

# Trasplante pulmonar en niños

Olga de la Serna Blázquez<sup>(1)</sup>, Antonio Moreno Galdó<sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup>Unidad de Neumología Pediátrica y Fibrosis Quística. Hospital Universitario La Paz. Madrid

<sup>(2)</sup>Unidad de Neumología Pediátrica y Fibrosis Quística. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

De la Serna Blázquez O, Moreno Galdó A. Trasplante pulmonar en niños. *Protoc diagn ter pediatr*. 2017;1:253-264.



## 1. INTRODUCCIÓN

El trasplante pulmonar se ha consolidado en los últimos años como una opción terapéutica para los niños con una enfermedad pulmonar grave en la que han fracasado otras opciones terapéuticas, consiguiendo una buena calidad de vida y una supervivencia prolongada, similar a la del trasplante realizado en pacientes adultos.

El trasplante en los niños presenta numerosas particularidades en relación al trasplante en adultos: características específicas de los niños en las diferentes etapas de desarrollo, desde lactantes a adolescentes, indicaciones diferentes según los distintos grupos de edad, los efectos de los tratamientos inmunosupresores, especial susceptibilidad a las infecciones en relación con un sistema inmunitario inmaduro y problemas particulares en la disponibilidad de donantes adecuados.

De los 55.260 trasplantes de pulmón que se han realizado hasta el momento, 2542 se han hecho en niños. Esta disparidad de cifras en niños y adultos tiene que ver con la historia natural de la enfermedad pulmonar en niños. Los resultados del trasplante pediátrico han mejorado de forma considerable en las dos úl-

timas décadas, por los avances en la técnica del trasplante, la preservación de los órganos, el manejo perioperatorio, la inmunosupresión y la profilaxis y tratamiento de las complicaciones infecciosas; la disfunción crónica del injerto, como en los adultos, limita la supervivencia a largo plazo.

## 2. EPIDEMIOLOGÍA DEL TRASPLANTE PULMONAR PEDIÁTRICO

En España el primer trasplante en pacientes adultos se realizó en 1990 y el número total de trasplantes anuales ha aumentado progresivamente desde los 6 practicados en 1990 hasta los 294 del año 2015, con un total de 3781, según los datos de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT). La ONT considera trasplantes pediátricos los realizados en menores de 16 años. El primer trasplante pulmonar pediátrico en España se realizó en 1996. El volumen de trasplantes pediátricos realizados en menores de 16 años (124 hasta el 2015) corresponde a un 3,2% del total de trasplantes realizados en adultos. A diferencia de lo que ocurre con los trasplantes de pacientes adultos, el número anual de trasplantes se ha mantenido relativamente constante, siendo la mediana en este periodo de 6 al año. En el Registro Español de

Trasplante Pulmonar, el 74% de los niños tenían entre 11 y 15 años de edad. Estos datos son comparables a los que se recogen en el registro de la International Society for Heart & Lung Transplantation (ISHLT), en el que consideran trasplante pediátrico el realizado en menores de 18 años. Según los datos de la ISHLT, entre 1987 y junio de 2014 se realizaron 55.260 trasplantes pulmonares y cardiopulmonares, de los que fueron pediátricos 2542 (4,5%), lo que supone que se trasplantó 30 veces más en adultos que en la edad pediátrica. El porcentaje más elevado de trasplantes corresponden al grupo de adolescentes (12 a 17 años), que representan en Europa el 84% de los trasplantes pediátricos, y en América del Norte el 68%.

La baja frecuencia de trasplantes en los niños y la ausencia de un incremento similar al ocurrido en pacientes adultos tiene relación con 3 factores: 1) la baja prevalencia en los niños de las enfermedades pulmonares graves; 2) los avances en los cuidados médicos de los pacientes con fibrosis quística, principal indicación en la edad pediátrica, han mejorado considerablemente su evolución y retrasado la edad en la que puede ser necesario un trasplante de pulmón, y 3) la escasa disponibilidad de donantes jóvenes.

Solo 43 centros realizan trasplante pulmonar pediátrico en el mundo y la mayoría de ellos (88,3%) realizan únicamente entre 1 y 4 trasplantes al año, con solo 3-4 centros realizando entre 5 y 9 trasplantes y 2 centros entre 10 y 19 trasplantes. Al igual que ocurre en España, podemos distinguir dos tipos de centros: centros con dedicación específica al trasplante pediátrico en los que se realizan trasplantes a niños de todas las edades, y centros de trasplante pulmonar de adultos en los que se

atiende también a niños adolescentes o mayores de 8-10 años y en algunos a niños a partir de la edad preescolar.

### 3. INDICACIONES

Como en los adultos, la indicación general para el trasplante pulmonar es la insuficiencia respiratoria progresiva y potencialmente letal debida a una enfermedad pulmonar parenquimatosa o vascular. Puesto que la mayoría de estas enfermedades progresan lentamente, para la indicación del momento de realización del trasplante debe tenerse en consideración una supervivencia prevista del niño de menos de 2 años y una muy mala calidad de vida, que se hayan agotado todas las medidas terapéuticas, que no exista otra enfermedad grave y asegurar la existencia de un ambiente familiar y social adecuado para asumir los riesgos del trasplante y el estricto cumplimiento de un régimen terapéutico complejo antes y después del trasplante.

En la **Tabla 1** se especifican las principales enfermedades en las que puede estar indicado realizar un trasplante pulmonar en niños. La fibrosis quística es la principal indicación, aunque su frecuencia va disminuyendo en la edad pediátrica. Los otros grupos importantes de indicaciones los constituyen las enfermedades vasculares pulmonares (principalmente la hipertensión pulmonar) y las enfermedades difusas del parénquima pulmonar.

En el Registro Español de Trasplante Pulmonar (años 2006-2012), la fibrosis quística representó el 63,6% de los trasplantes en niños menores de 16 años, las enfermedades intersticiales el 13,7%, la bronquiolitis obliterante postinfecciosa el 11,4%, la hipertensión arterial pulmonar el

**Tabla 1.** Indicaciones de trasplante pulmonar en niños

Fibrosis quística
<b>Enfermedades vasculares pulmonares:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipertensión pulmonar</li> <li>• Otra patología vascular pulmonar:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Estenosis de venas pulmonares</li> <li>- Displasia alveolo-capilar</li> </ul> </li> </ul>
<b>Enfermedades difusas del parénquima pulmonar:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neumopatías intersticiales propias de los niños:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Déficit de proteínas del surfactante</li> <li>- Neumonitis crónica de la infancia</li> <li>- Trastornos del desarrollo alveolar</li> <li>- Displasia broncopulmonar</li> </ul> </li> <li>• Fibrosis pulmonar poslinfoma</li> <li>• Otras neumopatías intersticiales</li> <li>• Bronquiolitis obliterante posttrasplante de progenitores hematopoyéticos</li> </ul>
<b>Bronquiolitis obliterante postinfecciosa</b>
<b>Disfunción del injerto pulmonar (rettrasplante)</b>

9,1%, y el rettrasplante el 2,3%. La proporción de las diferentes indicaciones en relación con los grupos de edad ha evolucionado en los últimos años. Debido a la mejora y aumento de eficacia de los diferentes tratamientos, la edad media de trasplante en fibrosis quística y en hipertensión pulmonar ha aumentado. En cambio, otras patologías como enfermedades intersticiales o déficit del surfactante se han convertido en frecuentes indicaciones en los niños más pequeños, en los que el trasplante pulmonar puede ser la única opción de supervivencia.

En el registro de la ISHLT (**Tabla 2**) la fibrosis quística es la principal causa de trasplante pulmonar en niños, especialmente entre 6 y 11 años (50,5%) y el 69,1% entre 12 y 17 años. Sin embargo, la indicación de trasplante varía para cada grupo de edad. En el niño menor de 1 año la enfermedad pulmonar difusa (fibrosis pulmonar, déficit del surfactante) es la principal indicación (40,8%), en niños de 1 a 10 años

**Tabla 2.** Trasplante pulmonar pediátrico. Indicaciones por grupos de edad (enero de 2000-junio de 2014).

Enfermedad	< 1 año	1-5 años	6-10 años	11-17 años
Fibrosis quística	0	5,7%	50,5%	69,1%
Hipertensión pulmonar idiopática	13%	21,8%	10,2%	7,9%
Enfermedad vascular pulmonar	3,7%	5,7%	1%	0,1%
Cardiopatía congénita	14,8%	8%	1,5%	0,8%
Fibrosis pulmonar idiopática	7,4%	12,6%	4,1%	2,8%
Fibrosis pulmonar, otras causas	13%	11,5%	7,7%	2,7%
Déficit de proteína B surfactante	20,4%	4,6%	0	0
Bronquiolitis obliterante No rettrasplante	0	9,2%	10,7%	4,6%
Retrasplante Bronquiolitis obliterante	0	4,6%	3,1%	3,1%
Retrasplante, no bronquiolitis obliterante	0	4,6%	1,5%	2,3%
Enfermedad vascular pulmonar	3,7%	5,7%	1%	0,1%
Displasia broncopulmonar	7,4%	2,3%	0,5%	0,6%
Otros	20,4%	5,7%	6,1%	4,1%

Fuente: 2015 ISHLT Registry Report.

las más frecuentes son la fibrosis quística y la hipertensión pulmonar primaria. Puesto que cada vez es menos frecuente el trasplante de niños menores de 11 años y adolescentes con fibrosis quística, en este último registro desde el año 2000 ya se evidencia el menor porcentaje de trasplantados en esos grupos de edad respecto a los registros que incluían desde el año 1990.

#### 4. ¿CUÁNDO REMITIR A UN NIÑO PARA TRASPLANTE PULMONAR?

En general, los niños deberían ser remitidos cuando su enfermedad de base suponga un riesgo para su vida, con una mala calidad de vida a pesar de las máximas medidas terapéuticas, y se prevea una razonable mejora de su expectativa de vida con el trasplante.

La decisión de incluir a un niño en lista de espera para recibir un trasplante pulmonar no es fácil, ya que es muy complicada la predicción de la supervivencia. Hay muchos estudios en adultos que demuestran un claro aumento de la supervivencia tras el trasplante. Desafortunadamente, con muchos menos trasplantes realizados en niños, no hay tantos datos que lo demuestren, aunque ya existen centros con una dilatada experiencia que lo justifican.

Una apropiada selección de los candidatos y el momento de inclusión en lista de espera son cruciales para maximizar la supervivencia global de los niños y adolescentes con enfermedad pulmonar terminal que precisan un trasplante pulmonar. La evaluación de los candidatos pediátricos tiene aspectos específicos relacionados con la enfermedad de base y la técnica quirúrgica, así como los efectos del tratamiento inmunosupresor y de las infecciones sobre el crecimiento y sobre un sistema inmune todavía en desarrollo.

Es, por lo tanto, muy importante tomar esta decisión de forma adecuada para ofrecerle un claro beneficio en su supervivencia. Remitir un niño con una enfermedad pulmonar grave a una unidad de trasplante pulmonar pediátrico debe realizarse cuando existen

marcadores de evolución negativa, aunque no necesariamente coincida con el momento de inclusión en lista de espera. Su aceptación será necesaria cuando el trasplante pulmonar suponga una mejora de la calidad de vida y la supervivencia superior al tratamiento conservador. El equipo multidisciplinar de trasplante debe tener el tiempo necesario para valorar la enfermedad de base e identificar y derivar problemas asociados, así como ofrecer educación al paciente y la familia sobre el trasplante pulmonar. Este último aspecto es único para el trasplante pulmonar pediátrico, en que debe valorarse no solo al paciente sino a la unidad familiar completa.

En el año 2005 y ante el creciente aumento de fallecimientos de pacientes en lista de espera de trasplante pulmonar, se creó en EE. UU. un sistema de valoración de la gravedad para la priorización de la inclusión en lista de espera, el Lung Allocation Score (LAS). Este sistema hace un cálculo utilizando múltiples valores clínicos, funcionales, y muchos otros, y determina el nivel de urgencia para el trasplante, calculando además el beneficio de supervivencia postrasplante. Se ha comprobado en EE. UU. un beneficio real del trasplante en los adultos con fibrosis quística; esta escala de puntuación solo es aplicable en niños mayores de 12 años. Los niños menores de 12 años son incluidos en lista priorizando el tiempo acumulado, talla y grupo sanguíneo.

Podemos resumir las indicaciones para remitir un niño con fibrosis quística a evaluar para trasplante pulmonar en: hospitalizaciones frecuentes para antibioterapia intravenosa, limitación importante para ir al colegio o realizar la actividad normal, descenso rápido o fluctuaciones marcadas de la función pulmo-

nar incluyendo un volumen espiratorio forzado en el primer segundo ( $FEV_1$ ) < 30%, neu-motórax o hemoptisis recurrentes, hipoxemia e hipercapnia. Se considera recomendable incluirlos si, a pesar de estar recibiendo el máximo tratamiento médico, su esperanza de vida es inferior a 2 años y tienen una mala calidad de vida que es probable que mejore con el trasplante. Con este enfoque, ampliamente adoptado en Europa, se beneficiarán la mayoría de los que reciban un trasplante, aunque tiene el inconveniente de que algún paciente podría fallecer en la lista de espera o sin incluirse en ella si no se valora adecuadamente su pronóstico.

En los niños con enfermedades difusas del pa-rénquima pulmonar, lo más importante es va-lorar la presencia de una alteración funcional moderada o grave, la necesidad de ventilación mecánica o de aportes muy elevados de oxígeno, la falta de respuesta a los tratamientos y tener en cuenta la historia natural de la enfer-medad. Con algunas enfermedades el niño no podrá sobrevivir sin el trasplante, como el dé-ficit de proteína B de surfactante, mientras que en otras puede haber una respuesta varia-ble al tratamiento como en el déficit de proteí-na C del surfactante.

El pronóstico de la hipertensión pulmonar ha mejorado mucho con los nuevos tratamientos disponibles, por lo que actualmente se reco-miendan los siguientes criterios: niños en cla-se funcional IV, incluirlos en lista de trasplante e iniciar tratamiento médico; si mejoran reti-rarlos de la lista de espera. Niños en clase fun-cional III: realizar tratamiento médico; si no mejoran o empeoran, incluirlos en lista de es-pera. Los niños con estenosis bilateral de ve-nas pulmonares o displasia alveolocapilar se

tendrían que incluir de forma precoz en lista de trasplante, ya que no responden a otros tra-tamientos.

La naturaleza de estas indicaciones hace que se plantee la indicación del trasplante pulmo-nar en niños en ventilación mecánica con ma-yor frecuencia que en los adultos. Los lactan-tes con ventilación mecánica o niños en ventilación mecánica crónica se pueden consi-derar candidatos a trasplante pulmonar. Se ha comprobado que los lactantes trasplantados en ventilación mecánica tienen la misma su-pervivencia tras el trasplante que los niños mayores no ventilados, y mejor que los niños mayores ventilados. La ventilación mecánica invasiva en los niños con fibrosis quística es un factor de riesgo para una mayor morbilidad y mortalidad postrasplante, pero no lo es la ven-tilación no invasiva.

En la **Tabla 3** se resumen los criterios para re-mitir los niños a los equipos de trasplante pul-monar.

Un comentario especial merece el grupo de niños de menos de 12 meses. Las indicaciones más frecuentes de trasplante son la patología parenquimatosa difusa y la patología vascular pulmonar. En el Hospital de Niños de St. Louis, uno de los centros con mayor experiencia mundial pediátrica, sobre 277 trasplantes rea-lizados en 15 años, la supervivencia a los 5 años fue del 55% y a los 10 años del trasplante es del 40%. En el registro internacional, la su-pervivencia a los 5 años es del 50% y a los 15 años del 25%. Curiosamente se ha visto en este grupo menores tasas de rechazo agudo y de desarrollo de bronquiolitis obliterante. A pesar de estos resultados, solo 84 niños de es-tos niños han sido trasplantados en EE. UU. en

**Tabla 3.** Recomendaciones para remitir los niños con patología respiratoria al equipo de trasplante pulmonar

Enfermedad	Indicación para remitir al centro de trasplante
Fibrosis quística	Hospitalizaciones frecuentes para antibioterapia intravenosa, limitación importante para ir al colegio o realizar la actividad normal, descenso rápido o fluctuaciones marcadas de la función pulmonar incluyendo una FEV <sub>1</sub> < 30%, neumotórax o hemoptisis recurrentes, hipoxemia e hipercapnia
Hipertensión pulmonar idiopática	Clase funcional IV, fallo cardíaco derecho, crisis de hipoxia, síncope recurrentes, sin respuesta al tratamiento médico
Estenosis de venas pulmonares, displasia alveolocapilar	Deben remitirse de forma precoz ya que no responden al tratamiento
Déficits de proteínas del surfactante	Los pacientes con déficit de proteína B con insuficiencia respiratoria refractaria deben remitirse de forma precoz. Los pacientes con déficit de ABCA3 o proteína C en caso de insuficiencia respiratoria grave y ausencia de respuesta al tratamiento
Displasia broncopulmonar	Dada la posibilidad de mejoría evolutiva de la enfermedad, deben remitirse únicamente los pacientes que no mejoran en el tiempo con insuficiencia respiratoria grave
Bronquiolitis obliterante post infecciosa	Pacientes con hipoxemia importante o necesidad de ventilación mecánica invasiva que no mejoran con el tratamiento médico. Tener en cuenta la posibilidad de mejoría evolutiva los 2 primeros años
Otras enfermedades pulmonares parenquimatosas difusas	Pacientes con hipoxemia importante o necesidad de ventilación mecánica invasiva que no mejoran con el tratamiento médico

los últimos 25 años. Aunque son raros los casos que llegan a ser trasplantados, parece más probable que no estén siendo remitidos para valorar un trasplante. A esto puede que contribuya la escasez de centros con experiencia. En EE. UU. solo dos centros han realizado trasplantes en niños de menos de 12 meses desde el 2006. Estudios recientes han demostrado resultados de supervivencia similares a las de los trasplantes pulmonares en otros grupos de edad.

## 5. CONTRAINDICACIONES

Al igual que en el adulto, existen relativamente pocas contraindicaciones para el trasplante pulmonar pediátrico (Tabla 4). Las contraindicaciones quirúrgicas incluyen la traqueomalacia severa, la pleurodesis con talco, la escolio-

sis torácica severa y la incompetencia laríngea, aunque algunas de estas con frecuencia son específicas de cada centro. Centros con larga experiencia han reportado muy buenos resultados incluso ante la presencia de estas contraindicaciones.

Las contraindicaciones médicas son también específicas de cada centro. Estas incluyen la infección viral activa, las infecciones bacterianas multirresistentes, la falta de adherencia al tratamiento, las enfermedades mentales intratables, tanto en el niño como en los cuidadores, y los trastornos severos del crecimiento. En general, la hepatitis C ha sido considerada una contraindicación absoluta para el trasplante, pero estudios recientes han demostrado buenos resultados en pacientes estables con mínima enfermedad hepática. En los pacientes con fibrosis quística, la infección por

**Tabla 4.** Contraindicaciones consensuadas para el trasplante pulmonar pediátrico

Contraindicaciones quirúrgicas
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Traqueomalacia severa</li> <li>• Pleurodesis con talco</li> <li>• Escoliosis torácica severa</li> <li>• Incompetencia laríngea</li> </ul>
Contraindicaciones médicas
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infección viral activa</li> <li>• Infección pulmonar multiresistente*</li> <li>• Colonización por <i>Mycobacterium abscessus</i></li> <li>• Diabetes <i>mellitus</i> mal controlada*</li> <li>• Desórdenes severos del crecimiento*</li> <li>• Neoplasia activa en los últimos 2 años</li> <li>• Fracaso multiorgánico</li> <li>• Tuberculosis activa</li> <li>• Sepsis</li> </ul>
Contraindicaciones psicosociales
<ul style="list-style-type: none"> <li>• No adherencia al tratamiento refractaria</li> <li>• Enfermedad mental intratable en pacientes o cuidadores</li> </ul>

\*Son contraindicaciones absolutas para algunos centros.

*Bulkholderia cepacia genomovar-3*, *Mycobacterium abscessus* u hongos multiresistentes (*Schedosporium prolificans*) constituyen una contraindicación en algunos centros.

Los pacientes con cardiopatías cianosantes en los que se han realizado toracotomías previas para procedimientos paliativos presentan un riesgo muy elevado de sangrado a partir de colaterales de la pared torácica y deben ser valorados de forma individual.

Los sistemas de soporte extracorpóreo como la oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) y los sistemas paracorpóreos de sustitución pulmonar (Novalung®) pueden servir en algunos casos como puente al trasplante pulmonar en pacientes que fallecerían por la gravedad de su insuficiencia respiratoria antes de recibir el trasplante.

## 6. EL ÓRGANO DONANTE

La selección del donante en trasplante pulmonar se basa en la compatibilidad ABO y en el tamaño del receptor (talla, diámetros torácicos). Además, en los receptores se realiza el estudio de anticuerpos anti-HLA previo al trasplante y, si están sensibilizados por transfusiones o trasplantes previos, es recomendable el estudio de compatibilidad contrastándolo con el tipaje HLA del donante. En los últimos años varios estudios muestran la importancia de definir la histocompatibilidad entre donante y receptor en el trasplante por lo que cada vez más se hace en estos pacientes sensibilizados el *crossmatch* virtual, en el que se comparan las informaciones del HLA de receptor y donante y que da una idea del riesgo que puede existir para desarrollar rechazo o disfunción del injerto. Esto supone un aumento de los pulmones rechazados para el trasplante, con el consiguiente aumento del tiempo en lista de espera, pero desde que se viene realizando este *crossmatch* o prueba cruzada los casos de rechazo hiperagudo, causados por la preexistencia en el receptor de anticuerpos contra antígenos HLA del donante, son muy raros.

La compatibilidad de tamaño entre el receptor y el donante es también un motivo frecuente de rechazo de un donante, especialmente en el caso de los receptores de menor edad. La implantación de un pulmón demasiado grande para la cavidad torácica del receptor puede ocasionar atelectasias, distorsión de la vía aérea o incluso taponamiento cardiaco. Para solucionar este problema en ocasiones se aceptan pulmones de mayor tamaño, incluso procedentes de donantes adultos, a los que se realizan resecciones lobares o atípicas antes de implantarlos. Por otro lado, un pulmón de-



masiado pequeño puede conllevar una hiperexpansión del pulmón y una alteración de la mecánica pulmonar con incremento del trabajo respiratorio.

Un problema añadido en el trasplante es la escasez de órganos, mayor en el caso del pulmón; solo en aproximadamente un 15-20% de los donantes multiorgánicos se consiguen trasplantar los pulmones. En algunos centros, optimizando el cuidado del donante, se consigue aumentar esta cifra hasta el 40-50%. En el caso del trasplante pulmonar pediátrico, y del trasplante pediátrico en general, es dramática la disminución del número de donantes jóvenes disponibles, con el consiguiente aumento de los tiempos en lista de espera. Este hecho está asociado a que el número de donantes por accidentes de tráfico ha disminuido de forma progresiva en los últimos 20 años en paralelo a la disminución de víctimas mortales en carretera y, de forma particularmente importante, tras la implantación en el año 2005 de la nueva ley de tráfico. Esto supone que los donantes por accidentes de tráfico hayan pasado de representar el 43% de los donantes en 1992 al 8,5% de las donaciones totales en 2015.

En España, según el último registro de la ONT de 2015, la mediana del tiempo de espera para los niños menores de 2 años es de 40 días, mientras que para los grupos de edad de 3 a 9 años y de 10 a 15 años es de 176 y 167 días, respectivamente.

Para mejorar estas cifras es necesario tener una máxima concienciación en las Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos de la necesidad de aprovechar al máximo los donantes potenciales y optimizar sus cuidados, y es po-

sible recurrir a estrategias para emplear pulmones procedentes de donantes adultos en niños; sería aconsejable también explorar la extensión de los programas a corazón parado a la edad pediátrica.

## 7. TIPOS DE TRASPLANTE Y TÉCNICA QUIRÚRGICA

Habitualmente en niños se realiza un trasplante bipulmonar secuencial, que es obligado en la enfermedad pulmonar séptica (fibrosis quística) y de elección en la hipertensión pulmonar. El trasplante unipulmonar está menos indicado en niños que en adultos (solo 2 de 44 casos en el Registro Español de Trasplante Pulmonar 2006-2012). Se podría realizar en casos de patología parenquimato-sa pulmonar no séptica (fibrosis pulmonar, bronquiolitis obliterante, retrasplante), si el crecimiento somático está casi completado y el órgano ofrecido es de tamaño y calidad perfectas. El trasplante cardiopulmonar se reserva para la enfermedad vascular pulmonar asociada a cardiopatía congénita no corregible y para los casos en que existe fallo ventricular izquierdo.

A diferencia de los adultos, la mayoría de trasplantes pulmonares en niños se realizan con circulación extracorpórea, ya que la mayoría de ellos, por su tamaño, no toleran la ventilación unipulmonar. No obstante, en adolescentes y niños mayores en ocasiones es posible realizar el trasplante sin circulación extracorpórea. Aunque se ha sugerido que el uso de la circulación extracorpórea podría ir asociado a una mayor incidencia de fallo primario del injerto, en una serie amplia comparando la frecuencia de fallo primario del injerto entre los trasplantes en adultos y niños no hubo diferencias en su incidencia.



Debido a la dificultad de encontrar donantes de tamaño adecuado para los niños, existe una mayor flexibilidad a la hora de aceptar discrepancias de tamaño entre el donante y el receptor y se realizan diversas técnicas para acomodar los pulmones, incluyendo lobectomías (de lóbulo medio, lingula o lóbulos inferiores), resecciones no anatómicas o la utilización únicamente de lóbulos. Se pueden utilizar los lóbulos superiores o inferiores, pero los superiores encajan de forma más adecuada en el tórax. Otra estrategia que se ha realizado es la partición del pulmón izquierdo de un donante adulto de tamaño adecuado, utilizando el lóbulo inferior izquierdo como pulmón izquierdo y el lóbulo superior izquierdo como pulmón derecho. Hay evidencias experimentales en modelo animal de que un lóbulo “maduro” implantado en receptor inmaduro podrá crecer por división de los neumocitos.

El trasplante lobar de donante vivo requiere la utilización de 2 donantes, a cada uno de los cuales se les extrae el lóbulo inferior, y tiene una morbilidad importante para el donante y resultados similares a los de donante cadáver, por lo que actualmente es poco utilizado, salvo en Japón y Brasil y ocasionalmente en algunos centros experimentados de EE. UU.

## 8. PARTICULARIDADES EN EL MANEJO POSTRASPLANTE Y COMPLICACIONES

El tratamiento y seguimiento postrasplante es similar al que se realiza en pacientes adultos, pero existen algunas diferencias importantes.

### 8.1. Inmunosupresión

La mayoría de centros pediátricos utilizan un tratamiento inmunosupresor triple con tacro-

limus, micofenolato, y corticoides. Los niños menores de 5 años tienen un aclaramiento aumentado de los inhibidores de la calcineurina, lo que hace que se necesiten dosis mayores en receptores de menor edad; los lactantes pueden requerir 2-4 veces la dosis de adultos. Este mayor aclaramiento, junto a una absorción más rápida, hace que haya una mayor fluctuación de niveles y que pueda ser necesario una administración más frecuente, cada 8 horas, en niños pequeños. Los pacientes con fibrosis quística requieren una dosis de tacrolimus un 40-50% mayor por una peor absorción y mayor aclaramiento. Una buena alternativa puede ser la administración sublingual del tacrolimus, con lo que se consiguen niveles más estables con una menor dosis.

### 8.2. Monitorización

En los niños pequeños no es posible aplicar los criterios estándar de diagnóstico de la disfunción crónica del injerto. La espirometría se puede realizar únicamente a partir de los 3-4 años de edad y con más fiabilidad a partir de los 6 años. Aunque existen pruebas específicas de función pulmonar en lactantes, como la compresión torácica forzada con insuflación previa, no se han validado criterios de diagnóstico con estas técnicas. En los últimos años se estudia la utilidad de los test de respiraciones múltiples (MBW) y la medición del índice de aclaramiento pulmonar (LCI) en niños no colaboradores puesto que puede predecir el inicio de bronquiolitis obliterante, incluso antes del descenso de la FEV<sub>1</sub>.

Ante la posibilidad de que el receptor desarrolle anticuerpos frente al HLA del donante, es conveniente monitorizarlos anualmente para diagnosticar precozmente el rechazo humoral.

Las pinzas de biopsia que es posible utilizar con los broncoscopios pediátricos de 2,8 y 3,6 mm con frecuencia no permiten obtener muestras adecuadas para el diagnóstico de rechazo agudo o la valoración de la vía aérea. La alternativa puede ser la utilización de las pinzas estándar a través de un broncoscopio rígido, o, en raras ocasiones, la realización de una biopsia a cielo abierto.

Por todo ello, en los niños pequeños es imprescindible apoyarse en la clínica, los valores de saturación de oxígeno, y la tomografía computarizada de tórax con cortes inspiratorios y espiratorios.

### 8.3. Complicaciones

En los niños pueden ocurrir las mismas complicaciones que en los pacientes adultos tras el trasplante pulmonar, pero con algunas especificaciones.

A pesar de tener unas estructuras anatómicas de menor calibre, las complicaciones de la anastomosis vasculares y de la vía aérea tienen una frecuencia similar en todos los grupos de edad pediátrica a la de los adultos.

Los niños pequeños son más propensos a las infecciones respiratorias víricas y la mayoría son bien toleradas. Aunque en alguna serie pediátrica no se ha visto un impacto en la mortalidad ni en el desarrollo de disfunción crónica del injerto, la infección por virus respiratorios de la comunidad como el virus respiratorio sincitial (VRS), el adenovirus, el metapneumovirus, etc., puede llegar a conllevar el fracaso del injerto o el fallecimiento del paciente. La mayoría de los centros pediátricos realizan profilaxis específica contra el VRS con

la administración de anticuerpos específicos (palivizumab).

Los niños trasplantados presentan un riesgo aumentado de presentar neoplasias, de la que la más frecuente es el síndrome linfoproliferativo relacionado con la infección por el virus de Epstein-Barr, con una incidencia que va desde el 4% al año del trasplante al 15% a los 5 años.

## 9. PRONÓSTICO Y SUPERVIVENCIA

Tras el trasplante pulmonar se produce una mejoría muy importante en la calidad de vida de los niños trasplantados. El 88% de los niños no tienen ninguna limitación en su actividad a los 3 años del trasplante.

La mediana de supervivencia en el trasplante pulmonar pediátrico es muy similar al grupo de adultos.

Según los datos del registro de la ISHLT, la supervivencia a los 5 años del trasplante es del 54% y a los 10 años alrededor del 36%, siendo la supervivencia de los grupos de edad de 0 a 1 años y de 1 a 11 años mejor que la del grupo de edad de 12 a 17 años (vida media de 6,4 años para los lactantes, 6 a 6,6 años para los niños pequeños y 4,8 años para los adolescentes). Probablemente una de las causas de la peor supervivencia de los adolescentes sea el peor cumplimiento del tratamiento en este grupo de edad. Por otro lado, los lactantes y preescolares parece que tienen una mayor tolerancia inmunológica del aloinjerto y una menor incidencia de rechazo agudo y disfunción crónica del injerto que los niños mayores y los adultos.

Los datos de supervivencia en nuestro país son similares a los del registro de la ISHLT. En los datos del registro de trasplante español (2006-2012), la supervivencia al año fue del 78% y a los 3 años del 67%.

Las causas más frecuentes de muerte en los primeros 30 días de vida tras el trasplante pulmonar en niños son el fallo cardiovascular (17,1%), el fallo multiorgánico (17,1%), la infección (17,1%) y el fallo primario del injerto (13,2%). La infección y el fallo del injerto son causas frecuentes de mortalidad desde el primer mes al primer año postrasplante y suponen un 50% de los fallecimientos en este periodo de tiempo. El síndrome de bronquiolitis obliterante (BOS), como en el adulto, es la causa más común de muerte tras el primer año de trasplante y va aumentando desde el 35% de las causas de mortalidad a los 1 a 3 años hasta el 45,5% de las causas de mortalidad a partir de los 5 años del trasplante.

En los casos en que fracasa el trasplante, la única alternativa es el retrasplante, lo que puede estar limitado por la disponibilidad de donantes. En un estudio reciente en EE. UU. se ha visto que la supervivencia tras el retrasplante es similar a la del trasplante original si se realiza después del primer año del trasplante en pacientes no ventilados, pero que es peor si se realiza antes del primer año del trasplante o en pacientes ventilados.

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. Se necesitan esfuerzos para aumentar el número de donantes disponibles y avanzar en la mejora de los resultados a largo plazo.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Antonio DG, Marcos R, Laporta R, Mora G, García-Gallo C, Gámez P, *et al.* Results of clinical lung transplant from uncontrolled non-heart-beating donors. *J Heart Lung Transplant.* 2007;26:529-34.
- Aurora P, Spencer H, Moreno-Galdó, A. Lung transplantation in children with cystic fibrosis: a view from Europe. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:935-6.
- Benden C. Specific aspects of children and adolescents undergoing lung transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2012;17:509-14.
- Conrad CK, Cornfield DN. Pediatric lung transplantation: promise being realized. *Current Opin Pediatr.* 2014;26:334-42.
- Goldf18. Liou TG, Adler FR, Cox DR, Cahill BC. Lung transplantation and survival in children with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 2007;357:2143-52.
- Goldfarb SB, Benden C, Edwards LE, Kucheryavaya AY, Dipchand AI, Levvey BJ, *et al.* Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: eighteenth official pediatric lung and heart-lung transplantation report - 2015; focus theme: early graft failure. *J Heart Lung Transplant.* 2015;34:1255-63.
- Hayes D, Benden C, Sweet SC, Conrad CK. Current state of pediatric lung transplantation. *Lung.* 2015;193:629-37.
- Khan M, Heinle J, Samayoa A, Adachi I, Schecter MG. Lung transplantation survival better in infants? Analysis of over 80 infants. *J Heart Lung Transplant.* 2013;32:44-9.
- Khan MS, Heinle JS, Samayoa AX, Adachi I, Schecter MG, Mallory GB, *et al.* Is lung transplantation survival better in infants? Analysis of over 80 infants. *J Heart Lung Transplant.* 2013;32:44-9.

- Kirkby S, Hayes D. Pediatric lung transplantation: indications and outcomes. *J Thorac Dis.* 2014;6:1024-31.
- Liu M, Mallory GB, Schechter MG, Worley S, Arrigain S, Robertson J, *et al.* Long-term impact of respiratory viral infection after pediatric lung transplantation. *Pediatr Transplant.* 2010;14:431-6.
- Memoria de actividad. Donación y trasplante pulmonar 2015. En: Organización Nacional de Trasplantes [en línea] [consultado el 21/06/2017] Disponible en: <http://www.ont.es/infesp/Memorias/Memoria%20pulmon%202015.pdf>
- 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;35:1951-53.
- Moreno A, Solé J, Roman A. Lung transplantation in children. Specific aspects. *Arch Bronconeumol.* 2013;49:523-28.
- Moreno Galdó A, Torrent Vernetta A. Trasplante pulmonar en niños: retos y realidades. *An Pediatr (Barc).* 2011;74:353-5.
- Rama JA, Fan LL, Faro A, Elidemir O, Morales DL, Heinle JS, *et al.* Lung transplantation for childhood diffuse lung disease. *Pediatr Pulmonol.* 2013;48:490-6.
- Schaellibaum G, Lammers AE, Faro A, Moreno-Galdó A, Parakininkas D, Schechter MG, *et al.* Bilateral lung transplantation for pediatric idiopathic pulmonary arterial hypertension: a multi-center experience. *Pediatr Pulmonol.* 2011; 46:1121-7.
- Walton DC, Hiho SJ, Cantwell LS, Diviney MB, Snell GI, *et al.* Matching at the epitope level protects against chronic lung allograft dysfunction. *J Heart Lung Transplant.* 2015;34:5119.
- Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, *et al.* A consensus document on the selection of lung transplant candidates: 2014 – an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society of Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2015;34:1-15.
- Yusef RD, Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, *et al.* The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirtieth adult lung and heart-lung transplant report-2013; focus theme: age. *J Heart Lung Transplant.* 2013;32:965-78.
- Zafar F, Heinle JS, Schechter MG, Rossano JW, Mallory GB Jr, Elidemir O, *et al.* Two decades of pediatric lung transplant in the United States: have we improved? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;14:828-32.