

TRABAJO ORIGINAL

Trasplante pulmonar: Evolución y complicaciones. Experiencia de Clínica Las Condes

M. TERESA PARADA C.*, JORGE MASCARÓ C.*, RODRIGO GIL D.**, ALVARO UNDURRAGA P.**,
RICARDO ESPINOZA A.**, CRISTINA HERZOG O.* y M. TERESA SANTANDER D.*

LUNG TRANSPLANTATION: EVOLUTION AND COMPLICATIONS. CLINICAL EXPERIENCE

Background: Lung transplantation is a valid treatment for some patients with severe lung disease who have a poor prognosis with medical treatment. **Objective:** to evaluate the results and complications of lung transplantation in a series of patients at Clínica Las Condes. **Patients and methods:** 21 lung transplanted patients from April 1999 to May 2003; 10 single and 11 bilateral; mean age 48 years, range 13 to 70 years; 13 men (62%). The most frequent diagnosis was idiopathic pulmonary fibrosis (10 patients; 48%). Mean FVC for restrictive disorders was 1 827 ml (43% predicted) and mean FEV₁ for obstructive disorders was 818 ml, (24%). All patients were dependant on oxygen. **Results:** in the first 30 days after transplantation 3 patients died: cerebral hemorrhage (1), massive hemoptysis (1), and sepsis (1). After 30 days an additional patient died from chronic rejection. Overall survival was 15 out of 21 (72%). **Follow up:** Complications were severe reimplantation response in 2 patients; acute rejection in 4; airway damage in 2; CMV pneumonia in 2 and bronchiolitis obliterans in 3. **Conclusions:** these results are similar to those reported in international publications and indicate that lung transplantation is a feasible alternative in our country for some patients with a terminal stage lung disease.

Key words: lung transplantation, obliterative bronchiolitis.

RESUMEN

El trasplante pulmonar es una alternativa terapéutica para pacientes con enfermedad pulmonar severa sin respuesta a tratamiento. **Objetivos:** Evaluar los resultados y complicaciones de los pacientes trasplantados en Clínica Las Condes. **Material y método:** 21 pacientes trasplantados entre abril 1999 a mayo de 2003: 10 trasplantes simples y 11 bipulmonares, edad \bar{x} 48 años (13-70); 13 hombres; patología predominante fibrosis pulmonar idiopática: 10 (48%). Espirometría basal en patología restrictiva CVF: \bar{x} 1.827 ml (43 %) (1.170 - 2.430 ml) y obstructiva: VEF₁ \bar{x} 818 ml (24%) (352 - 1.756 ml), todos dependientes de oxígeno. Inmunosupresión triasociada: prednisona, azatioprina y ciclosporina o tacrolimus. **Resultados:** 3 pacientes fallecen a los 30 días por hemorragia cerebral, hemoptisis masiva y sepsis respectivamente. Seguimiento de 2 a 45 meses. Evolución espirométrica (VEF₁): 1 año 2.107 ml (67%), 2 años 2.012 ml (65%) y 3 años 2.440 ml (74%). Todos suspenden oxígeno y realizan actividad física. **Complicaciones:** Disfunción primaria de injerto 2, rechazo agudo 4, lesión vía aérea 2, neumonía por Citomegalovirus 2, síndrome de bronquiolitis obliterante (SBO) 3 y fallecen dos. **Conclusiones:** El trasplante pulmonar mejora calidad de vida en pacientes con enfermedad pulmonar terminal y nuestros resultados confirman que es una alternativa posible en nuestro país.

* Unidad de Trasplante de Clínica las Condes.

** Departamento de Medicina Interna Clínica Las Condes.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades pulmonares terminales tratadas con el reemplazo del órgano enfermo por uno sano es hoy en día una realidad, mejorando la calidad de vida y la sobrevida esperada.

A pesar que los primeros trasplantes de pulmón se llevaron a cabo en la década del '60, no es sino hasta los años '80 en que esta técnica deja de ser experimental y es validada en la práctica clínica.

A diferencia de otros órganos sólidos, el trasplante pulmonar presenta problemas que le son particulares: de él depende la oxigenación tisular, es un órgano expuesto al ambiente a través de la vía aérea haciéndolo muy susceptible a infecciones y cabe destacar dificultades técnicas en las anastomosis bronquiales para suplir el flujo de las arterias bronquiales. Además tiene una alta posibilidad de rechazo, requiriendo intensa inmunosupresión inicial lo que sumado a lo anterior determina su complejidad. Sin embargo, existen resultados muy promisorios publicados por el Registro Internacional para el Trasplante de Corazón y Pulmón (ISHLT), de las series de Toronto¹, y de una revisión de la situación actual en USA² con un número cercano de 1.000 trasplantes pulmonares al año con sobrevida > 80% al primer año y alrededor de 60% para el 3^{er} año. El número de trasplantes pulmonares en USA, se ha estabilizado alrededor de 1.000 al año, aumentando el tiempo y el número de pacientes en la lista de espera.

Las indicaciones para realizar un trasplante pulmonar recomendadas por la Sociedad Americana de Tórax², son las aplicadas en nuestra serie y se muestran en la Tabla 1.

En nuestro país los trasplantes de órganos torácicos habían permanecido circunscritos sólo a corazón los que experimentaron un mayor desarrollo, permitiendo sentar las bases, para iniciar en 1999 el trasplante pulmonar exclusivo.

Tabla 1. Indicaciones de trasplante pulmonar²

- Enfermedad pulmonar en etapa terminal refractaria a terapia médica y esperanza de vida menor a dos años
- Paciente con rehabilitación potencial
- Adecuado estado nutricional
- Adecuado perfil psicosocial
- Cobertura económica para procedimientos y cuidados postrasplante

El objetivo del presente trabajo es mostrar los resultados funcionales y la aparición de las diferentes complicaciones de los pacientes sometidos a trasplante pulmonar a 45 meses de iniciado el programa manejado por un equipo multidisciplinario en Clínica Las Condes.

MATERIAL Y MÉTODO

Entre abril de 1999 y mayo de 2003 se trasplantaron 21 pacientes, 10 con técnica unipulmonar y 11 bipulmonares.

Selección de pacientes: Una vez establecido por estudios de función pulmonar que el paciente se encuentra frente a una enfermedad terminal con sobrevida esperable menor a dos años se inicia el estudio del candidato a trasplante (Tabla 2).

La evaluación funcional de la patología de base para trasplante pulmonar se basa en guías internacionales³ y son enumeradas en la Tabla 3.

Durante el período de espera el paciente debe mantenerse en control en la Unidad de Trasplante, se indica vacunas antiinfluenza y antineumococo, debe iniciar rehabilitación respiratoria por el equipo de kinesiología y evaluación nutricional. Hemos perdido cuatro pacientes en lista de espera 3 de ellos portadores de fibrosis pulmonar idiopática. Las condiciones particulares se discuten en reunión semanal de la Unidad. Determinada la ausencia de contraindicaciones absolutas y corregidas las relativas, los pacientes son inscritos en Lista Nacional de Espera. En nuestro grupo una vez activados los pacientes, el tiempo de espera es alrededor de 6 meses.

La asignación de un pulmón a un determinado receptor se hace considerando la compatibilidad ABO, concordancia de talla entre donante-receptor y de parámetros antropométricos.

Contraindicaciones: Las contraindicaciones absolutas son²: neoplasia no curada, infección pulmonar o extrapulmonar no controlada, disfunción significativa de otro órgano vital, tabaquismo activo, dependencia de drogas y no cumplimiento con terapia médica

Las contraindicaciones relativas se refieren a condiciones médicas que pueden empeorar debido al tratamiento inmunosupresor: osteoporosis severa, hipertensión arterial, diabetes mellitus y antecedentes ulcerosos. La ventilación mecánica invasiva fue considerada una contraindicación absoluta, lo que ha cambiado en la actualidad⁴. Nuestro grupo no ha trasplantado pacientes en ventilación mecánica invasiva.

Se siguen los criterios tradicionales para do-

nante ideal² en donde se considera: compatibilidad ABO, edad < 55 años, radiografía de tórax limpia, PaO₂/FiO₂ > 300 mmHg, sin evidencias de aspiración, sin antecedentes de trauma torácico, y fumador < de 20 paquetes año. No se aceptan

donantes marginales (mayores de 55 años, mayor tiempo de isquemia, tabaquismo marcado). La estatura y tamaño torácico es una variable importante, lo que hace difícil conseguir órganos pediátricos para pacientes con fibrosis quística.

Tabla 2. Estudio de candidato a trasplante pulmonar

Exámen físico general y psicológico

Laboratorio: Hemograma completo perfil bioquímico y lipídico, pruebas de coagulación y función renal

Evaluación nutricional

Hombres: Antígeno prostático en mayores de 40 años

Mujeres: evaluación ginecológica, mamografía y densitometría ósea

Ecografía abdominal, endoscopia alta y baja en casos seleccionados

Evaluación dental

Evaluación situación social y familiar

Evaluación respiratoria:

Espirometría completa, capacidad de difusión de CO y cintigrama ventilación perfusión en patología restrictiva

Test de caminata de 6 minutos y gases arteriales

Evaluación cardiovascular:

Electrocardiograma, ecocardiografía doppler. Coronariografía y estudio hemodinámico de arteria pulmonar en casos seleccionados

Estudio inmunológico:

Grupo ABO - Rh y PRA

Estudio infectológico:

Serología citomegalovirus, Ebstein Barr, herpes, toxoplasmosis, Chagas, hepatitis ABC, VIH y cultivo bacteriológico, baciloscopías y hongos

Estudio radiológico:

Radiografía de tórax frontal y lateral, tomografía computada de tórax y ocasional radiografía cavidades perinasales

Tabla 3. Indicación de trasplante pulmonar según patología

-
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica: enfisema pulmonar, bronquitis crónica y bronquiolitis obliterante:
 - VEF₁ < 25% predicho sin reversibilidad con broncodilatador
 - y/o PCO₂ > 55 mm Hg y/o cor pulmonale
 - Enfermedad bronquiectásica y fibrosis quística:
 - VEF₁ < 30%
 - y/o incremento de hospitalizaciones por hemoptisis o infecciones más compromiso del estado nutricional
 - Fibrosis pulmonar idiopática:
 - *- CVF < 60% y capacidad de difusión de CO < 50%
 - Hipertensión pulmonar primaria:
 - capacidad funcional III-IV
 - sin respuesta a tratamiento médico
 - Presión arterial pulmonar (PAP) media > 55 mm Hg
 - índice cardíaco < 2 L/min/m²
-

#- Considerar resistencia antibiótica de la Pseudomona A. y de la Bukolderia cepacia.

*ambos parámetros ya constituyen enfermedad avanzada según la American Thoracic Society³.

Cirugía

El trasplante se realiza en dos etapas.

Procuramiento: La exposición de los órganos torácicos se hace a través de una esternotomía media: La protección pulmonar se realiza con solución helada de Perfadex y prostaglandina E₁. Una vez terminada la perfusión de los órganos se procede a su extracción en bloque. Los pulmones se transportan insuflados, en solución de preservación y rodeados de hielo.

Trasplante: Se lleva a cabo a través de una toracotomía posterolateral para el trasplante monopulmonar y de una tóraco-esternotomía transversa para el bipulmonar secuencial. El uso de Circulación Extracorpórea (CEC) queda reservada para hipertensión pulmonar, falla cardíaca derecha, hipoxemia y/o hipercapnia severa. En nuestra serie 10 pacientes sometidos a trasplante bipulmonar han requerido de CEC.

La profilaxis antibiótica se realiza con: cefalosporina de 2^a ó 3^a generación, que se adecúan a los cultivos obtenidos desde el donante y receptor. Las suturas vasculares son evaluadas por ecocardiografía intraesofágica durante el procedimiento. Al finalizar se realiza fibrobroncoscopia, que permite revisar la sutura del árbol bronquial aspirar y cultivar secreciones.

Inmunosupresión

La inmunosupresión se inicia en la inducción anestésica con Azatioprina 2 mg/kg, y metilprednisolona 500 mg al reperfundir el órgano. En los últimos 7 pacientes se utilizó baxiliximab (Simulect) previo a cirugía y se repite dosis el 4^o día.

El día número 2 se agrega, tacrolimus (FK 506) a la inmunosupresión con metilprednisolona y azatioprina; en los primeros 5 pacientes se utilizó ciclosporina. El cambio a tacrolimus se basa en su mejor calidad como inmunosupresor, para evitar el rechazo y menores efectos colaterales⁵. Los niveles plasmáticos de tacrolimus de-seados son de 12-14 ng/ml en los primeros tres meses. La azatioprina se controla con recuento de glóbulos blancos. La dosis de esteroides se reduce progresivamente, alcanzando 10 mg de prednisona al 3^o mes.

Profilaxis

Viral: Citomegalovirus (CMV): depende de la situación del paciente, si no presenta anticuerpos a CMV se inicia en el postoperatorio inmediato Ganciclovir a 5 mg/kg por 2 veces al día o ajustado a función renal por 21 días, y posteriormente se mantiene con acyclovir oral o ganciclovir oral hasta las 12 semanas y con monito-

rización de Antigenemia a CMV (Ag CMV), mensual por los primeros 4 meses.

En el caso de poseer anticuerpos a CMV pretrasplante se monitoriza la antigenemia quincenal y luego mensual hasta el 4^o mes, con la idea de realizar una terapia "preventiva" (tratamiento previo a la enfermedad clínica); además reciben acyclovir oral como profilaxis a virus herpes.

Peumocystis carinii: Se realiza con Cotrimoxazol Forte trisemanal por 6 meses.

Hongos: Se realiza con itraconazol 200 mg/día por 6 meses, ante riesgo de infección aspergilar.

Controles y educación al alta se inician controles semanales por un mes y luego quincenal y mensual, con medición de espirometría, radiografía de tórax, niveles plasmáticos de FK506, hemograma, control de lípidos, función renal y Ag de CMV en primeros 4 meses.

La fibrobroncoscopia de control se realiza el día 7, para observar la zona de sutura. En los primeros pacientes se hizo seguimiento broncoscópico programado y de biopsias transbronquiales, lo que no se realiza en la actualidad salvo que el paciente esté sintomático o presente alteraciones espirométricas.

Se realiza educación por medio de la entrega de un manual de información respecto a comidas, medicamentos, interacciones, actividad física y cuidados generales. Algunos pacientes ya trasplantados realizan reuniones de educación para los nuevos pacientes.

RESULTADOS

Desde abril de 1999 a mayo de 2003 se han realizado 21 trasplantes pulmonares exclusivos: 10 unipulmonares y 11 bilaterales secuenciales. La edad promedio del grupo es de 48 años (13-70). Los pacientes de 70 años fueron extensamente evaluados en busca de contraindicación médica más allá de su edad y al no encontrarla se aceptaron y se trasplantaron. La patología de base predominante es la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) en 48%, y le siguen la fibrosis quística (17%) y el enfisema pulmonar (19%). Los estudios funcionales preoperatorios se describen en Tabla 4.

La espirometría basal en patología restrictiva mostró una CVF promedio de 1.827 ml 43% (1.170 - 2.430 ml), difusión de CO \bar{x} : 30% (16 - 44%) y en patología obstructiva un VEF₁ promedio de 818 ml (27%) (352 - 1.756 ml). El VEF₁ de 1.756 ml corresponde a 56% en una paciente de 17 años portadora de fibrosis quística

Tabla 4. Evaluación funcional respiratoria basal

Paciente	Edad	Diagnóstico	CVF		VEF ₁		Difusión %	PO ₂ R - E mm Hg
			L	%	L	%		
1	60	F P I	1,330	30	1,190	34	35	63
2	59	Enfisema	2,352	60	0,790	25	49	55
3	65	F P I	1,170	31	1,040	32	44	56-36
4	64	F P I	1,480	33	1,370	39	26	43
5	40	F Quística	2,070	42	0,610	15	-	55
6#	17	F Quística	2,590	74	1,756	56	-	59
7	37	H T P P	2,890	106	2,680	95	-	50
8	22	F Quística	1,260	28	0,610	16	84	56-54
9	65	F P I	1,670	60	1,410	64	29	55
10	60	Enfisema	1,330	47	0,352	15	-	40
11	70	F P I	2,170	60	1,880	65	22	61-38
12*	50	F P I	-	-	-	-	-	38
13	64	F P I	2,430	43	2,100	50	28	65-48
14	50	Enfisema	1,050	37	0,552	24	-	40
15	34	Silicosis	2,190	46	1,970	50	36	70-50
16	51	F P I	1,510	43	1,300	45	16	48
17	50	H T P P	2,550	98	2,356	98	-	46
18	13	F Quística	1,498	59	0,970	43	-	48
19	70	F P I	1,799	39	1,503	40	30	44
20	54	F P I	2,530	48	2,350	50	41	46
21	58	Enfisema	2,200	58	0,910	24	-	43

FPI: Fibrosis pulmonar idiopática, HTPP: Hipertensión pulmonar primaria. %= % valor predeterminado.

paciente con infecciones severas y hemoptisis repetidas

* paciente con FPI rápidamente progresiva que no toleró mayor estudio.

PaO₂ R-E: PaO₂ en reposo - PaO₂ en ejercicio.

que presentaba hemoptisis e infecciones severas y repetidas. Todos los pacientes se encontraban dependientes de oxígeno, y tres de ellos requerían apoyo con ventilación mecánica no invasiva en el momento del trasplante.

No se ha registrado mortalidad intraoperatoria. De los 21 pacientes, tres fallecieron dentro de los primeros 30 días, la primera era portadora de fibrosis quística por sepsis el día 17; la segunda fue trasplantada por hipertensión pulmonar primaria presentó hemorragia cerebral al 15° día, y la tercera con diagnóstico de fibrosis pulmonar idiopática presentó hemoptisis masiva, secundaria a fístula arterio-bronquial el día 9 cuando se encontraba ambulatoria.

El evolución funcional espirométrica de los pacientes se resume en la Tabla 5. Encontrándose en diferente tiempo de seguimiento, además se compara patología restrictiva y obstructiva, evidenciándose que una vez trasplantados, los pacientes evolucionan en forma similar en la medición espirométrica (Figura 1).

El test de caminata de 6 minutos fue aplicado

en el seguimiento desde hace un año en los últimos 6 pacientes, observándose un aumento entre 100 - 150 m a los tres meses, en relación al basal.

Las complicaciones se consideraron como precoces dentro de los primeros 3 meses postrasplante, a mediano plazo entre los 3 meses y el año y tardías posteriores al año. La complicación más precoz fue la disfunción de injerto primario o edema de reperfusión, se presentó en dos pacientes, siendo en el intraoperatorio en un paciente, lo que obligó a instalar un oxigenador de membrana (ECMO) por las primeras 36 horas, el segundo fue en postoperatorio inmediato y no revirtió a largo plazo, falleciendo al quinto mes. El rechazo agudo fue la complicación más frecuente en los primeros tres meses de seguimiento, y se presentó en 4 pacientes (19%). Tres pacientes se encontraban hospitalizados a menos de un mes del trasplante y se sospechó el rechazo por aparición de nuevos infiltrados radiológicos con deterioro de gasometría arterial, antigenemia de CMV (-), sin

Tabla 5. Evolución del VEF₁ postrasplante pulmonar

Paciente	Patología	VEF ₁ 2 m		VEF ₁ 6 m		VEF ₁ 1 año		VEF ₁ 2 años		VEF ₁ 3 años	
		L	%	L	%	L	%	L	%	L	%
1#	F P I	1,264	40	2,070	60	1,890	54	1,850	53	- x -	
2	Enfisema	1,950	62	2,380	75	2,280	72	2,130	69	2,110	68
3	F P I	1,900	66	2,389	85	2,158	75	2,380	84	2,010	72
4#	F P I	1,700	60	1,140	40	1,220	42	1,260	44	1,150	42
5#	F Quística	2,074	51	0,976	24	0,932	22	- x -			
6	F Quística	- x -									
7	H T P P	- x -									
8	F Quística	2,860	74	3,790	100	3,800	104	3,300	90		
9	F P I	- x -									
10	Enfisema	1,630	72	1,520	67	1,329	59	1,156	51		
11	F P I	1,520	53	1,710	68	1,990	70				
12*	F P I	- x -									
13	F P I	1,530	54	2,790	72	2,750	71				
14	Enfisema	1,910	82	2,380	84	2,550	90				
15&	Silicosis	1,650	44	1,680	44	2,070	56				
16	F P I	1,480	52	2,300	83	2,320	84				
17	H T P P	1,060	45	1,260	54						
18	F Quística	2,270	98								
19	F P I	2,780	74								
20++	F P I										
21++	Enfisema										

FPI: Fibrosis pulmonar idiopática, HTPP: Hipertensión pulmonar primaria; F Quística: Fibrosis quística.
 - x - paciente fallece

pacientes desarrollaron síndrome bronquiolitis obliterante

& paciente con estenosis de vía aérea

++ pacientes trasplantados con menos de un mes de evolución.

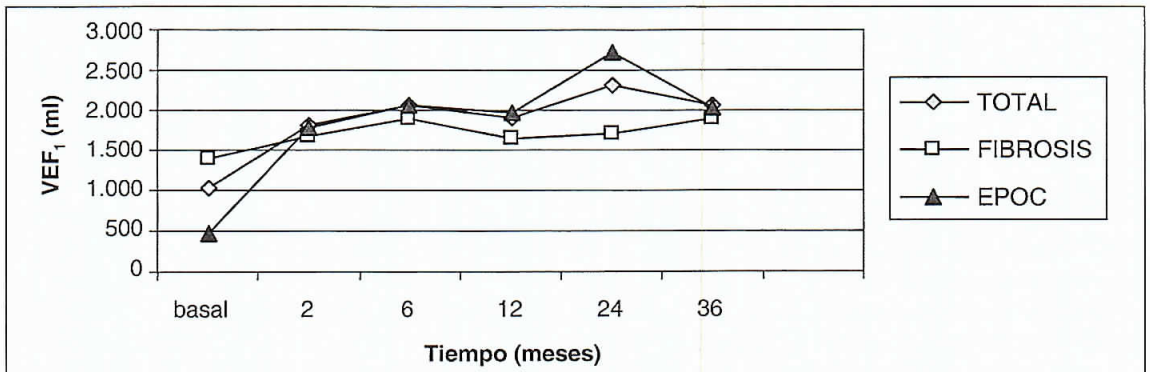


Figura 1. Evolución de VEF₁ postrasplante pulmonar en diferentes tipos de patologías.

evidencias de infección bacteriana. Se realizó biopsia en uno de ellos. En un paciente ambulatorio el rechazo se diagnosticó por disminución del VEF₁ en la espirometría de control > 10% sin infección concomitante, más infiltrados pulmonares con atrapamiento aéreo en la tomo-

grafía. El manejo del rechazo agudo se realizó con 3 pulsos de 1 g de metilprednisolona.

Otra complicación precoz fue estenosis de vía aérea en dos pacientes, requiriendo el primero la instalación de un *stent* endobronquial a los 4 meses postrasplante y el segundo, al noveno

mes después de múltiples dilataciones endobronquiales.

La infección por CMV se evidenció en los primeros 6 meses. Un paciente IgG (+) para CMV que recibió pulsos de metilprednisolona por rechazo agudo, presentó fiebre y disnea el día 40, con Ag de CMV positiva con 20 células y la biopsia transbronquial confirmó neumonitis por CMV. Tuvo excelente respuesta a ganciclovir. Los otros dos pacientes son IgG (-) para CMV y desarrollaron infección al 4º mes: una neumonitis confirmada por biopsia transbronquial y Ag CMV positiva con 387 células y una colitis por CMV sin compromiso pulmonar. Ambos mostraron una evolución favorable a 20 y 16 meses de seguimiento respectivamente.

Tres pacientes desarrollaron Síndrome de bronquitis obliterante (SBO): el primero lo desarrolló precozmente y falleciendo a los 18 meses postrasplante, el segundo se presentó a los 20 meses con deterioro espirométrico y signos de atrapamiento aéreo en la tomografía de alta resolución. Se cambió inmunosupresión desde ciclosporina a tacrolimus sin respuesta, falleciendo a los 27 meses postrasplante. El tercer paciente desarrolló el SBO al segundo año y se encuentra en seguimiento. Una paciente con disfunción de injerto persistente no pudo ser desconectada de ventilación mecánica, falleciendo al 5º mes. Los otros 15 pacientes suspendieron oxígeno postrasplante, realizan actividad física diaria y varios se han reintegrado a la vida laboral. (Ver complicaciones en el tiempo en la Figura 2).

La supervivencia actuarial de los pacientes en un seguimiento a 45 meses por método de Kaplan-Meier es de un 55% (Figura 3).

DISCUSIÓN

El trasplante pulmonar es una importante alternativa terapéutica de la medicina actual, para pacientes enfrentados a una enfermedad respiratoria terminal. Se han desarrollado equipos multidisciplinarios, mejorado los criterios de selección, optimizado la preparación preoperatoria, las técnicas quirúrgicas, los equipos de anestesia y unidades de cuidados intensivos, permitiendo que la alta mortalidad perioperatoria previa, se disminuya a alrededor de un 10-12%⁶ La principal indicación de trasplante pulmonar en las grandes series como las de Estados Unidos es la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)^{2,6} en alrededor de 45%, seguido por la fibrosis quística 17%, y luego la FPI 15%.

En nuestra experiencia predominan pacientes con FPI (48%). Los resultados publicados exhiben una supervivencia cercana a 80% al primer año para el total de patologías. En nuestra serie de 21 pacientes, la supervivencia a 1 año es de 12 sobre 16 (75%) (no considerando 5 pacientes que se encuentran en seguimiento entre 1-11 meses postrasplante). En el seguimiento entre 1- 2 años perdimos un paciente y entre 2- 3 años otro paciente, ambos por SBO, los restantes pacientes se encuentran en diferente etapa de seguimiento. Hemos observado que una vez superado el período precoz, el que se relaciona con las complicaciones perioperatoria y la mayor inmunosupresión, los pacientes mejoran progresivamente. Las complicaciones dentro de los tres primeros meses son las más frecuentes alcanzando un 52% en dicho período, con franca disminución posterior (Figura 2).

Nuestros resultados funcionales a un plazo mayor de un año completado por 12 pacientes muestran un VEF₁ promedio de 2.107 ml (67%) (1.140 - 3.790 ml) y a dos años de 2.012 ml (65%) (932 - 3.800 ml). El grupo de Toronto publicó en 1997 los resultados más allá de 5 años, con un VEF₁ de 75% al quinto año, pero no incluyó a los pacientes con mayor deterioro funcional que fallecieron previamente por SBO⁷.

Las complicaciones del trasplante pulmonar varían en el tiempo⁸. La más precoz es la disfunción aguda del injerto o edema de reperfusión, que se presenta en el postoperatorio inmediato y se caracteriza por infiltrados radiológicos, y deterioro progresivo de la oxigenación, y la biopsia muestra un daño alveolar difuso con un trastorno de permeabilidad capilar. Esta complicación se presentó en dos pacientes. El manejo es terapia de soporte, diuréticos y, en casos severos apoyo con oxigenación extracorpórea de membrana (ECMO), que debe realizarse en forma precoz^{9,10}. La mortalidad de este cuadro puede alcanzar 20%. Las complicaciones después de la primera semana son: el rechazo agudo, infecciones bacterianas, lesiones vasculares y las lesiones de vía aérea. Posteriormente el rechazo agudo permanece como una complicación frecuente y aparecen las infecciones asociadas a la inmunosupresión, destacando la neumonitis por CMV, la que se relaciona con el desarrollo posterior del SBO, y es más frecuente en los pacientes con serología negativa al momento del trasplante. Otro grupo de riesgo son los pacientes rescatados de rechazo agudo y el uso de terapia de inducción con anticuerpos monoclonales.

Debido a la importancia de la infección por

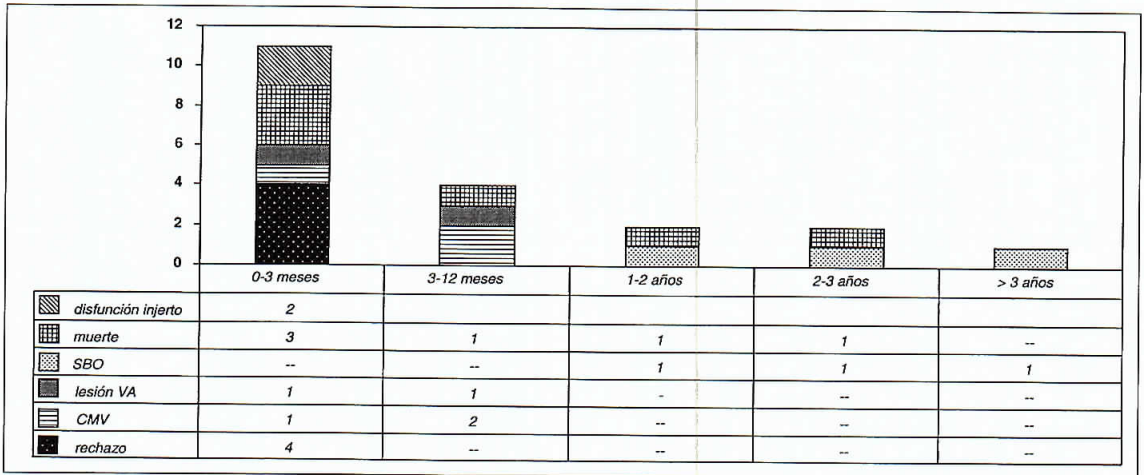


Figura 2. Trasplante pulmonar y complicaciones en el tiempo. Los números en las barras representan pacientes fallecidos. SBO: síndrome de bronquiolitis obliterante. VA: vía aérea. CMV: infección por citomegalovirus.

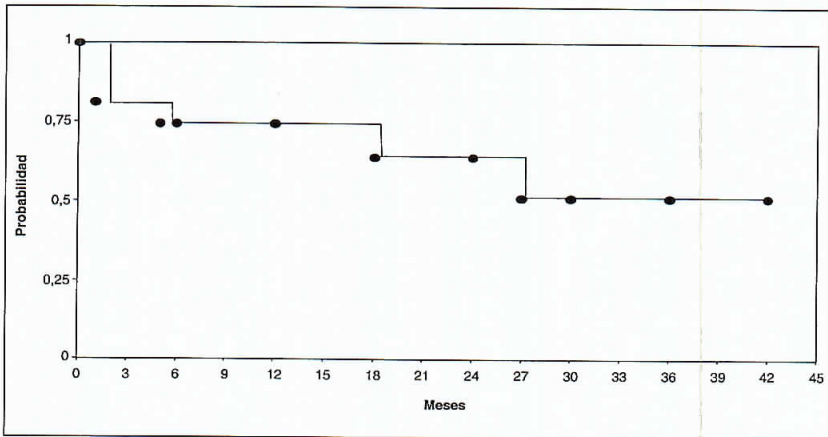


Figura 3. Curva de supervivencia en pacientes trasplantados a 45 meses de seguimiento (Kaplan-Meier).

CMV, durante los primeros 4 meses realizamos seguimiento de Ag de CMV, para preceder a la enfermedad clínica y realizar una terapia preventiva.

Las complicaciones de vía aérea se presentan alrededor de un 7% y aparecen entre el 2° y 3° mes y, se relacionan con un fenómeno de isquemia local, cercano a la zona de anastomosis. Se presentaron en dos pacientes, el primero manejado con *stent* endobronquial y el segundo paciente con dilataciones sucesivas con bujías, resección endoscópica con láser y, posterior instalación de *stent*.

La complicación tardía que determina la pérdida de pacientes en el largo plazo es el SBO caracterizado por una declinación progresiva de la función pulmonar no atribuible a rechazo agudo, infección o lesión de vía aérea y que en la histología demuestra una fibrosis progresiva de la vía aérea distal. Se sospecha por la caída

progresiva del VEF₁ acompañada por un patrón de atrapamiento aéreo de tipo mosaico en la tomografía computada de alta resolución en etapa inicial y, posteriormente, de bronquiectasias¹¹. Se presume que es una manifestación de rechazo crónico, relacionada con factores de tipo inmunológico¹², la bronquitis y bronquiolitis linfocítica, infecciones virales, inicialmente CMV, y ahora asociado a infecciones con virus influenza¹³. También jugaría un rol importante la isquemia a la que es sometida la vía aérea distal y el SBO sería una respuesta a la injuria repetida¹⁴. En nuestro seguimiento se presentó en tres pacientes, 2 de ellos posterior al año refractarios al cambio de inmunosupresión de los cuales uno falleció a los 27 meses postrasplante, y el otro permanece en seguimiento. El paciente que desarrolló SBO precoz falleció a los 18 meses postrasplante.

Los estudios en SBO recomiendan agregar al VEF₁ la medición del FEF₂₅₋₇₅ como una medida

de mayor precocidad¹⁵. Preceden al deterioro espirométrico la neutrofilia en el lavado broncoalveolar, la elevación del óxido nítrico exhalado¹⁶, y la hiperreactividad bronquial a metacolina e histamina desarrollada dentro de los tres primeros meses¹⁷. Se busca prevenirlo con mejores esquemas inmunosupresores, de mayor potencia y menor efecto colateral, como el micofenolato, tacrolimus (FK506), rapamicina y otros en estudio.

En nuestro país no existe una larga lista de espera y sólo se utilizan donantes con criterio ideal ofreciendo así una mejor calidad y duración del injerto. A cuatro años de iniciado el trasplante pulmonar en Chile creemos que es una valiosa alternativa terapéutica para los pacientes aquejados de una enfermedad pulmonar terminal y cuyo pronóstico a largo plazo se determina principalmente por el desarrollo de SBO.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Toronto Lung Transplantation Group. Unilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 1986; 314: 1140-5.
- 2.- MEYERS B, PATTERSON A. Lung transplantation: Current issues and evolving concepts. *Sem Resp Crit Care Med* 1999; 20 (S) 429-38.
- 3.- International guidelines for selection of lung transplant candidates. *Am J Respir Critic Care Med* 1998; 158: 335-9.
- 4.- BAZ M, PALMER S, STAPLES S, GREER D, TAPSON V, DUANE D. Lung transplantation after a long- term mechanical ventilation. *Chest* 2001; 119: 224-7.
- 5.- HERTZ M. Inmunosuppression for prevention of bronchiolitis obliterans. *Curr Opin Organ Transplant* 2000; 5: 402-6.
- 6.- MEYERS B, LYNCH J, TRULOCK, GUTHRIE T, COOPER J, PATTERSON A. Lung transplantation: a decade of experience 1999; 230: 3.
- 7.- CHAPARRO C, SCAVUZZO M, WINTON T. Status of lung transplant recipients surviving beyond five years. *J.Heart lung transplant* 1997; 16: 511-6.
- 8.- ZANDER D, MAHER B, VISNER G, STAPLES E, DONELLY W FARO A, SCORNIK J. Analysis of early deaths after isolated lung transplantation. *Chest* 2001; 120: 225-32.
- 9.- VLASSELAER D, VERDEN G, MEYNS B, VAN RAEMBOECK D, DEMETS M, LERUT A, LOEWER P. Femoral venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for severe reimplantation response after lung transplantation. *Chest* 2000; 118: 559-61.
- 10.- KHAN S, SALLOUN J, O'DONOVAN P, MASHA E, METHA A, MATHAY M, ARROLIGA A. Acute pulmonary edema after lung transplantation. *Chest* 1999; 116: 187-94.
- 11.- LEE E S, GOTWAS M B, REDDY G P, GOLDEN JA, KEITH FM, WEBB W R. Early bronchiolitis obliterans following lung transplantation; accuracy of expiratory thin section CT for diagnosis. *Radiology* 2000; 216: 472-6.
- 12.- GARRITY E. Bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplantation: risk factors and markers for development of the disease. *Curr Opin Organ Transplant* 2000; S 390-39.
- 13.- GARANTZIOTIS S, HOWELL D, MC ADAMS H, DUANE D, HENSHAW N, PALMER S. Influenza pneumonia in lung transplant recipient. *Chest* 2001; 118: 559-61.
- 14.- SHARPLES L, STEWARS S. Immunologic mechanism underlying bronchiolitis obliterans; *Curr Opin Organ Transplant* 2000; S: 384-9.
- 15.- HENG D, SHARPLES L, MC NEIL K, STEWART S, WALLWORK J. Bronchiolitis obliterans syndrome: incidence, natural history progression and risk factors. *J Heart Lung transplant* 1998; 17: 1255-63.
- 16.- GABBAY E, ORSIDA, WITHFORD B, WARD H, KOTSIMBOS C, SNELL T C et al. In stable lung transplant recipients exhaled nitric oxide levels positively correlate with airway neutrophilia. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 2093-9.
- 17.- STANBROOK M B, KESTEN S: Bronchial hyper-reactivity after lung transplantation predicts early bronchiolitis obliterans. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 2034-9.