

# SELECCIÓN DE DONANTES Y RECEPTORES EN TRASPLANTE PULMONAR: PROCEDIMIENTOS GENERALES

## *DONOR AND RECIPIENT SELECTION IN LUNG TRASPLANT: GENERAL PROCEDURES*

DRA. MARÍA TERESA PARADA C. (1)

1. CENTRO DE TRASPLANTES Y CENTRO DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS. DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA. CLÍNICA LAS CONDES.  
mtparada@clc.cl

### RESUMEN

*El trasplante pulmonar es una alternativa terapéutica que se ha validado en los últimos 30 años para aquellos pacientes portadores de una enfermedad pulmonar terminal. Las características propias del trasplante pulmonar dadas por su conexión al ambiente a través de la vía aérea y la isquemia presente en las suturas durante el primer mes han constituido por mucho tiempo la principal causa de morbilidad y mortalidad de los pacientes trasplantados pulmonares. Los nuevos medicamentos inmunosupresores, la mejoría de las soluciones de preservación y de las técnicas quirúrgicas han disminuido las complicaciones y mortalidad precoz, siendo el gran desafío aún, el rechazo crónico conocido como el Síndrome de Bronquiolitis Obliterante (SBO).*

*La selección del receptor de acuerdo a la patología de base se ha modificado, promoviendo la derivación precoz en patologías como la fibrosis pulmonar y la fibrosis quística disminuyendo así la mortalidad en la lista de espera.*

*Palabras clave: Trasplante pulmonar, síndrome de bronquiolitis obliterante, rechazo agudo.*

### SUMMARY

*The lung transplantation is a technique that has been validated in the last 30 years for those carrying patients of a terminal pulmonary disease. The own characteristics of the lung transplant given by their connection to the atmosphere through the aerial route and ischemia present in the sutures*

*during the first month have constituted for a long time the main cause of morbidity and mortality of the pulmonary transplanted patients. The new immunosuppressive medicines, the improvement of preservation solutions and the surgical techniques have diminished the complications and precocious mortality, being the great challenge still the known chronic rejection as the Bronchiolitis Obliterative Syndrome (BOS). The selection to the pathology basic receiver has changed, promoting early referral pathologies as pulmonary fibrosis and cystic fibrosis decreasing mortality in the waiting list.*

*Key Words: Lung transplantation, bronchiolitis obliterative syndrome, acute rejection.*

### INTRODUCCIÓN

El trasplante pulmonar constituye la única alternativa terapéutica para pacientes seleccionados, portadores de una enfermedad pulmonar avanzada, refractaria a tratamiento médico, con una muy pobre calidad de vida y expectativas de sobrevivencia que no alcanzan los dos años (1).

En la actualidad los grandes centros internacionales luchan por la escasez en el número de donantes efectivos, lo que ha llevado a un incremento de los pacientes en lista de espera y de la mortalidad de ellos. Desde el año 2005 se ha utilizado un puntaje para medir la gravedad del paciente en lista de espera (LAS: Lung Score Allocation) y determinar así su prioridad, intentando de este modo optimizar el uso de los injertos. Según este nuevo sistema para asignación de un

órgano tienen prioridad los pacientes portadores de Fibrosis pulmonar y Fibrosis quística y disminuyen en prioridad los pacientes con Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (2, 3).

Se ha avanzado en profilaxis de infecciones principalmente en Citomegalovirus (CMV), detección precoz del Rechazo Celular Agudo (RCA), uso de inmunosupresores con menor riesgo de nefrotoxicidad y se han identificado factores no alógenicos relacionados con el desarrollo de SBO tales como el Reflujo Gastroesofágico (RGE) y la infección por Pseudomonas sp, todo con el fin de mejorar la sobrevida del injerto a largo plazo que permita una buena calidad de vida para el paciente trasplantado (4).

### INDICACIONES DE TRASPLANTE PULMONAR

En Estados Unidos, la principal indicación de trasplante pulmonar lo constituye la EPOC, en nuestro centro y a nivel nacional lo constituye la Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI).

El momento de realizar un trasplante debe mantener un delicado equilibrio entre lo precoz y lo tardío, evitar la precocidad por el uso prolongado de inmunosupresión y sus complicaciones, y lo tardío porque el paciente puede fallecer en lista de espera o llegar con mayor deterioro físico, por lo cual se han desarrollado guías estrictas para la selección de candidatos a recibir un trasplante pulmonar (5). El estudio de un candidato a trasplante pulmonar se describe en la Tabla 1.

Las patologías del tipo Fibrosis pulmonar y Fibrosis quística requieren una derivación precoz por la rápida progresión de estas enfermedades y sus complicaciones asociadas, es por esto que en la actualidad se mide el puntaje de gravedad (LAS) que determina un lugar de priorización en la lista de espera y no solo por la fecha de inscripción en ella. Los pacientes portadores de EPOC tienen una sobrevida mayor aún sin trasplante, por lo que se considera su ingreso de acuerdo al compromiso sistémico de su patología medido por el índice de BODE (6) (B: body mass index, O: oxigenation, D: disnea scale, E: exercise test). Las indicaciones de trasplante pulmonar de acuerdo a la patología de base se actualizaron el año 2006 y se resumen en la Tabla 2 (7).

### TIPO DE TRASPLANTE PULMONAR:

Existen diferentes técnicas según la enfermedad basal y la edad del paciente:

**Monopulmonar:** se indica en pacientes aquejados de patología no séptica de tipo Fibrosis pulmonar y mayores de 55 años.

**Bipulmonar:** se indica en pacientes con patología séptica pulmonar como la Fibrosis quística y bronquiectasias de otro origen. También se indica en pacientes portadores de enfermedades no supurativas menores de 55 años.

**Cardiopulmonar:** se indica principalmente en pacientes con Hipertensión pulmonar severa secundaria a cardiopatía habitualmente con-

**TABLA 1. ESTUDIO DE CANDIDATO A TRASPLANTE PULMONAR**

Ex Laboratorio generales:	Imágenes:
-Bioquímica sanguínea -Hemograma -Pruebas de coagulación	-TAC tórax -Rx CPN -TAC de abdomen
Función Pulmonar:	Evaluación de especialidad:
-Espirometría basal y broncodilatador -Capacidad de difusión de CO -Test de Caminata 6 minutos (TC6 m) -Cintigrama V/Q (unipulmonar)	-Ginecológica -Urológica -Psiquiátrica -Nutricional -Kinésica -Dental
Estudio inmunológico:	Evaluación cardiovascular:
-Grupo y Rh -PRA* -HLA (pacientes sensibilizados)	-Coronariografía (> 50 años) -Ecocardiografía (todos) -Doppler carotídeo (> 60 años) -Angiografía pulmonar (en hipertensión pulmonar severa)
Estudio infectológico:	Evaluación digestiva:
-Serologías virales: CMV, Ebstein Barr, hepatitis B-C -Serología Chagas, toxoplasma -PPD -VIH 1-2 -Cultivo nasal y bronquial	-Impedanciometría gastroesofágica -Endoscopia digestiva alta -Endoscopia digestiva baja (>55 años)

\*PRA:(panel de reactividad linfocitaria)

génita. En ocasiones especiales en pacientes aquejados de Fibrosis quística severa con disfunción cardíaca secundaria.

### CONTRAINDICACIONES

De acuerdo a normas internacionales las contraindicaciones absolutas se describen en la Tabla 3 (8).

Las contraindicaciones relativas se refieren a la presencia de las siguientes condiciones que deben corregirse para permitir un trasplante pulmonar destacando:

- Compromiso nutricional severo IMC < 16 o > 30.
- Diabetes mellitus no controlada.
- Hipertensión arterial no controlada.
- Osteoporosis severa.
- Dependencia de ventilación mecánica invasiva.

La edad es un punto de controversia respecto a los pacientes mayores. Las evidencias actuales sugieren no trasplantar pacientes mayores de 67 años debido a las complicaciones asociadas (9).

**TABLA 2. INDICACIONES DE TRASPLANTE PULMONAR SEGÚN PATOLOGÍA\***

<b>FIBROSIS PULMONAR:</b>
Evidencia histológica o radiológica de Fibrosis pulmonar asociado a alguno de los siguientes criterios: -DLCO < 39% -Deterioro espirométrico de CVF > 10% en 6 meses -Caída de SaO <sub>2</sub> < 88% en test caminata de 6 minutos -Tomografía de tórax con panalización avanzada
<b>FIBROSIS QUÍSTICA:</b>
-VEF1 < 30% o deterioro acelerado o independiente de VEF1 asociado a: -Incremento requerimientos de oxígeno -Hipercapnia -Hipertensión pulmonar
<b>ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA:</b>
-Índice de BODE 7- 10 o: -Hipercapnia -Hipertensión pulmonar secundaria -VEF < 20% y DLCO<20% -Patrón tomográfico de enfisema difuso
<b>HIPERTENSIÓN PULMONAR PRIMARIA:</b>
-Falta de respuesta a tratamiento médico - Test de Caminata (TC) de 6 minutos < 350 mts -Índice cardíaco < 2 litros -Capacidad funcional III-IV

\* Proc Am Thorac Soc Vol 6. pp 20–27, 2009

### SELECCIÓN DEL DONANTE

El donante de un injerto pulmonar es un paciente en muerte cerebral, conectado a un ventilador mecánico, el que debe mantener un intercambio de oxígeno adecuado, sin signos de infección activa, sin lesiones del parénquima pulmonar y sin antecedentes de cirugía torácica previa. Todo lo anterior dificulta el donante ideal, ya que la causa que ha llevado a la muerte cerebral puede favorecer la aspiración de contenido gástrico al pulmón, o si se trata de un accidente automovilístico una lesión de tórax puede causar una contusión pulmonar secundaria y además un paciente rescatado de asfixia por inmersión tampoco es un candidato a donante pulmonar. Los criterios de donante ideal se describen en la Tabla 4.

En los países con un mayor número de pacientes en lista de espera, como una manera de incrementar los trasplantes, se utilizan donantes marginales, que son aquellos de mayor edad a 55 años, una PafIO<sub>2</sub> < 300, con antecedentes tabáquicos > 20 paquetes año, ventilación mecánica más allá de 72 horas y periodos de isquemia que

**TABLA 3. CONTRAINDICACIONES ABSOLUTAS DE TRASPLANTE PULMONAR**

<b>ENFERMEDAD MALIGNA:</b>
Se requiere un periodo de 5 años libre de enfermedad. El cáncer escamoso cutáneo no contraindica.
<b>DISFUNCIÓN SEVERA DE OTRO ÓRGANO VITAL:</b>
-Corazón (el trasplante corazón pulmón puede considerarse en casos especiales) -Hígado -Riñón
<b>INFECCIÓN CRÓNICA EXTRAPULMONAR NO CURADA:</b>
-Hepatitis B -VIH -Sepsis
<b>INFECCIÓN PULMONAR NO CONTROLADA:</b>
Infección a germen panresistente
<b>DEFORMACIÓN SIGNIFICATIVA DE LA PARED TORÁCICA</b>
<b>PSIQUIÁTRICOS:</b>
-Falta de adherencia a terapia o seguimiento -Condición psiquiátrica que contraindique -Adicción a sustancias: alcohol, cigarrillo, drogas
<b>FALTA DE RED SOCIAL DE SOPORTE</b>

\*Current Opinion in Organ Transplantation 2007, 12:479–484

superan las 6 horas. Este tipo de donantes ha permitido optimizar el número de trasplantes en pacientes críticos que no pueden esperar y si bien el post operatorio es de mayor complejidad, los resultados a largo plazo son favorables (10).

Finalmente, existe la posibilidad de donante vivo de lóbulos pulmonares, procedimiento escogido para receptores pediátricos, o aquellos pacientes que por su gravedad no alcanzan a obtener un donante cadavérico apropiado. Para la realización de esta técnica se necesitan 2 familiares compatibles a los que se extirpa un lóbulo pulmonar. Estos injertos de lóbulos pulmonares logran buenos resultados a largo plazo y la principal indicación la han constituido los niños con fibrosis quística (11).

La tasa de donación en nuestro país según estadísticas 2008 de la Corporación del trasplantes es baja (7 donantes efectivos por millón de habitantes) si nos comparamos con países como España, en que toda persona es donante salvo que explicita en forma legal la negación al procedimiento.

**TABLA 4. CRITERIOS DE DONANTE PULMONAR IDEAL**

-Edad < 55 años
-Compatibilidad ABO
-Tamaño adecuado donante-receptor
-Tabaco < 20 paquetes año
-Sin cirugía torácica previa
-Sin trauma torácico
-Sin antecedentes claros de aspiración gástrica
-Rx de tórax limpia
-PafiO <sub>2</sub> > 300
-Sin evidencias de infección macroscópica

*Sem Resp Crit Care Med 1999.*

### SELECCIÓN DEL RECEPTOR

El candidato a trasplante pulmonar debe realizar una serie de exámenes de función pulmonar basal para determinar la severidad de su enfermedad, y de acuerdo a ella planificar la técnica de injerto recomendada. En este periodo se realiza cintigrama de perfusión pulmonar para determinar cuál pulmón recibe menor perfusión y así elegirlo en el caso de trasplante monolobulillar.

Es de gran importancia verificar la repercusión cardiovascular de la patología pulmonar, ya que la hipoxemia persistente desencadena una hipertensión pulmonar secundaria, el que es un índice de gravedad para el trasplante y en caso de ser severa, requiere la evaluación con una angiografía pulmonar que descarte fenómenos tromboembólicos y una ventriculografía derecha para estimar la función cardíaca derecha. Todo lo anterior mencionado puede ser muy importante para decidir en el momento de la cirugía la necesidad de conexión a circulación extracorpórea intraoperatoria.

La evaluación inmunológica del receptor es mandatoria, ya que de existir una alta sensibilización inmunológica, puede llegar a contraindicar el trasplante, para esto se mide un PRA basal (panel de linfocitos activados), de ser altamente positivo puede requerir terapia de desensibilización o la realización de cross match preoperatorio ante un posible donante.

Además de los exámenes generales mencionados los pacientes deben mantenerse en control periódico con nutricionista principalmente los

portadores de fibrosis quística por la desnutrición asociada. Durante el periodo de espera se intenta mantener las mejores condiciones físicas del futuro receptor, por lo que los equipos de rehabilitación pulmonar son importantes para lograr actividad física en pacientes con severa limitación respiratoria.

Finalmente la ayuda profesional psiquiátrica es muy importante porque es frecuente encontrar cuadros ansiosos y depresivos asociados al menoscabo físico de la dependencia de oxígeno y los temores a enfrentar un futuro trasplante.

### ETAPAS DEL TRASPLANTE PULMONAR

El equipo de trasplante está constituido por un grupo multidisciplinario de profesionales compuesto por médicos broncopulmonares adultos y pediatras, cirujanos de tórax, enfermeras coordinadoras, psiquiatras, kinesiólogos, nutricionistas y con apoyo externo de infectólogos, intensivistas, anestesiólogos, cardiólogos y nefrólogos según necesidad. La evolución de un paciente portador de una enfermedad crónica pulmonar desde que es referido al programa de trasplante pulmonar hasta su posterior trasplante se divide en diferentes etapas:

- Candidato a trasplante.
- Paciente en lista de trasplante.
- Paciente trasplantado.

#### -Candidato a trasplante pulmonar:

Se refiere al paciente portador de una enfermedad pulmonar avanzada con esperanza de vida < a 2 años, es sometido a un estricto protocolo de exámenes y evaluaciones médicas con el fin de determinar la presencia de alguna patología asociada que deba corregirse previamente o constituya una contraindicación al trasplante. Además se realizan exámenes para evaluar el grado de sensibilización inmunológica y el riesgo de rechazo asociado. Una vez superada esta etapa el paciente es inscrito en lista nacional de espera.

#### -Paciente en lista de trasplante:

El paciente inscrito se mantiene en control en el Centro de trasplante cada 2- 3 meses, y debe establecer su residencia a una distancia no mayor de 200 km del centro de trasplante.

En esta etapa el paciente recibe sus vacunas de inmunización: influenza y neumococo, se realiza control de su nutrición, se educa en uso progresivo de O<sub>2</sub>, inicia algún tipo de rehabilitación y apoyo psiquiátrico si es necesario.

#### -Paciente trasplantado:

Posterior al alta el paciente mantiene un esquema de controles en los que se vigila la inmunosupresión por niveles plasmáticos, se monitorea a diario espirometría en domicilio con un equipo portátil personal y se controla radiografía de tórax, todo esto destinado a realizar un diagnóstico precoz de complicaciones como el rechazo agudo, lesiones de sutura o infecciones asociadas a su inmunosupresión. Se evalúa su

nutrición y rehabilitación motora. Una vez estabilizado alrededor de 4 - 6 meses el paciente retorna a su lugar de origen, manteniendo controles en Centro de Trasplante original.

## FUTURO

En centros de trasplantes con un alto índice de injertos anuales se ha optimizado aquellos pulmones obtenidos de pacientes que han sufrido un paro cardíaco, en los cuales no se puede precisar su funcionalidad, los que son conectados a un ventilador mecánico y perfundidos (sistema ex vivo), y si se logra una oxigenación adecuada son incorporados como una alternativa válida para ser trasplantados (12-13).

En nuestro país, el futuro de los programas de trasplante pulmonar, no solo está dado por incrementar la donación, sino que aumentar el sistema de coordinación general del procedimiento y así facilitar el cuidado de un potencial donante multiorgánico.

El gran desafío futuro para los programas pulmonares en nuestro país es poder desarrollar programas para pacientes pediátricos, ya sea con injertos reducidos o donantes vivos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Studer S, Levy R, McNeil K, Orens J. Lung transplant outcomes: a review of survival, graft function, physiology, health-related quality of life and cost-effectiveness. *Eur Respir J* 2004; 24: 674-685.
2. Corris P and Christie J. Update in Transplantation 2007. *Am J Respir Crit Care Med* 2008 ; 177: 1062-1067.
3. Gries CJ, Mulligan MS, Edelman JD, Raghu G, Curtis JR, Goss CH. Lung allocation score for lung transplantation: impact on disease severity and survival. *Chest* 2007;132:1954-1961.
4. Mason D. Lung transplantation 2007: we are making progress. *Current Opinion in Organ Transplantation* 2007; 12:451-452.
5. Merlo C and Orens J. Selection of candidates for lung transplantation. *Current Opinion in Organ Transplantation* 2007, 12:479-484.
6. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350:1005-1012.
7. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25:745-755.
8. Kreider M and Kotloff R. Selection of Candidates for Lung Transplantation. *Proc Am Thorac Soc* 2009; 16: 20-27.
9. Weiss E, Merlo C, Shah A. Impact of Advanced Age in Lung Transplantation: An Analysis of United Network for Organ Sharing Data. *J Am Coll Surg* 2009;208:400-409.
10. Botha P. Extended donor criteria in lung transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2009 Apr;14(2):206-10
11. L. Barr, F.A. Schenkel, M.E. Bowdish, and V.A. Starnes Living Donor Lobar Lung Transplantation: Current Status and Future Directions *Transplantation Proceedings* 2005; 37; 3983-3986.
12. de Antonio DG, Marcos R, Laporta R, García-Gallo C, Moradiellos J, Ussetti P, et al. Results of clinical lung transplant from uncontrolled non-heart-beating donors. *J Heart Lung Transplant*. 2007 May;26(5):529-34
13. Egan TM, Haithcock JA, Nicotra WA, Koukoulis G, Inokawa H, Sevala M, et al. Ex vivo evaluation of human lungs for transplant suitability. *Ann Thorac Surg*. 2006 Apr;81(4):1205-1.

La autora declara no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.