

SITUACIÓN ACTUAL DEL TRASPLANTE PULMONAR (TxP)

Dr Pablo Gamez

El primer trasplante pulmonar con éxito fue realizado por el Dr Cooper (Toronto, 1983)
Desde entonces se han realizado más de 30 000 en todo el mundo, con una media de unos 2000 TxP al año

En España se han realizado más de 2000 TxP (el año pasado, fueron unos 200)



En España hay 7 centros en los que se realiza TxP:

- H. U. Vall 'Hebron
- H. U. La Fe
- H. U. Reina Sofía
- H. U. Mq. Valdecilla
- H. U. Juan Canalejo
- H. U. Puerta de Hierro
- H. U. 12 de Octubre

1. SELECCIÓN DEL RECEPTOR

- Edad < 65 años. No obstante, en el hospital 12 de octubre se acepta una edad de hasta 70 años si la condición física del paciente es buena
- Enfermedad pulmonar avanzada sintomática (clasificación funcional III-IV)
- Esperanza de vida < 2 años en caso de no recibir el TxP
- Ausencia de contraindicaciones

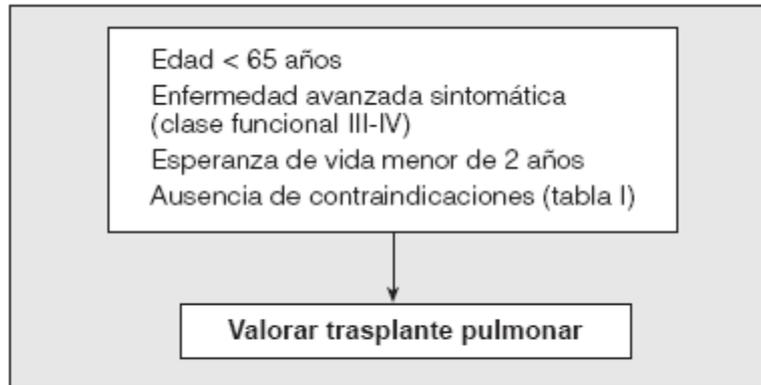


Fig. 1. Indicaciones del trasplante pulmonar.

2. CONTRAINDICACIONES ABSOLUTAS

- Disfunción de otros órganos vitales (riñón, corazón, hígado, SNC)
- Infección HIV
- Enfermedad maligna activa en los últimos 2-5 años
- Serología para virus de la hepatitis C ⊕ **con** evidencia histológica de enfermedad hepática.

3. INDICACIONES

1. Enfermedades supurativas. Destacan la fibrosis quística y las bronquiectasias.

En la FQ se valorará la indicación de TxP cuando:

- a. FEV1 postbroncodilatador < 30% y/o deterioro progresivo de la función pulmonar
- b. Hipoxemia y/o hipercapnia
- c. Agudizaciones frecuentes
- d. Desnutrición progresiva
- e. Hemoptisis masiva recurrente

2. Enfermedades intersticiales. Principalmente en la fibrosis pulmonar idiopática (FP).

Los criterios de indicación son:

- a. Enfermedad progresiva sintomática a pesar de tratamiento
- b. VC < 60-70%
- c. DLCO < 50-60%

VC = Capacidad Vital

DLCO = capacidad de difusión del pulmón para el monóxido de carbono

3. Enfermedades obstructivas. Es el mayor colectivo subsidiario de TxP. Se indica ante los cuando:

- FEV1 post-broncodilatador < 20-25%
- Hipercapnia ($\text{PaCO}_2 > 55 \text{ mmHg}$)
- Hipertensión pulmonar (HTTP)
- Índice BODE > 7
- Curso de la enfermedad con deterioro progresivo y/o agudizaciones severas

FEV1 = VEMS = Volumen de aire espirado en el primer segundo

Índice BODE (Body mass index, airflow **O**bstruction, **D**ysnea and **E**xercise capacity index) evalúa cuatro variables en el EPOC:

- FEV1
- Metros caminados en el test de marcha de 6 min
- Índice de masa corporal (BMI)
- Grado subjetivo de disnea (escala MMRC)

Se asignaran puntos de 0 – 3 a cada uno de las variables anteriores; si la suma total es mayor de 7, el enfermo es candidato de TxP

	0	1	2	3
BMI	>21	<21		
FEV1	>65	50 – 64	39 – 49	<35
Escala disnea	0 – 1	2	3	4
Test marcha (m)	>350	250 – 349	150 – 249	<149

4. Enfermedades vasculares.

a. Hipertensión pulmonar primaria. Se indicará TxP cuando a pesar de estar recibiendo tratamiento vasodilatador con tres fármacos diferentes, el paciente presenta una clase funcional III – IV.

b. Hipertensión pulmonar secundaria (Sdr. Eisenmenger). Requiere TxP cuando existe una clase funcional III – IV. En estos casos, puede incluso ser subsidiario de trasplante cardiopulmonar

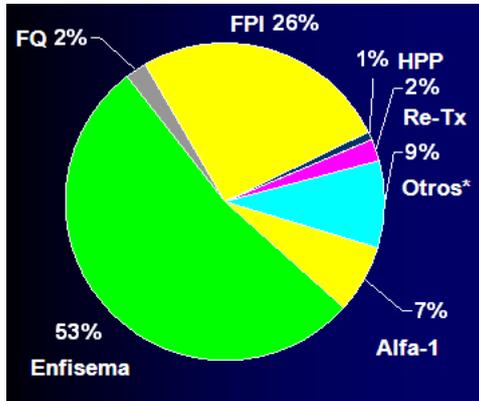
c. Hipertensión pulmonar secundaria a tromboembolismo crónico. La tromboendarterectomía pulmonar es la terapéutica de elección para pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

4. TIPOS DE TxP

4. 1. SEGÚN LA INDICACIÓN

a. Transplante unipulmonar. En pacientes > 60 años con:

- Fibrosis
- Enfisema

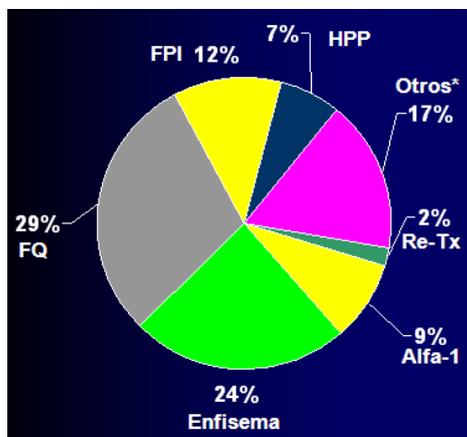


Otras indicaciones de mayor a menor frecuencia son:

- Sarcoidosis → 2'1%
- Linfangiomiomatosis (LLM) → 0'8%
- Bronquiolitis obliterante (BO) → 0'7%
- Bronquiectasias → 0'4%
- Enfermedad congénita cardíaca → 0'2%
- Otros (4'8%)

b. Transplante bipulmonar.

- En pacientes jóvenes con fibrosis pulmonar o enfisema
- Fibrosis quística
- Hipertensión pulmonar
- Bronquiectasias



Otras indicaciones de mayor a menor frecuencia son:

- Bronquiectasias → 4'8%
- Sarcoidosis → 2'9%
- Enfermedad congénita cardíaca → 1'7%
- Linfangiomiomatosis (LLM) → 1'3%
- Bronquiolitis obliterante (BO) → 1'1%
- Otros (0'9%)

c. Transplante cardiopulmonar.

Hipertensión

d. Transplante lobar.

En niños pequeños con fibrosis quística

4. 2. SEGÚN LA EDAD.

Existen límites de edad para garantizar en lo posible el éxito de la intervención:

- Tx cardiopulmonar < 55 años
- Tx bipulmonar < 60 años
- Tx unipulmonar < 65 años

5. DONANTES PULMONARES VÁLIDOS

La demanda de órganos para trasplante es cada vez mayor, a pesar de que España supera con creces a otros países en lo que se refiere a donación, el aumento de las indicaciones y la concepción del trasplante como una terapia eficaz, ha hecho que esta demanda supere con creces la oferta de órganos.

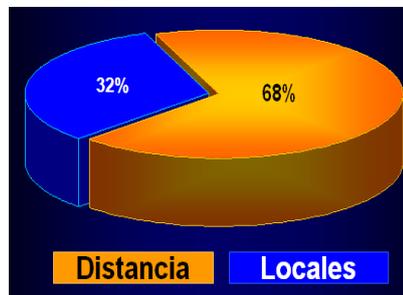
La mortalidad de pacientes en lista de espera y el incremento en el número de pacientes esperando un trasplante pulmonar ha generado una necesidad real de aumentar el pool de donantes.

La ONT (Organización Nacional de Trasplantes) en colaboración con la SEMYCIUC (Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias), SEPAR (Sociedad Española de Patología del Aparato Respiratorio) y otras sociedades científicas ha elaborado procedimientos específicos para optimizar el mantenimiento de los potenciales donantes de órganos torácicos, contribuyendo así a mitigar la carencia de órganos validos para el TP

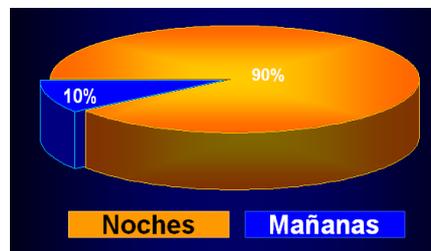
España tiene la mayor tasa de donación por nivel de población del mundo (35.1 al año). Todo ello, es posible gracias a la ONT (Organización Nacional de Trasplantes)



La mayoría de las extracciones no son locales, sino que exigen el desplazamiento de un equipo especializado al lugar del fallecimiento del donante.



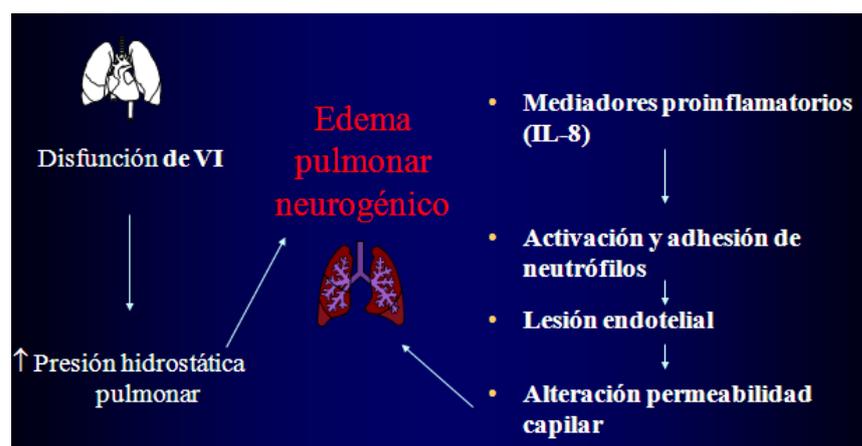
Además, en el 90% de los casos suele suceder en horario nocturno



a. Donante en muerte encefálica.

La principal fuente de donantes pulmonares en España es el donante en muerte encefálica (TCE, hipoxia, tumor, etc). Menos del 20% de los donantes por muerte encefálica pueden ser donantes multiorgánicos, y de éstos, sólo un 50% será válido para TxP, ya que los pulmones suelen estar lesionados por:

- Ventilación mecánica
 - Efectos pulmonares de la muerte cerebral. La muerte encefálica desencadena una secuencia de daños estructurales en los órganos que provoca un deterioro progresivo de su función, ocasiona variaciones en los niveles de hormonas circulantes y cambios metabólicos e inflamatorios
- El pulmón es el órgano sólido que más precoz y más rápidamente se deteriora tras la muerte encefálica. Por este motivo, el donante pulmonar potencial precisa de medidas estrictas durante el proceso de selección, valoración funcional y mantenimiento previos a la extracción.



El **donante pulmonar óptimo** es aquél que:

- Edad < 55 años
- PaO₂ / FiO₂ > 300
- Rx de tórax normal (no infiltrados, etc)
- Broncoscopia normal (ausencia de lesiones y broncoaspiraciones)
- Pulmones macroscópicamente normales (poca antracosis, etc)

Como este tipo de donantes es una minoría, cada vez más se aceptan **donantes pulmonares marginales**:

- Edad > 55 años
- PaO₂ / FiO₂ < 300
- Rx de tórax con infiltrados, atelectasia, edema.
- Broncoscopia con secreciones purulentas, cultivo positivo.
- Pulmones macroscópicamente alterados (nódulo, bullas, contusión)
- Donantes que han sido transfundidos (politransfusión) o fumadores

b. Donante pulmonar en asistolia o tras la muerte cardíaca.

La ley de transplantes actual (R.D. 2070 /1999) acepta preservar los órganos de aquellos sujetos que han sufrido una parada cardíaca no reversible: ausencia de latido cardíaco y de respiración espontánea tras 5 minutos de haber realizado RCP avanzada durante un mínimo de 30 minutos, siempre y cuando la temperatura corporal se mantenga por encima de los 32°C

El donante en asistolia óptimo es aquel que cumple los siguientes requisitos:

- Edad < de 55 años
- Muerte súbita, cardíaca, neurológica o traumática.
- Tiempo de parada cardíaca conocido
- Inicio de RCP avanzada en los primeros 15´

Madrid es pionera en este tipo de donación y para ello dispone de:

- 38 USVA (unidades de soporte vital avanzado)
- 40 VIR (vehículo de intervención rápida)
- 40 UAD (unidad de asistencia domiciliaria)
- 2 helicópteros. Estas unidades están dotadas exactamente igual que una UVI móvil.

En cómputo global se reciben unas 4000 llamadas/día (20 llamadas/segundo)

El primer trasplante pulmonar con donante en asistolia en el medio intrahospitalario se logro en Suecia (Dr. Steen, 2001) y en el medio extrahospitalario (mayor complejidad por tratarse de un donante no controlado) se consiguió en España (Madrid, 2002)

Procedimiento de actuación en el donante a corazón parado.

Uno de los principales problemas en este tipo de donantes es, sin duda, el tiempo. Es preciso iniciar las maniobras de Reanimación Cardiopulmonar en un tiempo inferior a 10 minutos desde el cese de la función de bomba del corazón, y se deben mantener asegurando su eficacia hasta la instauración de medidas de preservación específicas.

El procedimiento general de actuación es el que se refiere a continuación.

- 1- Asistencia extrahospitalaria.** Cuando un paciente muere en la calle, en su domicilio, en su trabajo o desarrollando sus actividades cotidianas por muerte súbita, accidente, politraumatismo o cualquier otra causa inesperada, se produce la

activación de los sistemas de emergencia. Éstos inician las maniobras de reanimación correspondientes de acuerdo con sus propios procedimientos operativos, y solo cuando consideran inviable la recuperación del paciente, y ante la tesitura de optar por avisar al juez de guardia y al forense para que procedan al levantamiento del cadáver o considerar la posibilidad de la donación de órganos, es cuando se evalúa la posibilidad de la donación a corazón parado.

1. Constatación de asistolia y determinación de la hora de parada cardiaca a partir del testimonio de los testigos.

2. Si trascurridos 30 minutos desde el inicio de las maniobras de Soporte Vital Avanzado no se consigue recuperación de latido eficaz, se considera la parada cardiorrespiratoria irreversible y se valora la posibilidad de incluir al fallecido como potencial donante acorde con los criterios de inclusion-exclusion específicos previamente descritos

3. Durante todo el tiempo se mantiene al potencial donante con ventilación mecánica y masaje cardiaco externo.

4. Traslado inmediato al hospital

2- Asistencia hospitalaria.

1. Certificación de la muerte

2. Se obtienen y procesan de forma urgente muestras de sangre y orina para analítica, grupo sanguíneo, Rh, serología y detección de tóxicos si procede.

3. Obtención de radiografía (Rx) de tórax antero – posterior

4. Realización de una ecografía abdominal urgente si se sospecha lesiones de órganos abdominales.

5. Pedir permiso legal al juez de guardia para la preservación de órganos (fax respuesta < 15'). De no producirse respuesta alguna desde el juzgado de guardia en un plazo de 10 minutos, la Ley autoriza a iniciar las medidas de preservación del cadáver.

3- Asistencia en quirófano. Maniobras de preservación. Una vez conseguido el permiso, se traslada al sujeto a quirófano donde se hepariniza y se realiza un bypass cardiopulmonar con oxigenación externa, que incluye:

- Canulación de arteria y vena femorales para conexión con el sistema de circulación extracorpórea con oxigenador de membrana e intercambiador de temperatura

- Inserción a través de la arteria y vena femorales contra laterales de sendos balones de Fogarty aórtico y en cava inferior, inflando los balones con suero salino para lograr la interrupción del flujo sanguíneo por encima del nivel de la arteria mesentérica superior.

- Obtención de muestras de tejido linfático (ganglios) lo antes posible, durante la disección anatómica para la canulación, remitiendo las muestras para tipaje HLA al laboratorio de inmunología

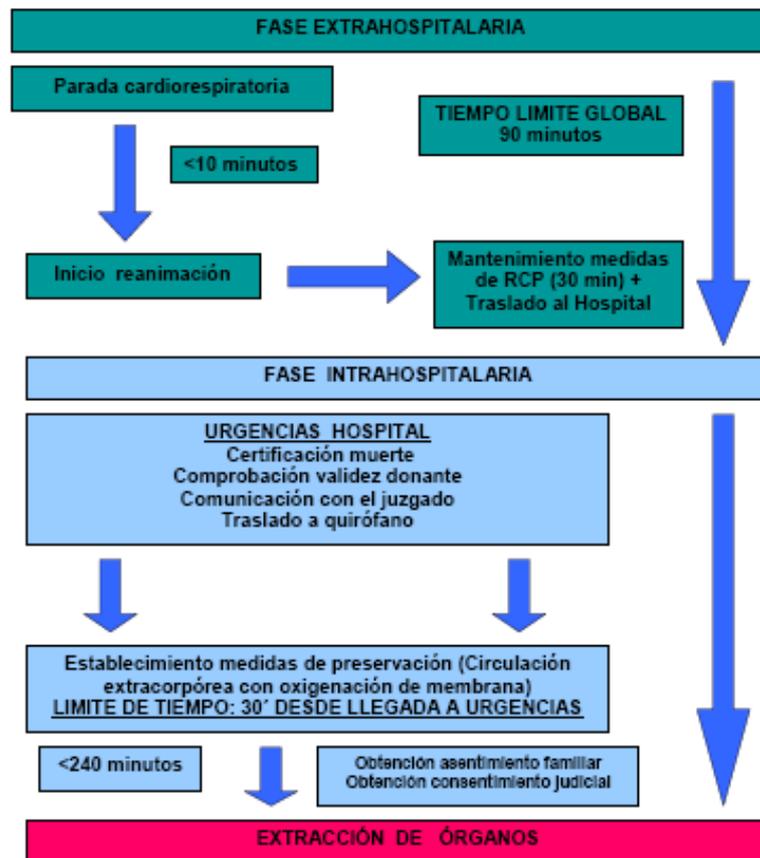


Figura 17: Esquema de tiempos de actuación en el procedimiento de la donación a corazón parado desde la parada cardiorespiratoria hasta la extracción de los órganos.

Como medidas de preservación adicionales y específicas para los pulmones, se procede de la siguiente forma:

- Colocación de cuatro tubos de tórax de 24 Fr, dos en cada hemitorax en posición anterior a nivel de 2º espacio intercostal, línea medio – clavicular.
- Se introduce suero salino frío a 4 grados centígrados (5-6 litros), que hace recircular a través del intercambiador de temperatura, para la preservación tópica mientras se desconecta la ventilación mecánica.
El objetivo de esta medida es mantener el pulmón colapsado y frío

Se mantiene al potencial donante en esta situación hasta la obtención de los permisos familiar y judicial necesarios para la donación. Generalmente, si no se localiza a la familia, el juez no suele dar el consentimiento

c. Donante pulmonar vivo.

Este tipo de donación, en lo que se refiere al pulmón se ha comunicado con éxito cuando el receptor es un niño o tiene un tamaño muy pequeño. Esto permitió el

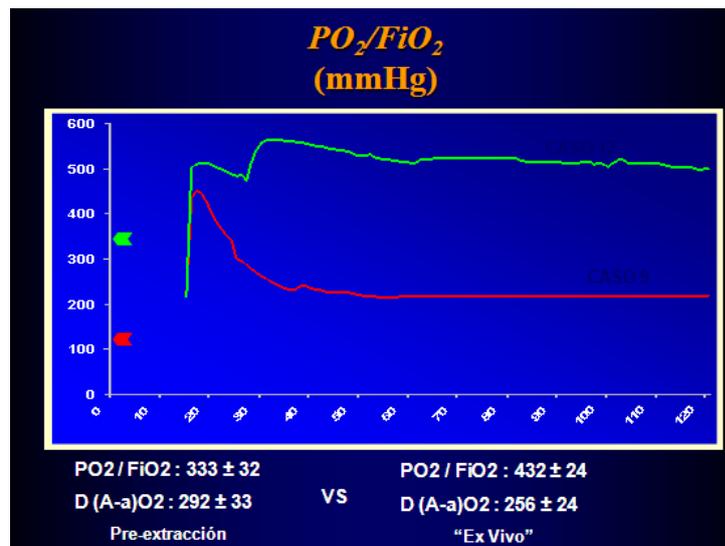
desarrollo del trasplante de lóbulos pulmonares, es decir, dos donantes vivos, ceden cada uno de ellos un lóbulo pulmonar inferior, para llevar a cabo un trasplante bilobar. También existen casos de donantes que ceden sus dos lóbulos inferiores.

d. Valoración *ex vivo* pulmonar.

Es el último avance. Consiste en extraer el bloque pulmonar o cardiopulmonar y hacer la valoración fuera del donante.

Procedimiento de actuación en el donante vivo.

- Cánula en AP y aurícula
- TOT en tráquea
- Colocación en caja de evaluación
- Reperusión con solución normotérmica (Steen Solution®) con bomba centrífuga
- Ventilación estándar
- Medición continua de parámetros
 - Gasométricos
 - Hemodinámicos
 - Ventilatorios
- Valoración cualitativa y funcional (2 horas)
- Maniobras de mejora del injerto
- Almacenamiento en frío intermitente (Isquemia hasta 24 h)



6. TÉCNICA DEL TRASPLANTE PULMONAR.

a. Técnica quirúrgica.

Se realizan tres anastomosis:

- Bronquial
- Arterial
- Cardíaca

Primeramente se realiza la anastomosis bronquial (término-terminal)

- El bronquio se recorta dejando un muñón corto para que el riesgo de isquemia sea el menor posible. La nueva circulación bronquial tarda unas 4 semanas en restablecerse, y al ser más corto el bronquio, se favorece la revascularización.
- Omentoplastia y revascularización de las arterias bronquiales
- No telescopada
- Sutura discontinua para disminuir el riesgo de necrosis
- Luego se recubre la anastomosis con los tejidos peribronquiales. También puede protegerse la sutura con colgajos de pericardio, omento, pleura o músculos intercostales.

Se continúa con la sutura arterial (arteria pulmonar) y por último la sutura auricular (parche con venas pulmonares).

Previa a la finalización del procedimiento se realiza aspiración de líquido de perfusión y aire.

Realizado el implante, se ventila el pulmón injertado y se efectúa el cierre de la toracotomía previa colocación de drenajes pleurales pertinentes.

b. Postoperatorio.

1. Tratamiento inmunosupresor. Es importante lograr un equilibrio entre el riesgo de infección y de rechazo.

En un principio se da un **tratamiento de inducción** hasta alcanzar niveles de mantenimiento, que suele ser hacia los 15 días.

El **tratamiento de mantenimiento** consiste en una triple terapia que ha de mantenerse de por vida

- Inhibidor calcineurina (ciclosporina o FK 506)
- Antimetabolito (azatioprina o micofenolato)
- Corticoesteroides

2. Profilaxis antiinfecciosa.

- Contra bacterias, tanto en pulmón trasplantado como en pulmón nativo
- Contra virus (ganciclovir) que retrasa y atenúa la infección
- Contra hongos: *Aspergillus fumigatus* (Anfotericina nebulizada) y *Pneumonitis carinii* (Trimetoprim-sulfametoxazol, 15º postoperatorio)

7. COMPLICACIONES. RECHAZO.

a- Rechazo agudo.

Es una complicación muy frecuente en el postoperatorio inicial del trasplante de pulmón, principalmente en los primeros tres meses. Esta elevada frecuencia posiblemente se deba a la arquitectura altamente vascular y a la amplia red linfática del pulmón, unido a la continua exposición a patógenos e irritantes externos. La clínica es inespecífica, con disnea, tos no productiva, fiebre, hipoxemia e infiltrados difusos perihiliares o edema intersticial en la radiografía de torax, así como una caída en los volúmenes espirométricos.

El diagnóstico diferencial con la infección es complicado por lo que la biopsia transbronquial es necesaria para el diagnóstico.

El tratamiento del rechazo depende de los protocolos específicos aunque en general se basa en bolos de esteroides (6 mg metilprednisolona 10-15 mg / kg durante 3 días) y control posterior con biopsias transbronquiales.

b- Rechazo crónico.

La alta incidencia de rechazo crónico, presente como síndrome de bronquiolitis obliterante, es el factor determinante de la supervivencia del receptor de un trasplante pulmonar a largo plazo.

60-70% de los pacientes con TxP suelen presentar síntomas de rechazo a partir de los 5 años.

El rechazo crónico se clasifica patológicamente en rechazo vascular o de la vía aérea.

- El rechazo crónico vascular, el menos común, es una forma de aterosclerosis que se desarrolla en la vasculatura pulmonar.

- El crónico de la vía aérea, el más frecuente, se identifica histológicamente por la presencia de bronquiolitis obliterante.

Puede deberse a distintos factores:

- BOS: limitación flujo aéreo
- Progresiva ↓↓ FEV₁
- Base inmunológica
- Infección CMV
- Isquemia vía aérea
- Discordancia HLA donante-receptor
- RGE

El tratamiento exige incremento de la terapia inmunosupresora para detener la progresión del rechazo, intentando guardar siempre un equilibrio razonable con respecto a los efectos secundarios (infección, síndrome de Cushing, HTA, etc.).

Morbilidad				
Outcome	Follow-ups: April 1994 – June 1999		Follow-ups: July 1999– June 2005	
	Within 1 Year	Total number with known response	Within 1 Year	Total number with known response
Hypertension	48.3%	(N = 3,162)	53.2%	(N = 4,735)
Renal Dysfunction	22.2%	(N = 3,088)	27.4%	(N = 4,870)
Abnormal Creatinine < 2.5 mg/dl	12.5%		18.9%	
Creatinine > 2.5 mg/dl	8.0%		6.7%	
Chronic Dialysis	1.7%		1.8%	
Renal Transplant	0.0%		0.1%	
Hyperlipidemia	11.0%	(N = 3,280)	23.9%	(N = 5,064)
Diabetes	16.10%	(N = 3,129)	26.9%	(N = 4,800)
Bronchiolitis Obliterans	10.7%	(N = 2,817)	7.3%	(N = 4,460)

Complicaciones del tratamiento inmunosupresor

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

8. RESULTADOS Y PRONÓSTICO.

