

Primer programa nacional de trasplante pulmonar infantil: Experiencia en Cuidados Intensivos Pediátricos

M. Frías Pérez, C. Montero Schiemann, I. Ibarra de la Rosa, E. Ulloa Santamaría, J. Muñoz Bonet, M. Velasco Jabalquinto, J. Pérez Navero, R. Lama Martínez*, F. Santos Luna*, A. Salvatierra Velázquez**, J. López Pujol**

Resumen. *Objetivos:* Analizar el manejo postoperatorio y los resultados durante la estancia en Cuidados Intensivos, de los niños sometidos a trasplante bipulmonar.

Material y métodos: Desde Abril de 1997 a junio de 1998, se han realizado en el Hospital "Reina Sofía" de Córdoba, 10 trasplantes pulmonares infantiles. La edad media de los pacientes fue de 11,5 años (5 a 15 años). Nueve padecían fibrosis quística y uno, fibrosis pulmonar secundaria a neumonitis vírica. Antes del trasplante, dos pacientes recibían ventilación mecánica por descompensación respiratoria aguda y uno, ventilación mecánica crónica. La inmunosupresión se realizó con corticoides, azatioprina y ciclosporina o tacrolimus. El manejo postoperatorio consistió en medidas para disminuir el edema pulmonar, ventilación mecánica poco agresiva con intento de extubación precoz y tratamiento de las complicaciones, sobre todo infección respiratoria y rechazo.

Resultados: No existió mortalidad perioperatoria. El tiempo medio de ingreso fue 28 días (mediana: 17 días) y el de ventilación mecánica, 19 días (mediana: 5,5 días). Las complicaciones más frecuentes fueron: rechazo (n:8), hiperglucemia (n:6), insuficiencia renal (n:4), hipertensión arterial (n:4) e infecciones respiratorias (n:3). No se registraron alteraciones en las anastomosis de la vía aérea.

Conclusiones: Aunque el postoperatorio de los niños con trasplante pulmonar es complejo, los resultados a corto plazo son buenos. El trasplante puede ofrecer importante mejoría en la calidad de vida de los pacientes.

An Esp Pediatr 1999;50:581-586.

Palabras clave: Trasplante pulmonar. Cuidados intensivos. Fibrosis quística. Niños.

THE FIRST NATIONAL LUNG TRANSPLANT PROGRAM IN CHILDREN: OUR EXPERIENCE IN THE PEDIATRIC INTENSIVE CARE UNIT

Abstract. *Objective:* The aim of this study was to analyze the postoperative progress and medical management in the Pediatric Intensive Care Unit (PICU) of patients that underwent bilateral lung transplant.

Patients and methods: From April 1997 to June 1998, 10 pediatric lung transplants were performed at the Hospital Reina Sofía (Córdoba, Spain). There were 4 males and 6 females (mean age 11.5 years, range 5 to 15 years). Indications for transplantation were cystic fibrosis (n = 9) and one pulmonary fibrosis secondary to viral infection. Before the

transplant, two patients required mechanical ventilation for acute respiratory decompensation and one patient was ventilator-dependant. Immunosuppression consisted of corticosteroids, azathioprine and cyclosporine or tacrolimus. Post-transplantation management included early extubation, when possible, optimal fluid balance to prevent lung edema, low aggressive mechanical ventilation and adequate treatment of complications, such as refection and infection.

Results: There were no peri-operative mortalities. The mean stay in the PICU was 28 days (median: 17 days) and the mean time on mechanical ventilation was 19 days (median: 5.5 days). The most frequent complications were refection (n = 8), hyperglycemia (n = 6), renal failure (n = 4), arterial hypertension (n = 4) and respiratory infections (n = 3). There were no airway complications.

Conclusions: Even if the post-operative period in pediatric lung transplant patients is difficult, the results have been good with an important improvement in the quality of life of these patients has been achieved.

Key words: Lung transplant. Intensive care. Cystic fibrosis. Children.

Introducción

El trasplante pulmonar (TP) infantil se desarrolló tras los resultados con adultos^(1,2). En principio, se realizaron trasplantes combinados (corazón y pulmón)⁽²⁾, pero la escasez de donantes, la recuperación cardíaca tras el TP aislado y la posibilidad de arteriosclerosis precoz coronaria en el trasplante combinado^(2,3), dieron preferencia al TP aislado, limitando la indicación de trasplante de corazón-pulmón a la disfunción severa del corazón izquierdo con enfermedad vascular pulmonar^(3,4).

La indicación más frecuente del TP en pediatría es la fibrosis quística (FQ)^(2,3,5). Otras son: hipertensión pulmonar primaria, fibrosis pulmonar, cardiopatías congénitas con enfermedad vascular pulmonar, bronquiolitias obliterante (BO), estenosis congénita de venas pulmonares, displasia broncopulmonar, síndrome de dificultad respiratoria aguda o hipoplasia pulmonar por hernia diafragmática congénita^(4,8).

El objetivo del trabajo es analizar nuestra experiencia durante el postoperatorio en Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) tras quince meses de funcionamiento del primer programa de TP infantil en España.

Pacientes y métodos

Entre abril de 1997 y junio de 1998, se realizaron 10 TP bilaterales secuenciales en niños con edades comprendidas entre 5 y 15 años (media: 11,5 años), 6 mujeres y 4 varones (ta-

Servicio de Críticos y Urgencias Pediátricas. *Servicio de Neumología.

**Servicio de Cirugía Torácica. Hospital "Reina Sofía". Córdoba.

Correspondencia: Manuel Angel Frías Pérez. Servicio de Críticos y Urgencias Pediátricas. Hospital Universitario "Reina Sofía". Avenida Menéndez Pidal s/n. 14004 Córdoba.

Recibido: Julio 1998

Aceptado: Marzo 1999

Tabla I Datos clínicos de los pacientes

| Pac. | Edad | Sx | Enf. de base | VM previa | Problemas asociados | Tiempo VM tras TP | Problemas tras el TP | Tiempo en UCIP |
|-------|------|----|-------------------|-------------|--|-------------------|---|----------------|
| Nº 1 | 13 a | M | FQ | No | DMID Desnutrición moderada | 15 d. | Infarto cerebral Daño 1º injerto R. agudo severo HTA HTP Insuf. renal Íleo intestinal DMID | 26 d. |
| Nº 2 | 10 a | M | FQ | No | - | 2 d. | R. agudo (II) | 13 d. |
| Nº 3 | 11 a | H | FQ | Sí | Desnutrición severa Esofagitis péptica Descompensación respiratoria-hemodinámica | 40 d. | Insuf. renal R. agudo (II) Shock hemorr. HTA Neumonía Hiperglucemia | 42d. |
| Nº 4 | 14 a | M | FQ | No | - | 15 d. | Shock hemorr. Daño 1º injerto R. agudo Neumonía Hiperglucemia HTP | 18 d. |
| Nº 5 | 15 a | M | FQ | Sí | DMID Desnutrición severa Amiloidosis Descompensación respiratoria | 103 d. | Neumonías Traqueobronq. Amiloidosis S. nefrótico Insuf. renal HTA DMID BO | 106 d. |
| Nº 6 | 13 a | H | Fibrosis pulmonar | Sí, crónica | - | 3 d. | - | 9 d. |
| Nº 7 | 10 a | M | FQ | No | - | 5 d. | Insuf. renal R. agudo Hiperglucemia | 14 d. |
| Nº 8 | 9 a | M | FQ | No | Desnutrición leve | 1 d. | R. agudo | 16 d. |
| Nº 9 | 9 a | H | FQ | No | Desnutrición moderada | 2 d. | R. agudo (IIa) HTA Hiperglucemia | 15 d. |
| Nº 10 | 5 a | H | FQ | No | Desnutrición leve | 6 d. | R. agudo (I) | 18 d. |

Sx: sexo; FQ: fibrosis quística; VM: ventilación mecánica; TP: trasplante pulmonar; DMID: Diabetes mellitus insulino-dependiente; R.agudo: rechazo agudo; HTA: hipertensión arterial; HTP: hipertensión pulmonar; BO: bronquiolitis obliterante.
 NOTA: Junto al rechazo agudo figura el grado histológico del mismo.

bla I). La enfermedad de base fue FQ en 9 pacientes y fibrosis pulmonar secundaria a neumonitis vírica en otro. Ninguno tenía antecedentes de cirugía torácica previa y todos se encontraban en situación terminal de su neumopatía. Tres precisaban ventilación mecánica (VM) previa al TP, dos por descompensación respiratoria aguda y uno VM crónica a través de traqueostomía. El resto necesitaba oxígeno suplementario. Dos pacientes pre-

sentaban desnutrición moderada y otros dos severa. Todos tenían grado leve-moderado de *cor pulmonale*. Era frecuente la colonización previa de vías respiratorias por gérmenes gram negativos y hongos (Tabla II). En un paciente, se aisló BAAR en esputo 6 meses antes del trasplante y recibía tratamiento con etambutol e isoniazida.

Los donantes tenían edades comprendidas entre 7 y 21 años

Tabla II Aislamientos en muestras respiratorias (esputo, aspirado bronquial o lavado broncoalveolar) antes y después del trasplante

| Aislamientos (n: 10 pacientes) | Pretrasplante | Postrasplante |
|-----------------------------------|---------------|---------------|
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 6 | 3 |
| <i>Alcaligenes xilosoxidans</i> | 2 | 3 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 2 | 2 |
| <i>Aspergillus fumigatus</i> | 2 | 0 |
| <i>Xanthomonas maltophilia</i> | 1 | 3 |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | 1 | 0 |
| <i>Proteus mirabilis</i> | 1 | 0 |
| <i>Candida albicans</i> | 1 | 2 |
| <i>Citrobacter freundii</i> | 1 | 1 |
| <i>Mycobacterium tuberculosis</i> | 1 | 0 |
| <i>Serratia marcescens</i> | 0 | 1 |

(media: 10,6 años). Se utilizó *bypass* cardiopulmonar electivo en un paciente por las condiciones previas a la cirugía, y urgente, por inestabilidad hemodinámica, en otros dos. El tiempo medio de isquemia para el primer pulmón fue 5 horas y 49 minutos (rango: 4 horas y 15 minutos a 7 horas y 15 minutos) y para el segundo, 7 horas y 39 minutos (rango: 6 horas y 30 minutos a 9 horas y 30 minutos).

Los pacientes se trasladaron a UCIP, ubicándose en habitaciones con presión positiva y manejándose con medidas de aislamiento respiratorio y de contacto. La VM, en el postoperatorio inmediato, se intentó emplear con fracciones de oxígeno inferiores al 60% y PEEP de 4-8 cm H₂O para prevenir el edema pulmonar. Las aspiraciones a través del tubo endotraqueal se realizaron sin sobrepasar la longitud del mismo para no dañar las anastomosis. Se introdujo fisioterapia respiratoria desde las pocas horas del ingreso. Se intentó la extubación precoz, generalmente precedida por fibrobroncoscopia (FB) para comprobar el estado de las suturas y obtener muestras para cultivos. Como tratamiento coadyuvante, se emplearon N-Acetilcisteína (140 mg/k/día, iv), vitamina C (0,5-1 g/día) y Salbutamol (0'15 mg/k/dosis, en aerosol).

Todos los pacientes se monitorizaron inicialmente con catéter de Swan-Ganz con el objetivo de mantenerlos con el menor aporte de líquidos posible, tolerando incluso presiones venosas centrales de 1-2 mmHg y presiones de enclavamiento pulmonar de 6 mmHg; se utilizaron coloides como expansores, dopamina (< 5 mcg/k/min) y furosemida (0,5-2 mg/k/día, iv). El apoyo inotrópico se realizó con dobutamina (rango: 5-30 mcg/k/min) y adrenalina (rango: 0,15-0,9 mcg/k/min) y en caso de hipertensión pulmonar (HTP), se utilizó milrinona (rango: 0,3-0,4 mcg/k/min) y óxido nítrico (hasta 20 ppm).

Se intentó conseguir un aporte calórico adecuado (mayor en fibróticos quísticos) con nutrición enteral y/o parenteral iniciadas en los primeros días del postoperatorio. El aporte enteral se inició a débito continuo. Los pacientes con FQ recibieron Acetilcisteína (200 mg cada 8 horas) y lactulosa (3,5-7 g/día)

Tabla III Dosis iniciales de inmunosupresores

| | |
|--------------|---|
| Corticoides | Metil-prednisolona iv: 2mg/k/dosis. El primer día 3 dosis, 2 el 2º y 1 el 3º. El 4º día: 1mg/k/día o 2mg/k/día de deflazacort vo. Reducción lenta de la dosis hasta alcanzar, al tercer mes tras el trasplante la dosis de mantenimiento de 0,75 mg/k/día de deflazacort. |
| Azatioprina | 1-2 mg/k/día, primero iv y posteriormente oral. |
| Ciclosporina | Dosis inicial iv: 0,5-1 mg/k/día. Paso a vo cuando sea posible. Niveles buscados (determinación monoclonal en sangre total) de 350-450 ng/ml. |
| Tacrolimus | Dosis inicial iv: 0,05-0,1 mg/k/día. Paso a vo cuando sea posible. Niveles buscados: 10-20 ng/ml. |

por vía oral para evitar el íleo intestinal, frecuente en estos enfermos.

Para la analgesia/sedación se utilizaron perfusiones de fentanilo (rango: 2-6 mcg/k/h) y midazolam (rango: 0,2-0,8 mg/k/h). Tras la extubación se empleó dipirona y/o tramadol, o bien morfina a través del catéter epidural implantado en quirófano.

La profilaxis antitrombótica se realizó con heparina de bajo peso molecular, hasta que el paciente inició la deambulaci3n.

La profilaxis antiinfecciosa dependió de la sensibilidad de los gérmenes aislados antes del TP en donante y receptor, modificándose según cultivos posteriores. Además, se introdujo ganciclovir (10 mg/k/día, iv) al 7º día y, salvo en caso de donante y receptor con serologías negativas, inmunoglobulina específica anti-CMV. A partir del día 15º, se utilizó cotrimoxazol como profilaxis de *P. Carinii*; se emplearon nistatina oral y anfotericina B en aerosol (5 mg /12 horas) frente a hongos.

La inmunosupresión se realizó con corticoides, Azatioprina y Ciclosporina-A (Cy-A) o Tacrolimus (FK-506) (Tabla III). Seis pacientes recibieron Cy-A y 4 Tacrolimus.

Ante la sospecha clínica de rechazo, se indicó FB con toma de biopsias transbronquiales (BTB). Cuando no fue posible, se confirmó el diagnóstico valorando la respuesta a los bolos de metil-prednisolona (10-15 mg/k/día ó 500 mg/día, durante 3 días).

Resultados

No existió mortalidad perioperatoria. Un paciente presentó infarto isquémico cerebral intraoperatorio, con hemiplegia contralateral residual. Sólo un enfermo precisó reintervención por sangrado a través de los drenajes torácicos.

El tiempo medio de VM fue de 19 días (mediana: 5,5 días) (Tabla I). Cuatro pacientes debieron ser reintubados en 5 ocasiones por rechazo y/o infección respiratoria. Tres precisaron traqueostomía para el destete por discapacidad neurológica, malnutrición severa y/o complicaciones respiratorias. En todos se cerró finalmente, al igual que en el paciente con traqueostomía previa.

Se realizaron FB en UCIP, como control o para el diagnóstico de complicaciones respiratorias. La media de FB por paciente fue 3,2 (rango: 1-12) y la de BTB de 1,1 (rango: 0-3).

No se registró neumotórax como complicación de la BTB en ningún caso, a pesar de realizarse la mayoría con el enfermo intubado. Ningún paciente presentó complicaciones de las anastomosis bronquiales.

Sólo 2 pacientes presentaron HTP. La paciente n°1 en dos ocasiones: por daño primario del injerto y por rechazo agudo severo (máxima presión arterial pulmonar media -PAPm- de 54 mmHg). En la paciente n°4, ocurrió en presencia de infección pulmonar, alcanzando máxima PAPm de 35 mmHg. La respuesta al tratamiento con óxido nítrico inhalado y milrinona, además de tratar el proceso de base, fue buena.

Dos pacientes presentaron daño primario del injerto requiriendo aumento de la asistencia respiratoria, apoyo inotrópico e incluso, en la paciente n° 1, vasodilatadores pulmonares.

Los datos clínicos más frecuentes para sospechar rechazo fueron los empeoramientos en la imagen radiológica (en el 100% de los episodios de rechazo), auscultación (50%) y oxigenación (50%). Con menor frecuencia, aparecieron fiebre (25%) y aumento del líquido recogido por los drenajes pleurales (25%). El número de rechazos agudos confirmados fue de 8, con una media de 0,8 rechazos/paciente (0,08 rechazo/paciente/mes). En 6 de los 8, se realizó BTB, confirmándolo en 5 de ellos. En el caso en que no logró confirmarlo, la respuesta a los bolos de corticoides fue excelente. En los que recibieron Cy-A, la media fue de 0,29 rechazos/paciente/mes y en los tratados con FK, de 0,08 rechazos/paciente/mes. La media de aparición del primer rechazo, fue de 11 días (4 a 33 días). La media para alcanzar niveles terapéuticos de FK o Cy-A osciló entre 6-7 días, salvo en el paciente con fibrosis pulmonar, en el que se consiguieron desde el 2º día.

En todos los pacientes con FQ se obtuvieron aislamientos positivos a partir de aspirados bronquiales o lavado broncoalveolar (tabla II). Las muestras del paciente con fibrosis pulmonar fueron estériles. Dos enfermos presentaron signos clínicos y radiológicos de neumonía y se aislaron, de forma repetida, *Alcaligenes xiloxidans* y *Xanthomonas maltophilia*, respectivamente. La paciente n° 5 presentó traqueobronquitis hemorrágica por *Candida krusei*. Ante la gravedad del cuadro y resistencia del germen, recibió politerapia con anfotericina liposomal, anfotericina-B en aerosol e itraconazol, hasta su resolución. No se evidenciaron infecciones víricas durante la estancia en UCIP.

Cuatro pacientes presentaron hipertensión arterial que requirió tratamiento con nifedipina. Todos recibieron furosemida por insuficiencia renal o para forzar balances negativos. Cuatro pacientes presentaron insuficiencia renal de origen multifactorial (nefrotóxicos, complicaciones hemodinámicas). Dos precisaron hemodiafiltración durante 9 y 24 días respectivamente. La paciente n° 5 desarrolló tras el trasplante un síndrome nefrótico por amiloidosis secundaria (material Rojo Congo positivo en pulmón nativo).

Siete pacientes poseían gastrostomía previa al trasplante. En 4 se empleó nutrición parenteral, al demorarse la utilización de la vía enteral por complicaciones generales o digestivas. En los trasplantados con FQ, el empleo de fórmulas monoméricas

completas permitió obviar el aporte de enzimas pancreáticas, que por su presentación en microesferas, obstruyen las sondas de alimentación. En el paciente con fibrosis pulmonar se empleó de inicio una fórmula completa polimérica. Un paciente presentó íleo que se resolvió con procinéticos y otro, hematemesis masiva por esofagitis péptica.

Aunque 6 pacientes con FQ presentaron hiperglucemia, sólo 4 necesitaron insulina. En 4 de ellos, coincidió con el tratamiento del rechazo con bolos de corticoides.

La paciente n°5 desarrolló un cuadro progresivo de atrapamiento aéreo. Las BTB repetidas no permitieron hacer un diagnóstico, pero una TC pulmonar evidenció imágenes de atrapamiento aéreo en zonas aisladas, bronquiectasias y un patrón de inflamación parcheada compatible con BO.

El tiempo medio de estancia en UCIP fue de 28 días (mediana: 17 días).

En cuanto a la evolución tras el alta de la unidad, el paciente trasplantado por fibrosis pulmonar falleció al tercer mes posttrasplante, por enfermedad linfoproliferativa cerebral. Las pacientes n° 1 y 5 han desarrollado BO; la primera reingresó en la unidad al año del trasplante y precisa VM crónica; la segunda permanece en su domicilio sin oxígeno suplementario y con estabilización del cuadro. El resto lleva una vida normal, sin necesidad de oxígeno adicional ni ingresos repetidos y la tolerancia al ejercicio, función pulmonar y estado nutricional, han mejorado considerablemente.

Discusión

El primer TP doble infantil se realizó en 1989⁽⁹⁾. Desde entonces, la experiencia ha demostrado que el TP es capaz de aumentar la supervivencia y mejorar marcadamente la calidad de vida de niños con neumatosis terminal^(4,10-12). En España, el Hospital "La Fe"⁽¹³⁾ publicó una serie de TP en enfermos con FQ, incluyendo a un paciente de 14 años y tres de 16. En nuestro hospital, se inició el TP infantil tras la consolidación del programa en adultos.

La FQ es la enfermedad genética letal más frecuente en la población blanca. Su mejor conocimiento ha logrado aumentar la supervivencia desde 10 años en 1960 a 28 años en 1990⁽¹⁴⁾. La mayoría fallece por disfunción pulmonar progresiva⁽¹⁵⁾, por lo que mientras se espera de la terapia génica un tratamiento curativo definitivo, el reemplazo de los pulmones dañados es el único capaz de aumentar la supervivencia, a pesar de ser paliativo, caro y complejo.

Los pacientes con FQ añaden dificultades al postoperatorio del TP, pues si los pulmones trasplantados son genéticamente sanos, la vía respiratoria alta sigue colonizada por gérmenes multirresistentes. Además, es una enfermedad sistémica con problemas como desnutrición, osteoporosis, sinusitis crónica, Diabetes Mellitus o intolerancia a los hidratos de carbono, obstrucción intestinal, disfunción hepática, malabsorción y metabolismo acelerado de fármacos inmunosupresores. A pesar de ello, la supervivencia tras el TP en la FQ, no difiere de la encontrada en otros grupos de enfermedad^(4,16).

La serie de Metràs y cols.⁽¹⁰⁾ es similar a la nuestra en cuanto a edad de los pacientes, enfermedad de base (la mayoría en FQ) y resultados. En nuestra experiencia, los pacientes con postoperatorios más complicados y tiempos de estancia mayores, presentaban peores condiciones antes del TP (Tabla I), como deficiente estado nutricional, necesidad de VM y afectación de otros órganos; esto no influyó en la supervivencia inmediata, probablemente por el escaso número de pacientes. La malnutrición previa, se ha relacionado con un mayor tiempo de VM por fatiga de los músculos respiratorios⁽¹⁷⁾ y mayor morbimortalidad en el postoperatorio^(15,16). En nuestra serie, los pacientes mejor nutridos disponían de gastrostomía, que nos parece una poderosa ayuda en el manejo nutricional antes y después del TP.

Algunos consideran contraindicación para el TP la descompensación respiratoria aguda con necesidad de VM⁽⁵⁾. Los dos pacientes de nuestra serie con este problema, presentaron postoperatorios complicados y prolongados, pero sobrevivieron. Ello coincide con la experiencia en otros centros^(1,4,5,10). La posibilidad de "código urgente" en el sistema de trasplante español, concede una oportunidad a enfermos valorados e incluidos en lista activa de TP, cuando se descompensan, mientras la VM prolonga el tiempo de espera del órgano.

Las alteraciones fisiológicas del nuevo órgano condicionan el postoperatorio. La tendencia al edema por la isquemia y la sección quirúrgica de los vasos linfáticos, obliga a la restricción hídrica^(13,18,19). Sobre el injerto actuamos directamente con la VM; por ello, se intenta que ésta sea lo menos agresiva posible y la extubación precoz. Nuestro tiempo medio de VM es comparable al de la serie de Metràs y cols.⁽¹⁰⁾. La traqueostomía temporal, al disminuir el espacio muerto, permitió el destete del respirador en tres de nuestros enfermos. Metràs realizó traqueostomía en el 40% de sus pacientes. La consideramos de gran ayuda cuando la VM se prolonga.

La ausencia de complicaciones en las anastomosis bronquiales en nuestra serie, al contrario que en otras descritas^(3,5,10,11,13), podría deberse, además de a una cuidadosa técnica quirúrgica y manejo de las aspiraciones, a la mejor preservación del injerto con la doble perfusión, anterógrada y retrógrada, con solución de preservación.

La HTP se ha relacionado con la disfunción primaria del injerto y la respuesta al óxido nítrico inhalado parece correlacionarse con la magnitud del daño pulmonar^(20,21). En nuestra serie, los valores más elevados de PAPm se obtuvieron en un episodio de rechazo agudo severo.

El pulmón es el mayor órgano trasplantable y está perfundido por todo el gasto cardíaco⁽¹⁹⁾. Por ello y por su continua exposición a agentes infecciosos extrínsecos que favorecen la expresión de aloantígenos y activación de linfocitos T⁽²²⁾, está especialmente predispuesto al rechazo. La mayoría de los receptores tienen al menos un episodio de rechazo agudo. Es más frecuente en los primeros 3-6 meses tras el TP^(5,12). Se han observado rechazos tan precoces como al tercer día y tan tardíos como varios años tras el TP⁽²³⁾. Generalmente, la respuesta al tratamiento es buena. La menor incidencia de rechazo agudo en

nuestros pacientes tratados con tacrolimus, aunque no significativa por el escaso tamaño de la muestra, se ha documentado por el grupo de Pittsburg^(9,11,12).

En el TP, la mayoría de las infecciones se localizan en el injerto^(12,17) y son más frecuentes que en otros trasplantes^(5,12). Las infecciones precoces se relacionan con bacterias^(1,12,17), sobre todo de la familia *Pseudomonas*. La respuesta a la politerapia antimicrobiana suele ser buena. Los gérmenes aislados en pacientes con FQ son similares a los que los colonizaban antes del TP^(1,5,13,17) (Tabla II). Las infecciones víricas precoces son raras. Desde el empleo de Ganciclovir, la mortalidad por CMV casi ha desaparecido, pero otros virus como VRS, adenovirus y parainfluenzae⁽⁵⁾, pueden ocasionar alta mortalidad, sobre todo en niños (primoinfección). *Candida* y *Aspergillus* pueden ocasionar graves complicaciones en el postoperatorio. En uno de nuestros pacientes, una traqueobronquitis por *Candida krusei* cursó de forma especialmente severa.

Clínicamente es difícil distinguir si los empeoramientos respiratorios se deben a rechazo o infección y el tratamiento de cada uno es contrapuesto. No existe actualmente ningún parámetro clínico o analítico, que los diferencie. Sólo la BTB puede orientar el diagnóstico, con alta especificidad (90 al 100%) y sensibilidad del 61 al 94%⁽²³⁻²⁶⁾. La menor sensibilidad se debe a la afectación pulmonar no uniforme del rechazo. Se precisan de 4 a 7 tomas de BTB en niños para disminuir los falsos negativos a un número razonable⁽²⁷⁾. Las escasas complicaciones publicadas con esta técnica⁽²⁷⁾, coinciden con nuestra experiencia. Se ha descrito que en un 21% de los empeoramientos, rechazo e infección se asocian⁽¹⁷⁾, por lo que al tratar el rechazo se suele ampliar la cobertura antibiótica.

La malabsorción de FK y Cy-A en la FQ^(1,13), principalmente en el postoperatorio precoz, obliga al empleo intravenoso inicial de los fármacos^(10,13). Además, los niños, principalmente los fibróticos quísticos, poseen un metabolismo hepático acelerado, precisando mayores dosis por peso y más dosis al día⁽⁵⁾.

El fallo primario del injerto y las infecciones constituyen la primera causa de muerte en el primer semestre posttrasplante y la BO, expresión del rechazo crónico, lo es posteriormente^(4,14). Esta última, afecta a un 25-43% de los supervivientes y, aunque se han descrito casos precoces, la media de aparición es de 8-13 meses^(1,4,10,12,23,28). El diagnóstico se sospecha por la aparición de un trastorno ventilatorio progresivo y la confirmación mediante BTB es difícil, al ser la afectación pulmonar heterogénea⁽²⁶⁾. En nuestras dos pacientes con cuadro clínico compatible, la BTB no fue concluyente. La mayoría se diagnostican por biopsia a cielo abierto o toracoscópica, aunque ante un cuadro clínico compatible, algunos opinan que ésta no es necesaria⁽²³⁾. El tratamiento actual no es satisfactorio y consiste en incrementar la inmunosupresión. El retrasplante de estos enfermos se acompaña de peor supervivencia⁽¹⁾.

La supervivencia actual del TP infantil al año, es de un 70%⁽²⁾ y la calidad de vida es buena en los pacientes que no desarrollan BO^(3,4). Los resultados son comparables a los obtenidos en adultos^(1,2).

Actualmente, el TP debe ser considerado una buena opción de tratamiento en niños con neumopatía terminal, no sólo por aumentar su supervivencia, sino porque puede proporcionarles una buena calidad de vida.

Bibliografía

- 1 Kotloff RM, Zuckerman JB. Lung transplantation for cystic fibrosis, special considerations. *Chest* 1996; **109**:787-798.
- 2 Hosenpud JD, Novick RJ, Bennett LE, Keck BM, Fiol B, Daily OP. The registry of the International Society for heart and lung transplantation: thirteenth official report, 1996. *J Heart Lung Transplant* 1996; **15**:655-674.
- 3 Spray TL. Projections for pediatric heart-lung and lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1993; **12**:S337-S343.
- 4 Spray TL, Mallory GB, Canter CB, Huddleston CB. Pediatric lung transplantation: Indication, techniques, and early results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; **107**:990-1000.
- 5 Stillwell PC, Mallory GB. Pediatric lung transplantation. En: Maurer JR. *Clinics in Chest Medicine*. Philadelphia: WB Saunders Co; 1997. P. 405-414.
- 6 Starnes VA, Oyer PE, Bernstein D et al. Heart, heart-lung, and lung transplantation in the first year of life. *Ann Thorac Surg* 1992; **53**:306-310.
- 7 Spray TL, Mallory GB, Canter CE, Huddleston CB, Kaiser LR. Pediatric lung transplantation for pulmonary hypertension and congenital heart disease. *Ann Thorac Surg* 1992; **54**:216-225.
- 8 Mendeloff EN, Spray TL, Huddleston CB, Bridges ND, Canter CB, Mallory GB. Lung transplantation for congenital pulmonary vein stenosis. *Ann Thorac Surg* 1995; **60**:903-907.
- 9 Armitage JM, Frederick JF, Kurland G, Michaels M, Griffith BP. Pediatric lung transplantation: expanding indications, 1985 to 1993. *J Heart Lung Transplant* 1993; **12**:S246-S254.
- 10 Métras D, Shennib H, Kreitmann B et al. Double-lung transplantation in children: a report of 20 cases. *Ann Thorac Surg* 1993; **55**:352-357.
- 11 Armitage JM, Kurland G, Michaels M, Cipriani LA, Griffith BP, Fricker FJ. Critical issues in pediatric lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; **109**:60-65.
- 12 Noyes BE, Kurland G, Orenstein DM, Fricker FJ, Armitage JM. Experience with pediatric lung transplantation. *J Pediatr* 1994; **124**:261-268.
- 13 Borro JM, Calvo V, Morant P et al. El trasplante pulmonar en la fibrosis quística. *An Esp Pediatr* 1996; **45**:505-510.
- 14 Egan TM, Detterbeck FC, Mill MR et al. Improved results of lung transplantation for patients with cystic fibrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; **109**:224-235.
- 15 Sharples L, Hathaway T, Dennis C, Caine N, Higenbottam T, Wallwork J. Prognosis of patients with cystic fibrosis awaiting heart and lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1993; **12**:669-674.
- 16 Leval MR, Smyth R, Whitehead B et al. Heart and lung transplantation for terminal cystic fibrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; **101**:633-642.
- 17 Hérault E, Vaissier E, Lenoir G et al. Complications infectieuses après transplantation pulmonaire pour mucoviscidose. *Rev Mal Resp* 1995; **12**:43-48.
- 18 Whitehead B, James I, Helms P et al. Intensive care management of children following heart and heart-lung transplantation. *Intensive Care Med* 1990; **16**:426-430.
- 19 Trulock EP. Lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; **155**:789-818.
- 20 Lindberg L, Kimblad PO, Sjöberg T, Ingemansson R, Steen S. Inhaled nitric oxide reveals and attenuates endothelial dysfunction after lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 1996; **62**:1639-1643.
- 21 Adatia I, Lillehei C, Arnold JH et al. Inhaled nitric oxide in the treatment of postoperative graft dysfunction after lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 1994; **57**:1311-1318.
- 22 Burke CM, Glanville AR, Theodore J, Robin ED. Lung immunogenicity, rejection, and obliterative bronchiolitis. *Chest* 1987; **92**:547-549.
- 23 Trulock EP. Management of lung transplant rejection. *Chest* 1993; **103**:1566-1576.
- 24 Trulock EP, Ettinger NA, Brunt EA, Pasque MK, Kaiser LR, Cooper JD. The role of transbronchial lung biopsy in the treatment of lung transplant recipients: an analysis of 200 consecutive procedures. *Chest* 1992; **102**:1049-1054.
- 25 Promerance A, Madden B, Burke MM, Yacoub MH. Transbronchial biopsy in heart and lung transplantation: clinicopathologic correlations. *J Heart Lung Transplant* 1995; **14**:761-773.
- 26 Bejarano PA, Dehner LP, Wick MR et al. Isolated lung transplantation in children: pathological diagnosis and incidence of pulmonary complications. *Hum Pathol* 1994; **25**:1179-1184.
- 27 Kurland G, Noyes BE, Jaffe R, Atlas AB, Armitage J, Orenstein DM. Bronchoalveolar lavage and transbronchial biopsy in children following heart-lung and lung transplantation. *Chest* 1993; **104**:1043-1048.
- 28 Tamm M, Higenbottam T. Heart-lung and lung transplantation for cystic fibrosis: world experience. *Semin Respir Crit Care Med* 1994; **15**:414-425.