burkholderia cepacia complex* versus un 83-92% en no infectados. Posteriormente se ha identificado que las cepas de mayor virulencia y con mayor riesgo de muerte post trasplante son las subespecies *B. cenocepacia* y *B. gladioli*. Lo anterior, hace que gran parte de los programas a nivel mundial consideren como contraindicación absoluta la colonización por este germen<sup>14</sup>.

La colonización por *Aspergillus* pre trasplante es frecuente en pacientes con FQ y no es considerada una contraindicación para trasplante. Su aislamiento y colonización en el post trasplante incrementa el riesgo de aspergilosis invasiva y

de disfunción crónica del aloinjerto pulmonar (CLAD). No existe una pauta general de recomendación y distintas estrategias de profilaxis post trasplante son usadas por los distintos programas<sup>16</sup>.

La presencia de micetomas con engrosamiento pleural puede dificultar el explante del pulmón nativo con alto riesgo de diseminación de la infección fúngica al espacio pleural. En una serie pequeña la presencia de micetoma en el pulmón nativo se asoció a una mortalidad perioperatoria de un 45%<sup>17</sup>. Por esto, la mayoría de los centros lo consideran una contraindicación para trasplante.

### ***Virus de inmunodeficiencia humana (VIH)***

Las guías del año 2006 de la ISHLT<sup>7</sup> y la normativa SEPAR de selección de receptores<sup>2</sup> consideran como contraindicación absoluta a candidatos a trasplante pulmonar portadores de VIH. Con las actuales terapias, la sobrevida de pacientes con infección por VIH es prolongada y existe evidencia que la supervivencia de pacientes trasplantados de riñón, hígado y corazón es buena. Reportes aislados de casos en trasplante de pulmón muestran buenos resultados a mediano plazo<sup>18</sup> por lo que la guía actual de la ISHLT consideran como contraindicación relativa la infección por VIH, siempre y cuando el paciente tenga una infección bien controlada y estable, con carga viral indetectable y este con terapia antirretroviral<sup>3</sup>. Sin embargo, el trasplante de pulmón en pacientes VIH debe ser considerada algo excepcional y la decisión final deberá evaluarla cada centro.

### ***Infección por virus hepatitis B y C***

Históricamente la presencia de VHC conlleva un impacto negativo en la sobrevida del injerto en TOS<sup>19</sup> y las guías de 2006 de la ISHLT y de la SEPAR la consideraban una contraindicación absoluta<sup>2,7</sup>. Estudios recientes han mostrado que la supervivencia de receptores VHC (+) y de pacientes infectados con virus de hepatitis B (HbsAb+) que son trasplantados de pulmón no difiere significativamente de receptores con serología negativa<sup>20</sup>. La guía actual de la ISHLT los considera contraindicación relativa siempre y cuando no haya cirrosis, ni hipertensión portal, con un seguimiento adecuado pre y post trasplante<sup>3</sup> por hepatólogo.

### ***Antecedentes de malignidad***

Los trasplantados de órganos sólido tienen mayor riesgo de desarrollar cánceres que la población general, esta puede ser una neoplasia

*de novo*, recidiva de un malignidad preexistente o ser adquirida a través del órgano donado. En caso de que ésta se presente, se ha visto que las neoplasias post trasplante usualmente progresan más rápido y son más refractarias a tratamiento. Las malignidades de *novo* post trasplante más frecuentes son cánceres de piel no melanoma y los desórdenes linfoproliferativos post trasplantes. Por lo anterior, la historia oncológica debería incluir antecedentes familiares y personales del potencial candidato a trasplante. Hay una serie de recomendaciones que se han propuesto en relación al período que uno debería esperar entre el diagnóstico y tratamiento de cáncer del potencial receptor, la decisión de cuando hacer el trasplante y el riesgo de recidiva de la neoplasia previa.

La ISHLT considera que no debería ofrecerse trasplante de pulmón a paciente con historia reciente de malignidad y recomienda trasplante si cumple<sup>3</sup>:

- 2 años libres de enfermedad: para cánceres de piel localizados no melanoma tratados.
- 5 años libre de enfermedad para pacientes con historia de malignidad hematológica, sarcomas, melanomas, cáncer de mama, vejiga y riñón.

El trasplante en pacientes con adenocarcinoma pulmonar *in situ* y adenocarcinoma pulmonar mínimamente invasivo la guía de la ISHLT lo considera controvertido. Pero dado la alta tasa de recidiva, puede considerarse como una contraindicación para trasplante

### ***Pleurodesis y cirugía torácica previa***

No es infrecuente que un grupo de pacientes al ser referidos para trasplante tengan antecedentes de cirugía torácica previa como pleurodesis por neumotórax recurrente como en LAM y FQ. Sin bien, no presentan una contraindicación para trasplante, el explante es más complejo, con un mayor riesgo de sangrado, particularmente cuando requieren *bypass* cardiopulmonar<sup>17</sup>. El estudio más reciente que incluyó a 238 pacientes trasplantados con cirugía torácica previa, encontró una mayor incidencia de parálisis frénica, reexploración por sangrado e insuficiencia renal al compararlos con pacientes sin cirugía torácica previa; siendo la pleurodesis química y el *bypass* prolongado predictores de mortalidad<sup>21</sup>.

La cirugía de reducción de volumen pulmonar (ELVR) que se realiza en pacientes seleccionados con EPOC puede generar adherencias pleurales que conlleva un mayor riesgo hemorragia, reexploración por sangrado e insuficiencia renal,

cuando se realiza el trasplante<sup>22</sup>. Por lo anterior, se recomiendan procedimientos broncoscópicos de reducción de volumen pulmonar como etapa previa en pacientes que cumplan con criterios establecidos y derivar a trasplante cuando este procedimiento falle o no sea factible de realizar.

En resumen, si bien, la cirugía torácica previa no presenta contraindicación actual para trasplante, pero dado que puede estar asociada a mayores complicaciones como sangrado; el planificar una estrategia quirúrgica pre trasplante se hace necesario para minimizar las potenciales complicaciones y tener mayor probabilidad de un trasplante exitoso.

### ***Ventilación mecánica invasiva (VMI) y oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) pre trasplante***

Los pacientes en lista de espera pueden presentar un agravamiento de su enfermedad y requerir ingreso a unidad de cuidados intensivos con posibilidades de necesitar VMI o soporte extracorpóreo. Estos pacientes se consideran prioridad según el actual sistema de asignación de órganos, pero dada la escasez de donantes, es importante evaluar si estos pacientes se asocian a peores resultados post trasplante.

#### ***Ventilación mecánica invasiva***

Estudios previos siempre han considerado que la VMI pre trasplante es un factor de riesgo de muerte post trasplante. Datos recientes con el nuevo sistema de asignación de órganos (*LAS: Lung Allocation Score*) que incluyen a 419 pacientes que requirieron VMI pre trasplante encontraron que los pacientes ventilados tuvieron 2 veces mayor riesgo de fallecer en los 6 primeros meses post trasplante que los pacientes no ventilados, y este riesgo era mayor en pacientes con FQ<sup>2-4</sup>. El desacondicionamiento, el mayor riesgo de neumonía asociada al ventilador hacen que la VMI este lejos también de ser un puente ideal para trasplante<sup>3</sup>. El equipo médico debería evaluar diariamente al paciente y decidir caso a caso según edad, condición del paciente, días en VMI, experiencia del centro, si el paciente está en condiciones de ser trasplantado o salir de lista de espera.

#### ***Oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO)***

La guía reciente de la ISHLT<sup>3</sup> la considera una contraindicación relativa; recomendándola como puente para trasplante en pacientes jóvenes, con ausencia de disfunción multiorgánica y con buen potencial de rehabilitación. La base de datos

“UNOS” muestra que la supervivencia a 1 año de pacientes trasplantados con ECMO pre trasplante ha ido mejorando con el tiempo, de 30% en 2005 a 75% el año 2010 y en un estudio reciente Fuehner et al<sup>24</sup>, encontraron una significativa mejor supervivencia a 6 meses en pacientes en que se usó ECMO vigil *versus* VMI convencional como puente para trasplante (80% *versus* 50%;  $p = 0,02$ ) La mejoría en las técnicas de soporte (ECMO despierto) les da la posibilidad a los pacientes de nutrirse y rehabilitarse mientras esperan un órgano. En la actualidad, este tipo de soporte es todavía algo excepcional en la mayoría de los centros, no está exento de complicaciones y debería realizarse en centros con experiencia en manejo de este tipo de técnica.

### ***Cardiovasculares***

#### ***Enfermedad coronaria***

Si bien no hay una estrategia consensuada para evaluar enfermedad aterosclerótica en candidatos a trasplante pulmonar, ésta puede ser subclínica y su presencia asociarse a complicaciones mayores como accidentes vasculares, infarto agudo del miocardio (IAM) que potencialmente pueden afectar el peri y post trasplante<sup>25</sup>. Además, la inmunosupresión puede teóricamente contribuir a la progresión de la aterosclerosis. Por lo anterior, la mayoría de los centros solicita a todos los pacientes antes del trasplante un ecocardiograma y/o coronariografía a  $\geq 40-45$  años o de menor edad si presentan otros factores de riesgo cardiovascular. En caso de encontrar en los estudios una enfermedad coronaria significativa, siempre que ésta sea factible de ser tratada por técnica intervencional o cirugía no es considerada una contraindicación para trasplante<sup>3</sup>.

#### ***Hipertensión pulmonar (HTP)***

La HTP en enfermedades pulmonares crónicas es un predictor de severidad de la enfermedad y de mortalidad en pacientes que están en lista de espera<sup>26</sup>. Por lo anterior, su presencia es criterio para trasplante<sup>3</sup>. Con el tiempo puede causar falla ventricular derecha, lo que puede incidir en que el paciente requiera apoyo con soporte extracorpóreo durante la cirugía con mayor riesgo de complicaciones asociadas a esta técnica. Además, es un factor de riesgo de disfunción primaria de injerto post trasplante. Si bien no es una contraindicación para trasplante, la edad del paciente, la función ventricular derecha y la presencia de comorbilidades adicionales permitirá sopesar el riesgo *versus* el beneficio del trasplante en cada paciente.

## **Metabólicos**

### *Diabetes*

La diabetes mellitus (DM) pretrasplante se ha asociado a mayor riesgo de infecciones post trasplante y un estudio reciente encontró efectos en la mortalidad con una supervivencia promedio de 5 años en pacientes con DM pre y post trasplante; en comparación a la sobrevida promedio de 10 años de pacientes no diabéticos<sup>27</sup>. Si bien no es una contraindicación se aconseja una vigilancia estricta de la glicemia en el candidato a trasplante con manejo que incluya dieta, ejercicio y terapia farmacológica.

### *Osteoporosis*

La incidencia de osteoporosis en pacientes con enfermedades pulmonares avanzadas que esperan trasplante se estima entre un 32 a 54%. El tabaquismo, el uso de corticoides y la menor movilidad son factores que la favorecen. La tasa de fracturas en el primer año post trasplante es entre un 6-18%<sup>28</sup>. Aunque la osteoporosis no es una contraindicación para trasplante, debido al impacto negativo que tiene en la morbilidad y en la calidad de vida que las fracturas pueden producir, los médicos generales y especialistas que controlan estos pacientes deberían considerar medidas de prevención e intervención temprana con calcio, vitamina D y/o bifosfonatos antes del trasplante.

### *Disfunción esofágica en esclerodermia (SSc)*

El trasplante de pulmón en estos pacientes es controvertido y muchos centros consideran contraindicado trasplantar a pacientes con SSc con dismotilidad esofágica y gastroparesia, dado que el reflujo gastroesofágico (RGE) y la aspiración asociadas podrían comprometer la función de injerto y favorecer la CLAD post trasplante. Pero trabajos recientes sugieren que la sobrevida, la disfunción primaria de injerto, y el CLAD de pacientes trasplantados con esclerodermia incluso en presencia de enfermedad esofágica es comparable a pacientes trasplantados por otras enfermedades difusas<sup>29</sup>. La guía actual<sup>3</sup> sugiere que el trasplante puede ser realizado en pacientes bien seleccionados; recomendando medidas de control de la dismotilidad esofágica en el post trasplante (terapia médica o quirúrgica).

## **Sistema de asignación de órganos**

El Instituto de Salud Pública de Chile (ISP), administra la lista nacional de espera para tras-

plante de pulmón y junto a la coordinación nacional de trasplante garantizan que el proceso de asignación de órganos sea equitativo y transparente. Cada centro público o privado tras estudiar y evaluar un paciente y según criterios definidos a nivel internacional proponen un candidato ingresando a un listado único nacional ([www.trasplante.cl](http://www.trasplante.cl)) y su opción de trasplante se basaba principalmente en tiempo en lista de espera y grupo sanguíneo. El problema de este sistema es que no permite priorizar patologías que tienen un curso más acelerado como fibrosis pulmonar, lo que sumado a la baja tasa de donantes efectivos que en Chile llega a 5 por millón de habitantes hace que estos pacientes tengan mayores posibilidades de fallecer en lista de espera.

En Estados Unidos (EE.UU.) el año 2005 la UNOS con el objetivo de reducir la mortalidad el lista de espera, priorizar a candidatos basados en urgencia más que en tiempo en lista y que tengan mayor beneficio post trasplante, implementó un sistema usando datos clínicos y demográficos que determinan un puntaje LAS (*Lung Allocation Score*) de 0-100. Un puntaje alto indica que el paciente tiene mayor prioridad en ser trasplantado. En EE.UU. previo a la implementación de LAS un 25% de los pacientes fallecía en lista de espera, esto ha bajado en forma considerable. Además de esto, en el año 2004 el tiempo medio de espera para trasplante en EE.UU era 792 días, bajando a menos de 6 meses desde el año 2006. Si bien el LAS ha logrado en parte sus objetivos, ha determinado que en algunos centros pacientes cada vez más enfermos y graves sean trasplantados. El impacto de ésto se refleja en un estudio reciente que encontró que pacientes con LAS > 75 tuvieron menores tasas de sobrevida y mayor morbilidad post trasplante que pacientes con LAS < 50 que son trasplantados<sup>30</sup>.

Dado lo anterior, en Chile, los distintos centros a nivel nacional han acordado recientemente implementar el LAS como forma de priorización en lista de espera a partir del año 2017. Pero, dado la escasez de donantes, el juicio clínico del equipo de trasplante siempre debería primar a la hora de decidir si un paciente está en condiciones de soportar un trasplante.

Además de esto, las políticas de salud deberían ir orientadas a aumentar la tasa de donación. El "Modelo Español" tras años de trabajo y planificación con estrategias efectivas con una mayor detección y optimización del donante en muerte encefálica la implementación de la donación en asistolia y una mayor flexibilidad en la utilización de donantes con criterios expandidos han permitido que la tasa de donación el 2015 haya sido de

39,7 por millón de habitantes, siendo la más alta a nivel mundial.

## Conclusión

El médico neumólogo general debe conocer que prácticamente cualquier enfermedad respiratoria crónica y no neoplásica en fase terminal puede requerir trasplante como una opción de tratamiento y que una derivación temprana a un centro de trasplante permite una evaluación cuidadosa de la condición del paciente y sus comorbilidades preexistentes que pueden impactar los resultados del trasplante. La adecuada selección del candidato, el tiempo de ingreso a lista y la elección del procedimiento, son funciones del equipo multidisciplinario del centro de trasplante. Además, con el fin de disminuir la mortalidad en lista de espera, se están implementando medidas a nivel nacional con el fin de priorizar de forma más justa a los pacientes que requieren con mayor urgencia el trasplante, pero éstas deben ir acompañadas de una política de salud pública que permita aumentar la reserva de pulmones donados útiles para trasplante.

## Bibliografía

- 1.- YUSEN R, EDWARDS L, DIPCHAND A, GOLDFARB S, KUCHERYAVAYA A, LEVVEY B, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report-2016; Primary Diagnostic Indications for Transplant. *J Heart Lung Transplant* 2016; 35: 1170-84.
- 2.- ROMÁN A, USSETTI P, SOLÉ A, ZURBANO F, BORRO J, VAQUERO J, et al. Normativa para la selección de pacientes candidatos a trasplante pulmonar. *Arch Bronconeumol* 2011; 47: 303-9.
- 3.- WEILL D, BENDEN C, CORRIS P, DARK J, DAVIS D, KESHAVJEE S, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014-An update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2015; 34: 1-15.
- 4.- ROMAN A, SOLE J. Direcciones futuras en el trasplante pulmonar. *Arch Bronconeumol* 2014; 50: 1-2.
- 5.- YUSEN R, CHRITIE J, EDWARDS L, KUCHERYAVAYA A, BENDEN C, DIPCHAND A, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report-2013; Focus Theme: Age. *J Heart Lung Transplant* 2013; 34: 965-78.
- 6.- WEISS E S, MERLO C A, SHAH A S. Impact of advanced age in lung transplantation: an analysis of United Network for Organ Sharing data. *J Am Coll Surg* 2009; 208: 400-9.
- 7.- ORENS J B, ESTENNE M, ARCASOY S, CONTE J V, CORRIS P, EGAN J J, et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update-a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25: 745-55.
- 8.- ALLEN J, ARNAOUTAKIS G, WEISS E, MERLO C, CONTE J, SHAH A. The impact of recipient body mass index on survival after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29: 1026-33.
- 9.- WILSON M E, VAKIL A P, KANDEL P, UNDAVALLI C, DUNLAY S, KENNEDY C C. Pretransplant frailty is associated with decreased survival after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2016; 35: 173-8.
- 10.- SINGER J P, DIAMOND J M, GRIES C J, MC DONOUGH J, BLANC P, SHAH R, et al. Frailty Phenotypes, Disability, and Outcomes in Adult Candidates for Lung Transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: 1325-34.
- 11.- RUTTENS D, VERTEDEEN S E, GOEMINNE P C, POELS K, VANDRMEULEN E, GODDERIS L, et al. Smoking resumption after lung transplantation: standardised screening and importance for long-term outcome. *Eur Respir J* 2014; 43: 300-3.
- 12.- VOS R, DE VUSSER K, SCHAEVERS V, SCHOONIS A, LEMAIGRE V, DOBBELS F, et al. Smoking resumption after lung transplantation: a sobering truth. *Eur Respir J* 2010; 35: 1411-3.
- 13.- RUIZ I, GAVALDA J, MONFORTE V, LEN O, ROMAN A, BRAVO C, et al. Donor-To-Host Transmission of Bacterial and Fungal Infections in Lung Transplantation. *Am J Transplant* 2006; 6: 178-82.
- 14.- CORRIS P A. Lung transplantation for Cystic Fibrosis and Bronchiectasias. *Semin Respir Crit Care Med* 2013; 34: 297-304.
- 15.- SMIBERT O, SNELL G I, BILLS H, WESTALL G P, MORRISSEY C O. Mycobacterium abscessus Complex- a Particular Challenge in the Setting of Lung Transplantation. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2016; 14: 325-33.
- 16.- MONFORTE V, ROMÁN A, GAVALDA J, BRAVO C, TENORIO L, FERRER A, et al. Nebulized Amphotericin B Prophylaxis for Aspergillus Infection in Lung Transplantation: Study of Risk Factors. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 1274-81.
- 17.- KREIDER M, KOTLOFF M. Selection of Candidates for Lung Transplantation. *Proc Am Thorac Soc* 2009; 6: 20-7.
- 18.- KERN R, SEETHAMRAJU H, BLANC P, SINHA N, LOEBE M, GOLDEN J, et al. The Feasibility of Lung Transplantation in HIV-Seropositive Patients. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 6: 882-9.

- 19.- ENGLUM B R, GANAPATHI A M, SPEICHER P J, GULACK B C, SNYDER L D, DAVIS D. Impact of donor and recipients hepatitis C Status in Lung transplantation *J Heart Lung Transplant* 2016; 35: 228-35.
- 20.- MANICKAM P, KRISHNAMOORTHY R, KANAAN Z, GUNASEKARAN P K, CAPPELL M S. Prognostic implications of recipients or donor hepatitis B seropositivity in thoracic transplantation: analysis of 426 hepatitis B surface antigen-positive recipients. *Transpl Infect Dis* 2014; 16: 597-604.
- 21.- SHIGEMURA N, BHAMA J, GRIES C J, KAWAMURA T, CRESPO M, JOHNSON B, et al. Lung transplantation in Patients With Prior Cardiothoracic Surgical Procedures. *Am J Transplant* 2012; 12: 1249-55.
- 22.- FUEHNER T, CLAJUS C, FUGE J, JONIGK D, WELTE T, HAVERICH A, et al. Lung transplantation after endoscopic lung volume reduction *Respiration* 2015; 90: 243-50.
- 23.- SINGER J P, BLANC P D, HOOPEES C, GOLDEN J A, KOFF J L, LEARD L E, et al. The impact of pre-transplant mechanical ventilation on short-and long-term survival after lung transplantation. *Am J transplant* 2011; 11: 2197-204.
- 24.- FUEHNER T, KUEHN C, HADEM J, WIESNER O, GOTTLIEB J, TUDORACHE I, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation in Awake Patients as Bridge to Lung Transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 763-8.
- 25.- CHAIKRIANGKRAI K, JYOTHULA S, JHUN H J, ESTEP J, LOEBE M, SCHEININ S, et al. Impact of pre-operative coronary artery disease on cardiovascular events following lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2016;35:115-21.
- 26.- HAYES D, BLACK S M, TOBIAS J D, KIRKBY S, MANSOUR H M, et al. Influence of Pulmonary Hypertension on Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis Awaiting Lung Transplantation 2016; 101: 246-52.
- 27.- HACKMAN K L, BAILEY M J, SNELL G I, BACH L A. Diabetes Is a Major Risk Factor for Mortality After Lung Transplantation. *Am J Transplant* 2014; 14: 438-45.
- 28.- LYU D M, ZAMORA M R. Medical Complications of Lung Transplantation. *Proc Am Thorac Soc* 2009; 6: 101-7.
- 29.- MIELE C H, SCHWAB K, SAGGAR R, DUFFY E, ELASHOFF D, TSENG C H, et al. Lung Transplant Outcomes in Systemic Sclerosis with Significant Esophageal Dysfunction. A Comprehensive Single-Center Experience. *Ann Am Thorac Soc* 2016; 13: 793-802.
- 30.- RUSSO M J, IRIBARNE A, HONG K N, DAVIES R R, XYDAS S, TAKAYAMA H, et al. High lung allocation score is associated with increased morbidity and mortality following transplantation. *Chest* 2010; 137: 651-7.

---

Correspondencia a:

Dr. Joel Melo T.

Centro de Enfermedades Respiratorias Clínica Las Condes.

Centro de Trasplante Clínica Las Condes.

Programa de Trasplante Instituto Nacional del Tórax.

Santiago, Chile.

Email: joelmelot@hotmail.com