

# Trasplante pulmonar

A. Moreno Galdó, C. Martín de Vicente y S. Gartner

Unidad de Neumología Pediátrica y Fibrosis Quística.  
Hospital Universitario Vall d'Hebron.  
Barcelona.

El trasplante pulmonar constituye actualmente una opción terapéutica aceptada para los niños de cualquier edad con enfermedad pulmonar en fase terminal.

El volumen de trasplantes pediátricos y el de niños en lista de espera corresponde aproximadamente a un 5% de los trasplantes pulmonares totales<sup>1</sup>. Según los datos del registro internacional en el mundo se realizan en niños entre 60 y 90 trasplantes pulmonares pediátricos al año<sup>2</sup>.

## INDICACIONES

Las indicaciones generales para el trasplante pulmonar son: insuficiencia respiratoria progresiva con una expectativa de supervivencia corta, en general menor de 1-2 años, agotamiento de otras medidas terapéuticas, ausencia de otra enfermedad grave, capacidad para cumplir un régimen terapéutico complejo, un ambiente social adecuado, y deseos por parte de la familia o el niño de aceptar el riesgo del trasplante.

La fibrosis quística constituye la indicación más frecuente para el trasplante pulmonar en los niños a partir generalmente de los 8-10 años de edad. Representa en el registro internacional el 36% de los trasplantes en el grupo de edad entre 1 y 10 años y el 72% en los niños entre 11 y 17 años<sup>2</sup>. El otro grupo importante lo constituyen las enfermedades vasculares pulmonares (hipertensión pulmonar) y las neumopatías intersticiales crónicas. En los niños menores de 3 años, que su-

**Tabla I. Indicaciones de trasplante pulmonar en niños**

- Fibrosis quística
- Enfermedades vasculares pulmonares
- Neumopatías intersticiales del lactante
- Otras neumopatías intersticiales – fibrosis pulmonar
- Bronquiolitis obliterante
- Retrasplante

ponen en algunos centros un 20% de los trasplantes, las indicaciones principales son las enfermedades vasculares pulmonares (54%) y las neumonitis intersticiales del lactante (35%)<sup>3</sup> (tabla I).

## SELECCIÓN DEL PACIENTE

Una de las decisiones más complicadas a las que se enfrentan los equipos de trasplante es valorar el momento adecuado para incluir a un niño con una enfermedad pulmonar crónica en lista de espera. Hay que considerar 4 factores principales: las expectativas de supervivencia, la calidad de vida, el fracaso de otras alternativas terapéuticas y el tiempo que se prevé que el paciente permanecerá en lista de espera.

Se han realizado numerosos estudios en niños con fibrosis quística para identificar las variables pronósticas que nos permitirían estimar su probable supervivencia y orientar la inclu-

sión en la lista de espera de trasplante. Aunque se han desarrollado varios modelos con ayuda del análisis multivariante, ninguno de ellos es suficientemente sensible y específico. Por otro lado, la progresión de la enfermedad es muy variable en los pacientes con fibrosis quística.

En la práctica, la decisión para indicar la realización de un trasplante pulmonar en estos niños se basa en la consideración conjunta de una serie de variables: valor del FEV<sub>1</sub> (volumen espiratorio forzado en el primer segundo) menor al 30% respecto al valor teórico, deterioro rápido de la función pulmonar, malnutrición refractaria a una intervención nutricional agresiva, cor pulmonale, hospitalizaciones frecuentes a pesar de tratamiento antibiótico agresivo, intolerancia documentada al ejercicio, hipoxemia ( $pO_2 < 55$  mmHg) y/o hipercapnia ( $pCO_2 > 50$  mmHg), e incremento progresivo de la resistencia antimicrobiana de los patógenos pulmonares. Son también de más riesgo los pacientes más jóvenes y los de género femenino. Además es esencial tener en cuenta la calidad de vida de los niños considerando factores tales como la capacidad para tomar parte en las actividades diarias (ir al colegio, relaciones sociales), la tolerancia al ejercicio, el tiempo que pasan ingresados en el hospital, y los requerimientos de oxígeno y tratamientos antibióticos<sup>4,5</sup>.

En otras patologías, como las neumonías intersticiales, fibrosis pulmonar, dada su escasa frecuencia no disponemos de datos fácilmente objetivables y validados en los niños, y especialmente en los lactantes. Lo más importante es valorar en estos casos: presencia de una alteración funcional moderada o grave, necesidad de ventilación mecánica o de aportes muy elevados de oxígeno, falta de respuesta a los tratamientos realizados, y comparación con la historia natural teórica de la enfermedad<sup>3</sup>.

En los últimos años, el tratamiento de los pacientes con hipertensión pulmonar primaria ha evolucionado considerablemente por la disponibilidad de nuevos tratamientos médicos. Se han publicado en niños supervivencias similares a las del trasplante pulmonar con el empleo de epoprostenol intravenoso, pero se desconoce todavía el efecto a largo plazo sobre la supervivencia de otros tratamientos como el bosentan, sildenafilo, iloprost o teprostínil. Otro factor a tener en cuenta es que algunos pacientes que se han estabilizado con el tratamiento médico pueden posteriormente presentar un empeoramiento muy brusco que no permita incluirlos en lista de trasplante. Actualmente se recomiendan los siguientes criterios para referir a un niño con hipertensión pulmonar a un centro de trasplante: clase funcional III o IV, poca tolerancia al ejercicio (recorrer menos de 350 m en la prueba de caminar 6 minutos), síncope no controlados, hemoptisis o fallo ventricular derecho, y algunos parámetros hemodinámicos (presión media de aurícula derecha  $> 15$  mmHg, e índice cardíaco  $< 2$  L/min/m<sup>2</sup>).

## CONTRAINDICACIONES

Existen diferentes situaciones que pueden hacer desestimar la realización de un trasplante pulmonar, algunas de ellas de modo absoluto y otras de modo relativo (tabla II)<sup>1,5</sup>.

En los pacientes con fibrosis quística, muchos centros consideran la presencia de *Bulkholderia cepacia* una contraindicación absoluta para la realización del trasplante, dado que se ha descrito un riesgo de muerte pos trasplante precoz del 50%. El análisis molecular ha permitido definir que este mal pronóstico va asociado fundamentalmente a la infección por *Bulkholderia cepacia* genomovar-3,

**Tabla II. Contraindicaciones para la realización de un trasplante pulmonar**

CONTRAINDICACIONES ABSOLUTAS	CONTRAINDICACIONES RELATIVAS
Disfunción orgánica grave hepática o renal	Escoliosis grave
Infección activa extrapulmonar	Pleurectomía quirúrgica o pleurodesis química
Enfermedad neuromuscular progresiva	Infección pulmonar por patógenos multiresistentes
Neoplasia activa en los últimos 2 – 5 años (según el tipo de tumor)	Dificultad para cumplir los tratamientos
Disfunción neurológica o anomalías cromosómicas graves que impidan la calidad de vida	Enfermedad activa colágeno-vascular
Colaterales arteriales sistémicas transpleurales a las arterias bronquiales	Malnutrición grave
Infección por <i>Burkholderia cepacia</i> genomovar-3	

siendo mejor la evolución en otros subtipos de esta bacteria.

Muchos de los criterios estándar de exclusión en los programas de trasplante pulmonar de adultos tales como la ventilación mecánica, toracotomía previa, tratamiento con corticoides e incluso oxigenación de membrana extracorpórea no son aplicables del mismo modo en los niños, y no representan una contraindicación absoluta para el trasplante<sup>3,6</sup>.

Los pacientes cianóticos en los que se han realizado toracotomías previas para procedimientos paliativos deben evaluarse con cuidado antes del trasplante ya que presentan un riesgo elevado de sangrado a partir de colaterales de la pared torácica<sup>5</sup>.

### EL ÓRGANO DONANTE

La escasez de órganos donantes es uno de los determinantes principales para la realización de trasplantes de órganos sólidos. El proble-

ma de la escasez de órganos es mayor en el caso del pulmón dado que sólo en un 15-20% de los donantes multiorgánicos se consigue utilizar los pulmones.

Para la realización de un trasplante pulmonar exitoso es necesaria la compatibilidad ABO, siendo en general el pronóstico mejor cuando se emplean donantes ABO idénticos.

Otro factor muy importante es la compatibilidad de tamaño entre el receptor y el donante. La mayoría de centros aceptan órganos con un tamaño entre un 10-25% inferior o superior a los valores teóricos del receptor. En la tabla III se recogen los requisitos generales para la selección de donantes pulmonares de cadáver.

### TÉCNICA DE TRASPLANTE

El trasplante bipulmonar secuencial es la opción preferida en los niños, y es obligado en los casos de enfermedad pulmonar séptica (fi-

**Tabla III. Requisitos para la selección de donantes pulmonares ideales\***

- Edad  $\leq$  65 años
- Ausencia de historia de enfermedad pulmonar importante
- No fumadores importantes ( $<$  30 paquetes - año)
- Radiografía de tórax normal
- Distensibilidad pulmonar aceptable (presión inspiratoria pico  $<$  30 cm H<sub>2</sub>O)\*\*
- Oxigenación adecuada (PaO<sub>2</sub>  $>$  300 mmHg con FiO<sub>2</sub> = 1)\*\*
- Duración de ventilación mecánica  $<$  3 días
- Ausencia de secreciones purulentas
- Apariencia macroscópica e inspección broncoscópica satisfactorias

brosis quística, bronquiectasias), debido al riesgo de contaminación del pulmón trasplantado por el pulmón nativo. En algunos centros pediátricos se utiliza de manera sistemática la circulación extracorpórea durante todo el trasplante, siendo obligada en los lactantes y niños pequeños.

Las indicaciones del *trasplante unipulmonar* en niños son mucho menos frecuentes que en el adulto. Se aconseja realizarlo sólo si el crecimiento somático está casi completado y el órgano ofrecido es de tamaño y calidad perfectas. Podría indicarse en la patología parenquimatosa pulmonar no séptica (fibrosis pulmonar, bronquiolitis obliterante, etc.) y la hipertensión pulmonar.

El trasplante de donante vivo se ha realizado, principalmente en pacientes con fibrosis quística, en algunos centros de Estados Unidos<sup>7</sup>. También se ha propuesto la realización

del trasplante lobar procedente de un donante adulto cadáver<sup>6</sup>. El trasplante lobar en niños con pulmones de donantes adultos es factible sólo a partir de los 7 años de edad.

El trasplante cardiopulmonar se reserva para los casos de enfermedad vascular pulmonar asociada a cardiopatía congénita no corregible y para aquellos en que existe fallo ventricular izquierdo.

## INMUNOSUPRESIÓN

En cada centro se utilizan regímenes inmunosupresores ligeramente diferentes, pero la mayoría utilizan un tratamiento triple formado por tacrolimus o ciclosporina, micofenolato o azatioprina, y corticoides<sup>2</sup>. Se utilizan con frecuencia también tratamientos de inducción a partir de la aparición de los antagonistas de la interleucina 2, basiliximab o daclizumab<sup>2</sup>.

## COMPLICACIONES

Las complicaciones del trasplante pulmonar pediátrico son similares a las del trasplante en adultos: fallo primario del injerto, rechazo agudo, complicaciones quirúrgicas, complicaciones infecciosas, enfermedad linfoproliferativa postrasplante, y síndrome de bronquiolitis obliterante.

Como particularidades específicas de los niños en relación con los adultos podemos destacar:

- La mayoría de niños que reciben un trasplante pulmonar experimentan las infecciones usuales respiratorias y gastrointestinales propias de la infancia sin problemas significativos. Esto es cierto sobre todo si la infección ocurre en un período tardío pos trasplante. Sin embargo, la infección

precoz con virus adquiridos en la comunidad (virus respiratorio sincitial, parainfluenza, influenza y especialmente adenovirus), puede originar una enfermedad pulmonar grave, habiéndose descrito casos de fallo del injerto.

- La incidencia de enfermedad linfoproliferativa es mayor en los niños (alrededor de un 11%) que en los adultos y está relacionada casi siempre con el virus de Epstein-Barr. Alrededor del 80% de los casos ocurren en los dos primeros años del trasplante. La realización de TC de tórax de control sistemáticos en los niños trasplantados de pulmón hace que se detecten con frecuencia casos asintomáticos. Se realiza un enfoque preventivo mediante la determinación periódica de la carga viral del virus de Epstein-Barr mediante PCR y la disminución de la inmunosupresión en caso de que se detecte un aumento. El rituximab, un anticuerpo monoclonal contra antígenos de la superficie de los linfocitos B (anti CD-20) es actualmente el tratamiento de elección, antes de emplear la quimioterapia, que se reservaría para los casos sin respuesta.
- La frecuencia de complicaciones de la vía aérea no es muy diferente de la de los adultos, estando actualmente entre un 10-15%<sup>8</sup>.
- El síndrome de bronquiolitis obliterante constituye como en los adultos la amenaza más importante para la supervivencia a largo plazo de los niños sometidos a trasplante pulmonar.
- Un problema específico de los pacientes adolescentes es la falta de adherencia al tratamiento inmunosupresor, que pueden dejar de tomar regularmente y ser una cau-

sa de rechazo agudo o crónico. Se debe sospechar en aquellos casos en que los niveles de los fármacos fluctúan mucho, se observan faltas de asistencia a la consulta, rechazo agudo recurrente, depresión o quejas frecuentes relacionadas con ganancia de peso o aspecto cushingoide. Para resolver el problema son esenciales en estos casos el apoyo psicológico y la terapia familiar<sup>7</sup>.

## PRONÓSTICO Y SUPERVIVENCIA

Tras el trasplante pulmonar se produce una mejoría dramática en la calidad de vida de los niños trasplantados. El 90% de los niños no tienen ninguna limitación en su actividad a los 3 años del trasplante.

En el Children's Hospital de St. Louis, el centro con mayor experiencia mundial pediátrica, sobre 277 trasplantes realizados en 15 años, la supervivencia a los 5 años fue del 55% y a los 10 años del trasplante es del 40%<sup>8</sup>. El retrasplante conlleva una mortalidad superior con una supervivencia a los cinco años del 25-30%.

En nuestro país las cifras de supervivencia en el trasplante pediátrico están entre el 62% y el 70% a los 5 años y el 62% a los 8 años<sup>6,9,10</sup>.

Los avances alcanzados en los últimos años, en las técnicas quirúrgicas y en la inmunosupresión hacen que el trasplante pulmonar en los niños sea una realidad. El reto actual es el incremento de la supervivencia a largo plazo y la disminución de la incidencia de rechazo crónico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Mallory GB, Spray TL. Paediatric lung transplantation. Eur Respir J 2004; 24:839-845.

2. Boucek MM, Edwards LB, Keck BM, Trulock EP, Taylor DO, Hertz MI. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: eighth official pediatric report--2005. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24:968-982.
3. Moreno A, Maestre J, Balcells J, Marhuenda C, Cobos N, Román A, et al. Lung transplantation in young infants with interstitial pneumonia. *Transplant Proc* 2003; 35:1951-1953.
4. Aurora P. When should children be referred for lung or heart-lung transplantation? *Pediatr Pulmonol Suppl* 2004; 26:116-118.
5. Faro A, Mallory GB, Visner GA, Elidemir O, Mogayzel Jr. PJ, Danziger-Isakov L, et al. American Society of Transplantation Executive Summary on Pediatric Lung Transplantation. *American Journal of Transplantation* 2007; 7: 285-292
6. Alvarez A, Algar FJ, Santos F, Lama R, Baamonde C, Cerezo F, et al. Pediatric lung transplantation. *Transplant Proc* 2005; 37:1519-1522.
7. Woo MS. An overview of paediatric lung transplantation. *Paediatr Respir Rev* 2004; 5:249-254.
8. Meyers BF, de la MM, Sweet SC, Trulock EP, Guthrie TJ, Mendeloff EN, et al. Primary graft dysfunction and other selected complications of lung transplantation: A single-center experience of 983 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129:1421-1429.
9. Ferrer González JP, Calvo Medina V, Jordà C, Escrivà J, Ferrer Calvete J. Resultados del trasplante pulmonar (TP) en la edad pediátrica. *An Pediatr (Barc)* 2005; 62:28.
10. De la Fuente Juarez A, Moreno Galdó A, Maestre J, Balcells Ramirez J, Marhuenda Irastorza C, Cobos Barroso N, et al. Trasplante pulmonar pediátrico. Experiencia a los 7 años de funcionamiento del programa. *An Pediatr (Barc)* 2005; 62:215-216.