

Trasplante pulmonar pediátrico

C.B. Huddleston^a, E. Mendelof^a y G.B. Mallory^b

^aDivision of Cardiothoracic Surgery, Washington University School of Medicine, St. Louis Children's Hospital, St. Louis, Estados Unidos. ^bHospital for Sick Children, Great Ormond Street, Londres, Inglaterra.

(An Esp Pediatr 2001; 54: 359-371)

Se han efectuado aproximadamente 700 trasplantes en niños menores de 18 años de edad en todo el mundo; en cambio, se han efectuado más de 11.000 en adultos. El principal grupo diagnóstico es el de fibrosis quística. Un grupo emergente de pacientes está constituido por los niños que nacen con enfermedades pulmonares de base congénita, como la deficiencia de la proteína B del surfactante. La supervivencia de los niños es muy similar a la observada en adultos, aunque, por lo general, los niños pertenecen a una clase de riesgo más elevado. Por ejemplo, no hay niños que hayan sido sometidos a trasplante por enfermedad pulmonar obstructiva crónica (un grupo diagnóstico de bajo riesgo), en tanto que dicho diagnóstico comprende alrededor del 40 % de todos los adultos sometidos a trasplante de pulmón. La inmunosupresión consiste por lo general en ciclosporina, azatioprina y prednisona. Las complicaciones postrasplante son similares a las observadas en adultos. Alrededor del 40 % de los pacientes desarrollan una bronquiolitis obliterante hacia los 3 años postrasplante y ello sigue constituyendo el principal impedimento para la supervivencia largo plazo. La escasez de donantes también es un obstáculo significativo, sobre todo en el grupo de pacientes adolescentes. Como solución parcial a dicho problema, el trasplante pulmonar de donante vivo ha asumido mayor trascendencia en el programa. Aunque es una estrategia terapéutica compleja y costosa, el trasplante pulmonar sigue siendo el tratamiento más eficaz de las neumopatías parenquimatosas y vasculares en estadios terminales, incluso en los niños de menor edad.

Palabras clave:

Trasplante pulmonar. Niños. Lactantes. Fibrosis quística. Hipertensión pulmonar. Deficiencia de proteína B del surfactante.

PEDIATRIC LUNG TRANSPLANTATION

Approximately 700 transplants world-wide have been performed in patients aged less than 18 years; in contrast, over 11,000 lung transplants have been performed in

adults. The major diagnostic group is cystic fibrosis. An emerging group of patients are infants born with congenitally based pulmonary diseases such as surfactant protein B deficiency. Survival in children is very similar to that in adults, although it is generally perceived that children are at higher risk. For instance, no children have been transplanted for chronic obstructive lung disease (a low-risk diagnostic group) while this disease comprises approximately 40 % of all adult lung transplantations. Immunosuppression generally consists of cyclosporine, azathioprine and prednisone. Post-transplant complications in children are similar to those observed in adults. Around 40 % of patients will develop bronchiolitis obliterans approximately 3 years after transplantation and this remains the major impediment to long term survival. Donor shortage is also a significant obstacle, especially in adolescents. As a partial solution to this problem, living donor lung transplantation has taken on a greater role in our program. Although this is a complex, expensive treatment strategy, lung transplantation remains the most effective therapy for end-stage pulmonary parenchymal and vascular diseases even in children.

Key words:

Lung transplantation. Children. Infants. Cystic fibrosis. Pulmonary hypertension. Surfactant protein B deficiency.

INTRODUCCIÓN

El trasplante de pulmón se ha convertido en un tratamiento viable para la enfermedad pulmonar o la enfermedad vascular pulmonar terminal en niños. El número de niños sometidos a trasplante en todo el mundo desde 1989 sigue siendo relativamente escaso y representa únicamente el 4 % de todos los trasplantes pulmonares efectuados¹. El escaso número de pacientes pediátricos es el reflejo de varios factores. Primero, mientras la indicación más frecuente para el trasplante pulmonar en la población adulta es el enfisema, esta es una entidad virtualmente inexistente en la población pediátrica. Otros fac-

Correspondencia: Charles B. Huddleston, MD.
Children's Place, Suite 5550.
Children's Hospital, St. Louis, MO USA 63110.
Correo electrónico: huddlestonc@msnotes.wustl.edu

Recibido en enero de 2001.
Aceptado para su publicación en enero de 2001.

tres son la preocupación por el desafío técnico creciente de la operación en los niños más pequeños, y el rechazo a someter a los niños a un procedimiento de resultados desconocidos más allá de 5 años. Los principales grupos diagnósticos en los que se efectúa el trasplante pulmonar en niños son similares a los de los adultos. Sin embargo, se observa que la indicación de trasplante de pulmón en la población pediátrica se está extendiendo a las enfermedades cardíacas y pulmonares congénitas. En este artículo se describe nuestra experiencia en el trasplante pulmonar pediátrico, en particular incidiendo en dos aspectos que difieren del trasplante de pulmón en el adulto: el trasplante de donante vivo y el trasplante en lactantes.

INDICACIONES

El trasplante de pulmón está indicado en los niños con una incapacidad progresiva y potencialmente letal debida a 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 para el niño, aproximadamente del 60 % a los 3 años del trasplante. Por lo tanto, los pacientes en los que se considera el trasplante son, por lo general, los que morirán previsiblemente en un plazo de 2 años. Los principales grupos diagnósticos para el trasplante de pulmón pediátrico son la fibrosis quística, la enfermedad pulmonar intersticial con fibrosis pulmonar, la hipertensión pulmonar primaria, la hipertensión pulmonar asociada a cardiopatía congénita, el retrasplante y una categoría mixta o "miscelánea" (tabla 1). Una ausencia destacable de esta lista es la enfermedad pulmonar obstructiva crónica debida al déficit de alfa-1 antitripsina y el enfisema, que comprenden el 30 % de los trasplantes de pulmón en adultos¹. Por lo general, se cree que este diagnóstico representa el grupo de inferior riesgo en adultos sometidos a trasplante de pulmón.

TABLA 1. Lista de indicaciones para el trasplante de pulmón en niños

Fibrosis quística
Enfermedad pulmonar intersticial con fibrosis pulmonar
Enfermedad vascular pulmonar
Hipertensión pulmonar primaria
Hipertensión pulmonar con cardiopatía congénita
Síndrome de Eisenmenger
Hipertensión pulmonar posterior a la reparación de cardiopatía congénita
Crecimiento inadecuado del lecho vascular pulmonar
Retrasplante
Miscelánea
Enfermedad parenquimatosa pulmonar congénita
Otras

Fibrosis quística

La fibrosis quística comprende el grupo más numeroso de niños sometidos a trasplante de pulmón. Aproximadamente, 25.000 personas padecen fibrosis quística en Estados Unidos; de ellos, entre 400 y 500 mueren cada año, principalmente, por insuficiencia respiratoria crónica. Aunque la supervivencia mediana en la actualidad supera los 29 años, un tercio de las muertes se produce en el grupo de edad pediátrica. Aproximadamente, se realizan 100 trasplantes anuales en Estados Unidos por fibrosis quística² y, aunque esta cifra está aumentando lentamente cada año, la disponibilidad de donantes sigue constituyendo uno de los principales factores limitantes. Durante los últimos 10 años hemos efectuado 215 trasplantes de pulmón en niños y de ellos, 92 (43 %) fueron por fibrosis quística.

Como en otros grupos diagnósticos, uno de los aspectos referentes al manejo de los pacientes con fibrosis quística es qué pacientes derivar y cuándo para el trasplante de pulmón (teniendo en cuenta un tiempo de espera de 1-2 años). Las directrices generales para la derivación empiezan con la evaluación de las pruebas de la función pulmonar y las determinaciones gaseométricas en sangre arterial con aire ambiente; cuando el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) es inferior al 30 % del valor teórico, la presión arterial de oxígeno (PaO₂) es inferior a 55 mmHg y/o la presión parcial de dióxido de carbono (PCO₂) es superior a 50 mmHg, la supervivencia a los 2 años es inferior al 50 %. El impacto de estos factores es mayor en el grupo pediátrico, en particular, en niñas. Otros factores que pueden servir como indicadores relativos en la decisión de proceder al trasplante incluyen la necesidad de oxígeno suplementario continuo, incremento de la frecuencia de las hospitalizaciones, disminución del índice de masa corporal (por debajo del percentil 80) y una calidad de vida inaceptable³.

La presencia de microorganismos resistentes a antibióticos en el esputo, sobre todo de *Burkholderia cepacia*⁴, es una contraindicación relativa para el trasplante de pulmón. Mientras en algunos centros se considera la coexistencia de cirrosis con hipertensión portal como una contraindicación para el trasplante de pulmón, actualmente, nosotros hemos efectuado trasplantes combinados hepato-pulmonares con éxito en tres de estos pacientes. La diabetes mellitus, por lo general, no se considera una contraindicación para el trasplante, a menos que existan signos de vasculopatía, teniendo presente que el control de la glucemia será más difícil después del trasplante⁵. Aproximadamente, entre el 10 y el 15 % de los candidatos a trasplante de pulmón por fibrosis quística han sido sometidos con anterioridad a toracotomías por neumotórax o resección pulmonar. En la mayoría de los centros, esto no se considera una contraindicación al trasplante, aunque las adherencias resultantes de estas operaciones previas incrementan la dificultad y el riesgo de hemorragia⁶.

La ventilación mecánica o la presencia de una traqueostomía no son contraindicaciones para el trasplante, aunque debe considerarse de forma cuidadosa la condición médica global de los pacientes que precisan este nivel de soporte.

Enfermedades vasculares pulmonares

Los pacientes con hipertensión pulmonar primaria (HPP) o enfermedad pulmonar vascular secundaria a cardiopatía congénita son también candidatos adecuados para el trasplante de pulmón, como procedimiento aislado o en combinación con una reparación intracardiaca. Este diagnóstico representa aproximadamente el 20-30 % de todos los trasplantes de pulmón pediátricos¹. Mientras que la HPP y el síndrome de Eisenmenger presentan cambios histológicos idénticos en la vasculatura pulmonar, este último se asocia a un pronóstico a largo plazo mucho más favorable. Por lo general, los datos de los estudios referentes a la historia natural en el adulto se han aplicado a niños con la intención de facilitar la toma de decisión en cuanto al momento adecuado para la inclusión en la lista de trasplantes. En un análisis retrospectivo de Hopkins et al.⁷ sobre 100 adultos con hipertensión pulmonar grave por síndrome de Eisenmenger o HPP se puso de manifiesto que, en el primer grupo, la supervivencia actuarial sin trasplante era del 97 % a un año, del 89 % a los 2 años y del 77 % a 3 años. En cambio, la supervivencia fue del 77, 69 y 35 %, respectivamente, en la cohorte con HPP. Respecto al pronóstico de los pacientes con HPP, los resultados de un estudio multicéntrico efectuado antes del advenimiento del tratamiento a largo plazo con prostaciclina por vía intravenosa demostraron una supervivencia mediana de 2,8 años desde el momento del diagnóstico. En dicho estudio se desarrolló una fórmula que incorporaba variables hemodinámicas para ayudar a predecir la supervivencia a los 2 años⁸ y se recomendó que los pacientes fueran inscritos en lista cuando dicha cifra fuera igual o inferior al 50 %. El tratamiento mediante la perfusión continua de prostaciclina por vía intravenosa ha mejorado de manera significativa la supervivencia a corto y medio plazo de los pacientes con HPP⁹, aunque no está claro su efecto a largo plazo. Se ha demostrado asimismo que la septostomía auricular confiere beneficio clínico¹⁰. Ninguna de estas intervenciones cura la enfermedad o evita forzosamente la necesidad de un trasplante de pulmón. Sin embargo, pueden ser un tratamiento paliativo importante y prolongar la supervivencia a corto y medio plazo de manera suficiente para soslayar la necesidad de un trasplante de pulmón o permitir un período de tiempo de espera adecuado para obtener unos pulmones donantes. Es frecuente que la función ventricular derecha esté muy deteriorada en estos pacientes cuando llegan al trasplante. Nunca hemos descartado a ningún paciente para la práctica de trasplante aislado de pulmón basándose en la mala función ven-

tricular derecha, siempre que la izquierda esté bien conservada. En todos los casos, el ventrículo derecho ha mejorado después del trasplante con éxito¹¹.

Las dos consideraciones principales relativas al trasplante de pulmón en los pacientes con síndrome de Eisenmenger son el momento de la inclusión en lista y la complejidad de la lesión cardíaca que debe ser reparada. Como se ha definido con anterioridad, está claro que una vez establecido el diagnóstico, estos pacientes pueden vivir mucho más tiempo que los pacientes con HPP¹¹. La causa de la muerte en estos pacientes es la insuficiencia cardíaca progresiva, la hemorragia pulmonar, el accidente cerebrovascular o la muerte súbita debida presumiblemente a arritmias¹². Los pacientes deben ser incluidos en lista cuando aparecen síntomas, cuando se ha producido una única hemorragia pulmonar o, quizá, de modo arbitrario, cuando lleguen al final de la tercera década de la vida. La mayoría de los pacientes con hipertensión pulmonar asociada a cardiopatía congénita presenta una comunicación interauricular, una comunicación interventricular o un conducto arterioso permeable. Todos estos defectos precisan una reparación quirúrgica relativamente simple. Sin embargo, los pacientes con defectos no reparados del canal auriculoventricular, transposición de grandes arterias y tronco arterioso precisan procedimientos más complejos. Una alternativa para estos pacientes es el trasplante cardiopulmonar. La probabilidad de obtener un donante del bloque corazón-pulmón para cualquier individuo de peso superior a 40 kg es pequeña, debido a la política de distribución de órganos torácicos de donante de la United Network for Organ Sharing. Los bloques de corazón-pulmón de donante, por lo general, proceden de donantes de 15 a 35 kg, puesto que se inscribe a pocos niños de este peso en lista como "estado I" para trasplante cardíaco. Se debe valorar la disponibilidad de órganos al tomar la decisión de efectuar el procedimiento de riesgo más elevado, como es el trasplante de pulmón en combinación con la reparación de una compleja lesión cardíaca o, de forma alternativa, un trasplante cardiopulmonar.

En algunos pacientes con cardiopatías congénitas reparadas puede que no se produzca la reducción esperada de la resistencia vascular pulmonar tras la corrección. En ocasiones, la reparación se ha practicado relativamente tarde, aunque nosotros hemos observado algunos niños sometidos a la reparación en el momento oportuno y que siguen presentando hipertensión pulmonar grave posteriormente. Por lo general, este es un grupo menos uniforme que el grupo de los pacientes con HPP o los pacientes con síndrome de Eisenmenger. Estos pacientes suelen seguir una evolución clínica similar a la observada en pacientes con HPP y deben ser tratados de forma similar⁷. El papel del tratamiento con prostaciclina en este grupo de pacientes o en los pacientes con síndrome de Eisenmenger aún no está establecido.

El lecho vascular pulmonar inadecuado constituye otro grupo diagnóstico de enfermedad vascular pulmonar. Ejemplos de dicho grupo son niños con atresia pulmonar, comunicación interventricular y múltiples colaterales aortopulmonares y niños con hernia diafragmática congénita. En el primer grupo, la corrección completa (reparación de la comunicación interventricular combinada con la reconstrucción del tracto de salida del ventrículo derecho con un conducto hacia las colaterales aortopulmonares unifocalizadas) representa una opción de riesgo elevado, aunque viable cuando la anatomía lo permite. Sin embargo, cuando la anatomía de las colaterales aortopulmonares no permite la unifocalización, el trasplante de pulmón con la reparación de la comunicación interventricular y la colocación de un conducto desde el ventrículo derecho hasta la "bifurcación de la arteria pulmonar trasplantada" es una opción factible. El trasplante cardiopulmonar puede ser la única opción para los pacientes con esta anatomía en los que se han agotado otros procedimientos paliativos y que presentan una enfermedad vascular pulmonar terminal, así como una función ventricular izquierda comprometida. Los niños con hernia diafragmática congénita, a pesar de haber sido sometidos a reparación herniaria con éxito, pueden quedar con un parénquima pulmonar y un lecho vascular inadecuados para manejar el gasto cardíaco completo. La grave hipertensión pulmonar resultante es la causa habitual de muerte en estos niños y constituye una indicación para el trasplante. Estos niños precisan soporte con un oxigenador de membrana extracorpóreo durante el período perioperatorio, lo que reduce el tiempo durante el cual pueden esperar hasta el ofrecimiento de un donante, una vez incluidos en la lista para el trasplante de pulmón. Es posible que un trasplante pulmonar único en el lado afectado sea suficiente en esta circunstancia.

Fibrosis pulmonar

Estos pacientes representan entre el 5 y el 10 % de los pacientes pediátricos sometidos a trasplante de pulmón¹. A esta categoría pertenecen los pacientes con fibrosis intersticial "usual", fibrosis inducida por la radiación, displasia broncopulmonar y fibrosis pulmonar o bronquiolititis obliterante después del trasplante de médula ósea, presumiblemente por la enfermedad injerto contra huésped. La progresión de estos procesos patológicos es variable. Por lo general, los pacientes deben ser incluidos en lista cuando presenten una limitación importante para realizar las actividades normales y las enfermedades víricas banales induzcan un deterioro significativo. La mayoría de pacientes será dependiente del oxígeno y pueden presentar signos de hipertensión pulmonar coexistente.

Retrasplante

El pronóstico del retrasplante por fallo agudo del órgano trasplantado es extremadamente malo y no representa

una opción desde el punto de vista práctico debido a los prolongados tiempos de espera. En raras ocasiones, esta opción se considera en niños cuyo tiempo de espera sea significativamente corto. El retrasplante por bronquiolititis obliterante es un tema controvertido. La bronquiolititis obliterante representa la mayoría de las muertes producidas más de 90 días después del trasplante¹. Esta cifra se ha confirmado en nuestra serie pediátrica¹³. Aunque la mortalidad precoz después del retrasplante es superior en comparación con la mortalidad del trasplante de pulmón "por primera vez", la supervivencia a largo plazo de los que superan esta fase precoz es similar a la de los no sometidos a retrasplante¹⁴. Puesto que los pacientes siguen muriendo en la lista de espera, podría aducirse que ningún paciente debe ser sometido a un retrasplante, porque ello privaría a otro paciente de bajo riesgo de recibir órganos en el momento preciso. En la actualidad, esta cuestión no está resuelta. Sólo puede aconsejarse la aplicación del buen juicio para seleccionar a los mejores candidatos cuando se plantea el retrasplante. Nosotros hemos adoptado un abordaje admitidamente controvertido referente a la cuestión del retrasplante. En la actualidad, abogamos por el trasplante de donante vivo para los pacientes con bronquiolititis obliterante terminal postrasplante. Ello, evidentemente, niega el argumento ético relativo a las limitaciones del conjunto de donantes, aunque suscita otros argumentos éticos. Nosotros sostenemos que, dadas las circunstancias, el trasplante de donante vivo es más seguro porque se efectúa en un ámbito más controlado. Los tiempos de isquemia más cortos confieren asimismo una mayor protección frente a la lesión por reperusión y a la disfunción del órgano trasplantado.

Miscelánea

Este grupo incluye varios diagnósticos. Una de las categorías más interesantes es la enfermedad parenquimatosa pulmonar de base congénita. Típicamente, se trata de recién nacidos a término que presentan distrés respiratorio grave sin causa aparente como aspiración de meconio, sepsis o persistencia de la circulación fetal. Los diagnósticos incluidos en esta categoría comprenden el déficit de proteína B del surfactante, la displasia alveolocapilar, la dismadurez pulmonar y otros. Estos niños por lo habitual presentan insuficiencia respiratoria grave y precisan soporte con ventilación oscilatoria de alta frecuencia. A menudo es preciso practicar una biopsia pulmonar a través de toracotomía para establecer el diagnóstico o para descartar otros. Hoy día puede diagnosticarse el déficit de la proteína B del surfactante mediante la detección de la mutación genética específica en sangre periférica y analizando la secreción traqueal para detectar la presencia de esta proteína del surfactante¹⁵. Estos niños sobreviven menos de 3 meses incluso con el tratamiento más agresivo. Adicionalmente, puesto que las proteínas del surfactante sólo se expresan en el pulmón, es rara la

disfunción orgánica extrapulmonar. Puesto que hay poca competitividad para los órganos en este grupo de edad, los tiempos de espera suelen ser inferiores a 2 meses.

CONTRAINDICACIONES

Las directrices globales referentes a las contraindicaciones al trasplante se han basado asimismo en la experiencia adquirida en adultos. Se han establecido ciertas excepciones en niños, basadas en la suposición de un potencial superior de rehabilitación de los niños frente a los adultos. Las contraindicaciones absolutas son las enfermedades sistémicas con manifestaciones extrapulmonares mayores o la disfunción grave de otros sistemas orgánicos. Así, la neoplasia maligna diseminada, la disfunción cerebral por un accidente cerebrovascular mayor o una lesión anóxica/isquémica, una colagenopatía vascular, la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y las afecciones neuromusculares graves también son contraindicaciones absolutas. El grado aceptable de insuficiencia renal está abierto a un cierto grado de interpretación. Una concentración sérica de creatinina superior a 2,0 mg/dl o la probable necesidad de diálisis postrasplante son parámetros clínicos que podrían frenar el proceso del trasplante. También debe tenerse presente que la ciclosporina y el tacrolimus se asocian a efectos adversos sobre la función renal de naturaleza acumulativa. Respecto a la definición del grado tolerable de deterioro hepático, una función de síntesis significativamente alterada impide el trasplante de pulmón, a menos que se proceda también a un trasplante hepático. Otras cuestiones de mayor complejidad incluyen la malnutrición grave, la diabetes mellitus mal controlada, la osteopenia, las fracturas con compresión vertebral y la necesidad de ventilación mecánica. Ninguno de estos factores por sí mismos representan una contraindicación absoluta. Sin embargo, estos aspectos preocupantes deben ser evaluados y considerados de manera cuidadosa en el contexto del estado general de salud del paciente y de su probabilidad de recuperación postrasplante con éxito. Se considera indeseable la administración crónica de corticoides antes del trasplante y, en los casos en que ello es posible, se intenta reducir la dosis total diaria o cambiar a un régimen posológico a días alternos. Anteriormente se creía que los corticosteroides tenían un impacto negativo significativo sobre la cicatrización de las vías respiratorias, sobre todo en el caso del trasplante doble de pulmón con anastomosis traqueal. El trasplante pulmonar secuencial bilateral con anastomosis bronquial ha evitado este problema. El trastorno psiquiátrico grave del paciente o, en el caso de un niño, de su cuidador, constituye una contraindicación relativa. Finalmente, muchos autores consideran que los antecedentes de mala adherencia a un régimen médico o a las visitas de seguimiento son una contraindicación relativa para el trasplante. La insuficiencia del órgano trasplantado por falta de la atención

adecuada no sólo tiene como resultado la muerte del receptor, sino también el retraso o la denegación de un trasplante para un candidato más adecuado¹⁶.

TÉCNICA DEL TRASPLANTE

En términos generales, la técnica aplicada en niños es igual a la aplicada en adultos, con la excepción de que virtualmente todos los niños precisan una derivación (bypass) cardiopulmonar. El mantenimiento de la ventilación de un pulmón único en niños es extremadamente difícil porque las vías respiratorias son demasiado estrechas para dar cabida a tubos endobronquiales de doble luz. Prácticamente en todos los niños se efectúa el trasplante pulmonar bilateral a través de una toracotomía anterior bilateral transesternal (incisión en concha de almeja o clamshell incision) a través del cuarto espacio intercostal, que facilita una exposición excelente del corazón y las regiones hiliares. Se utiliza sutura absorbible para todas las anastomosis con el objetivo de facilitar el mayor potencial de crecimiento¹⁷. Nosotros recomendamos la anastomosis terminoterminal simple en lugar de una anastomosis telescópica para la vía respiratoria, por la elevada incidencia de estenosis con esta última^{18,19}. La reparación concomitante de una lesión intracardiaca se practica de manera óptima después de las neumonectomías y antes de la implantación de los pulmones del donante. Después de la retirada de los pulmones del receptor, la ausencia de retorno venoso pulmonar al corazón desde las arterias bronquiales y otros vasos colaterales permite disponer de un campo quirúrgico exangüe para la reparación intracardiaca. El período ulterior durante el cual se implanta el aloinjerto confiere el tiempo suficiente para la reperfusión cardíaca antes de la retirada de la derivación cardiopulmonar.

Una consideración especial en niños es la práctica de trasplantes lobares, incluida la técnica de trasplante lobar de donante vivo. Aunque se han utilizado los lóbulos superiores, los inferiores parecen anatómicamente más adecuados; el lóbulo inferior derecho utilizado como aloinjerto pulmonar total en el lado derecho y el lóbulo inferior izquierdo como aloinjerto pulmonar total en el lado izquierdo. Cuando los lóbulos proceden de un donante vivo se dispone de menos tejido bronquial y vascular con el que trabajar y, por lo tanto, es preciso aplicar algunas modificaciones de la técnica habitual de la neumonectomía del receptor, en particular, en el lado derecho. En algunas circunstancias, un único pulmón izquierdo puede dividirse de manera tal que se utilice el lóbulo superior para el lado derecho y el inferior para el izquierdo²⁰. La congruencia de tamaño en los trasplantes lobares es más difícil, porque es menos evidente el grado en que un lóbulo, sea de cadáver o de donante vivo, llenará el espacio torácico. Por otra parte, en ocasiones es necesario utilizar donantes de mayor tamaño somático que los niños para que el trasplante pueda efectuarse en el momento adecuado.

INMUNOSUPRESIÓN

Los protocolos aplicados a los niños son similares a los aplicados a los adultos. Nosotros utilizamos una inmunosupresión estándar con tres fármacos. La concentración plasmática inicial objetivo de ciclosporina es de 300-400 mg/ml valorada por ensayo monoclonal en sangre completa. La dosis inicial de esteroides es de 0,5 mg por kg/día de prednisona o de metilprednisolona. Se administra azatioprina en dosis de 2,5-3,0 mg/kg/día. El rechazo agudo se trata con metilprednisolona, en dosis de 10 mg/kg, por vía intravenosa, durante 3 días consecutivos. El rechazo refractario a la metilprednisolona se trata con globulina antitrombocítica durante 7-10 días. Los brotes recurrentes de rechazo agudo (más de 2) indican el cambio de la inmunosupresión basal de ciclosporina y azatioprina a tacrolimus y mofetil-micofenolato. Aunque la dosis de esteroides se reduce de forma gradual con el tiempo, no creemos que sea adecuado suspender por completo este fármaco. Aunque la terapia citolítica de inducción no figuraba en nuestro protocolo en el pasado, recientemente hemos empezado a administrar daclizumab, un anticuerpo monoclonal específico frente a la interleucina 2. Los resultados preliminares de nuestro centro indican una reducción de la incidencia de rechazo agudo durante los primeros 6 meses después del trasplante. Los efectos colaterales de los fármacos inmunosupresores en niños son similares a los observados en adultos, aunque el hirsutismo asociado a la ciclosporina claramente es un problema más significativo en las niñas. Este efecto adverso puede ser de magnitud suficiente para justificar en ocasiones el cambio a tacrolimus.

VIGILANCIA POSTRASPLANTE

Antes del alta hospitalaria, a los pacientes se les entrega un espirómetro y se les solicita que hagan, como mínimo, una espirometría cada día. Una reducción del FEV₁ superior al 10 % respecto al valor basal se considera una indicación para ponerse en contacto con el servicio de trasplantes. De acuerdo con nuestro planteamiento, todos los pacientes, independientemente de su edad, se someten de manera regular a vigilancia broncoscópica con biopsias transbronquiales para el diagnóstico de infecciones de las vías respiratorias inferiores, rechazo subclínico del aloinjerto y complicaciones anastomóticas de las vías respiratorias. Virtualmente todos los episodios de sospecha de rechazo deben confirmarse con biopsias transbronquiales. El principal desafío reside en los niños de corta edad, en los que el broncoscopio flexible de fibra óptica de diámetro suficiente para permitir la cabida de los fórceps de biopsia puede destruir la vía respiratoria. Nosotros hemos diseñado una técnica de biopsia transbronquial no broncoscópica "a ciegas", utilizando un catéter de succión para guiar el fórceps de biopsia hasta la posición adecuada²¹. Más recientemente se ha desarrollado un minifórceps para ser utilizado en el broncos-

copio flexible de fibra óptica pediátrico de 3,5 mm. La broncoscopia con biopsia se practica a los 10-14 días, 6 semanas y, posteriormente, a los 3, 6, 9, 12, 18 y 24 meses postrasplante, como procedimiento de vigilancia. El empeoramiento de la función pulmonar, los infiltrados en la radiografía de tórax o el deterioro del estado clínico, así como la aparición de fiebre o la necesidad de oxígeno, también indican la necesidad de realizar una broncoscopia y biopsia. Durante estos procedimientos se practica lavado broncoalveolar para cultivos bacterianos cuantitativos, víricos y fúngicos.

COMPLICACIONES POSTRASPLANTE

Complicaciones quirúrgicas

Complicaciones anastomóticas

Éstas pueden afectar las anastomosis de las vías aéreas y las vasculares. La dehiscencia de la vía aérea ha sido la principal fuente de morbilidad y mortalidad precoz en los primeros tiempos del trasplante de pulmón, cuando se practicaban anastomosis traqueales. El trasplante de pulmón clínico progresó cuando se resolvió dicho problema gracias al advenimiento de la técnica secuencial bilateral²². Actualmente, de hecho, la dehiscencia es rara. La dehiscencia de la vía respiratoria puede ser parcial o total. La dehiscencia parcial por lo habitual puede tratarse de manera expectante, aunque supone un incremento del riesgo de estenosis tardía de la vía aérea²³. La dehiscencia total precisa tratamiento urgente y suele tratarse de una complicación letal. Aunque cuando sea posible puede intentarse la reanastomosis, ésta se asocia a un elevado índice de fracaso y suele requerirse una neumonectomía del pulmón trasplantado. El tamaño inferior de la vía aérea en los niños suscitó cierta preocupación sobre la posibilidad de que la incidencia de estenosis anastomótica bronquial fuera más elevada o no, y también sobre el potencial de crecimiento de las anastomosis. Una revisión de nuestra propia serie pone de manifiesto una incidencia del 16 % de estenosis bronquial en todas las anastomosis con riesgo; los niños de menor edad no presentan una incidencia superior frente a los adolescentes^{18,24}. La estenosis bronquial se trata mediante dilatación con broncoscopios rígidos progresivamente más anchos o con un balón de angioplastia. Puede ser preferible la dilatación con balón de una estenosis, porque es menos probable que traumatice la vía aérea distal, en comparación con el broncoscopio rígido. Los niños pequeños pueden tener una estenosis cuya luz sea demasiado pequeña para la instrumentación segura, sea con broncoscopio rígido o con balón de angioplastia. En tal caso, puede utilizarse primero un instrumento óptico de presión para ensanchar delicadamente la luz. Posteriormente puede utilizarse una instrumentación más definitiva, sea con un broncoscopio rígido o un balón de angioplastia. Los balones

de angioplastia no se han diseñado para la dilatación de las estenosis bronquiales y no se han establecido directrices sobre la duración del hinchado y el grado de presión. Por lo general, nosotros inflamos los balones a una presión de 10-12 atm durante 30 seg. La duración del hinchado está limitada porque estos balones, cuando están inflados, con frecuencia ocluyen también de manera simultánea la tráquea distal.

Es necesaria la repetición de la broncoscopia a los 10-14 días de la dilatación inicial de la estenosis bronquial con el objetivo de valorar su efectividad y de evaluar la probabilidad de recidiva. De acuerdo con la gravedad de la estenosis inicial o la rapidez con la que recidiva, puede considerarse la colocación de una endoprótesis (stent). Se dispone de dos tipos básicos de endoprótesis aplicables a esta situación: de silástico y de malla metálica. Por lo general, las endoprótesis de malla metálica son más fáciles de insertar pero mucho más difíciles de retirar, una característica que limita su utilidad, sobre todo en niños. Esta endoprótesis se coloca a través de un broncoscopio flexible bajo control fluoroscópico para evitar la oclusión del bronquio del lóbulo superior y limitar la porción de endoprótesis que se proyecta hacia la tráquea. Por desgracia, las endoprótesis de malla metálica se expanden directamente contra la pared bronquial y, a menudo, la mucosa bronquial crece por encima de ellas. El tejido de granulación que crece progresivamente por encima de los intersticios de la endoprótesis puede convertirse en parte del proceso estenótico y dificultar en grado extremo el tratamiento posterior.

Las endoprótesis de silástico se colocan a través de un broncoscopio rígido. La técnica que nosotros hemos utilizado ha sido adoptada de la aplicada en adultos²⁵. Las alternativas a la colocación de endoprótesis consisten en la resección en manguito (del bronquio o del lóbulo superior) o el trasplante. Se ha practicado la resección con buenos resultados en adultos, aunque es un procedimiento muy difícil en niños²⁶. El trasplante debe reservarse para las situaciones en las que la estenosis se extiende más allá de la bifurcación bronquial a cada lado y no pueda tratarse mediante técnicas endobronquiales o resección local.

Complicaciones anastomóticas vasculares

Los problemas derivados de las anastomosis arteriales o venosas son raros. En la mayoría de los casos, la estenosis en cualquiera de estas estructuras es secundaria a la longitud excesiva de la arteria pulmonar del donante o del manguito auricular izquierdo o a la torsión de cualquiera de ambas estructuras cuando se practica la anastomosis. La estenosis de una de las arterias pulmonares puede manifestarse como hipertensión ventricular derecha. Puesto que nosotros no colocamos de forma sistemática catéteres arteriales pulmonares en niños, siempre comprobamos la presión ventricular derecha mediante punción directa una vez que se ha retirado la circulación

extracorpórea. Si está elevada, debe comprarse la presión distal a cada anastomosis también mediante punción directa. La estenosis anastomótica leve o moderada de la arteria pulmonar unilateral puede no tener como resultado una elevación significativa de la presión ventricular derecha. Se practica de manera sistemática una gammagrafía pulmonar de perfusión a las 24 h del trasplante para descartar problemas técnicos con las anastomosis vasculares. Cualquier discrepancia significativa entre la perfusión del lado derecho y la del lado izquierdo debe ser evaluada inmediatamente mediante la visualización directa en el quirófano o mediante angiografía. La estenosis en una o ambas anastomosis venosas pulmonares se manifiesta por hipertensión pulmonar, un esputo abundante rosado espumoso e infiltrados difusos en la radiografía de tórax. Estos signos también pueden estar presentes en la lesión grave por reperfusión o la lesión alveolar difusa. Sin embargo, la presión capilar pulmonar enclavada, por lo general, es normal en los últimos 2 casos y está elevada en la estenosis de las anastomosis venosas pulmonares. El diagnóstico puede respaldarse mediante ecocardiografía transesofágica. La confirmación del diagnóstico suele precisar la determinación directa de las presiones venosa pulmonar y auricular izquierda, particularmente en los niños de menor edad. La corrección precoz es obligatoria.

Hemorragia

Diversos factores provocan un riesgo superior de hemorragia después del trasplante en estos pacientes. Prácticamente para todos los trasplantes en niños se requiere una derivación cardiopulmonar prolongada para las neumectomías de los receptores y la implantación de los órganos de los donantes. Adicionalmente, muchos de estos pacientes han sido sometidos con anterioridad a toracotomías o esternotomías. Hemos observado que la aprotinina resulta útil en la prevención de las complicaciones hemorrágicas de estos pacientes²⁷. Los pacientes con cardiopatías cianósicas y una toracotomía previa presentan el riesgo más elevado de hemorragia grave. En las adherencias de los espacios pleurales se albergan vasos colaterales relativamente gruesos que penetran directamente a través de la pleura visceral hacia el pulmón. Estos vasos son muy difíciles de controlar con las técnicas quirúrgicas estándar. Aunque la toracotomía previa no es una contraindicación absoluta al trasplante de pulmón, nosotros aconsejaríamos una gran cautela al aceptar para el trasplante a los niños con cardiopatía congénita cianósica que han sido sometidos a toracotomía, a causa del elevado riesgo de hemorragia que ello supone.

Lesión del nervio frénico

Esta complicación se ha producido en el 22 % de todos los pacientes de la serie y ha sido más frecuente en el lado derecho frente al izquierdo. Otros autores han pu-

blicado una incidencia de alrededor del 20 % en adultos sometidos a trasplante de pulmón, con una mayor frecuencia de la lesión también en el lado derecho²⁸. La recuperación de la función diafragmática en el plazo de 6 meses desde el trasplante es la norma general y lo ha sido también en nuestra experiencia. El motivo de la mayor frecuencia de lesión del lado derecho probablemente se relacione con la proximidad del nervio a la arteria pulmonar y a la vena cava superior de dicho lado. La vena cava superior y, por lo tanto, el nervio frénico, deben ser retraídos para exponer la arteria pulmonar derecha proximal. La toracotomía previa incrementa el riesgo de lesión del nervio por que puede quedar oculto por las adherencias.

Disfonía

La parálisis de las cuerdas vocales ocasionada por lesión del nervio laríngeo recurrente se ha producido en el 10 % de nuestros pacientes. El diagnóstico se estableció al insertar el bronoscopio flexible de fibra óptica, con examen directo de las cuerdas. En todos los casos, la asimetría anatómica mejoró sin tratamiento dirigido en el plazo de 6 meses después del trasplante. La cuerda vocal izquierda siempre fue la afectada y la lesión se produjo, presumiblemente, como resultado de la disección de la arteria pulmonar izquierda en la región del ligamento arterioso.

Reflujo gastroesofágico

Este problema se ha producido casi de manera exclusiva en niños de muy corta edad sometidos a trasplante de pulmón. El 50 % de los lactantes que sobrevive más de 30 días en nuestra serie (7/14) sufrió esta complicación demostrada por el tránsito esofagogastrointestinal, la pH-metría de 24 h o evidencia de aspiración por la presencia de macrófagos cargados de lípidos en el lavado broncoalveolar. El origen de esta elevada incidencia de reflujo gastroesofágico no está claro, aunque puede deberse a la lesión bilateral de los nervios vagos durante la práctica de las neumonectomías del receptor.

Flúter auricular

Se produjo flúter auricular en el 11 % de nuestros pacientes que fue bastante persistente para precisar tratamiento con procainamida o flecainida en la mayoría de ellos; en los restantes, éste fue episódico y autolimitado. Aunque la mitad de los pacientes que precisaron tratamiento no lo han requerido a largo plazo, la otra mitad ha experimentado recidiva del flúter auricular después de la suspensión del agente antiarrítmico tipo I. Ninguno de dichos pacientes padecía flúter auricular preexistente o enfermedad cardíaca estructural. Investigaciones recientes sobre esta entidad, utilizando un modelo de trasplante de pulmón en nuestro laboratorio, han demostrado que las líneas de sutura de la anastomosis de la aurícula izquier-

da proporcionan un sustrato suficiente para el mantenimiento del flúter auricular cuando es iniciado por un extraestímulo programado^{29,30}.

Complicaciones del órgano trasplantado

La lesión por reper fusión se manifiesta como la insuficiencia del aloinjerto con infiltrados difusos en la radiografía de tórax, esputo espumoso y mala oxigenación y se produce de un modo y con una incidencia similares en niños a como lo hace en adultos. El fallo del aloinjerto (presumiblemente por lesión por reper fusión) continúa siendo la causa más frecuente de muerte después del trasplante de pulmón. El origen probablemente es multifactorial, incluidas ciertas condiciones del donante y del receptor que contribuyen a este problema. Las mejores medidas preventivas consisten en la cuidadosa evaluación y obtención de los órganos del donante, así como disponer de un receptor libre de infección activa u otros problemas agudos; sería ocioso destacar que la correcta realización del procedimiento del trasplante tiene la máxima importancia. El tratamiento de la lesión por reper fusión es un tratamiento principalmente de soporte, aunque el óxido nítrico puede conferir algún beneficio primario, y facilitar el equilibrio entre la ventilación y la perfusión.

El rechazo parece ser más frecuente tras el trasplante de pulmón frente a los trasplantes de otros órganos sólidos. Para ello, se han señalado dos explicaciones razonables. Primera, el pulmón tiene una superficie endotelial muy superior a la de otros órganos. Puesto que la expresión de los antígenos de histocompatibilidad en las superficies endoteliales es la señal principal para el reconocimiento inmunitario local, el pulmón parece ser el órgano de más difícil camuflaje en el organismo. Segunda, el pulmón está dotado de una elaborada disposición de células inmunitarias efectoras, lo que le otorga una habilidad sin parangón en el procesamiento de antígenos y en la respuesta inflamatoria. Puesto que las células inmunitarias efectoras del huésped, con el tiempo se asentarán en el órgano trasplantado, el pulmón es un punto de encuentro difícil para establecer la paz en el contexto del trasplante. El rechazo agudo del aloinjerto poco después del trasplante se presenta de una manera tan inespecífica que cada sospecha de episodio debe documentarse con pruebas histológicas obtenidas mediante una biopsia transbronquial o una biopsia abierta. La gran mayoría de los episodios de rechazo agudo se produce durante los primeros 6 meses después del trasplante. Aunque la incidencia de rechazo agudo en los niños es prácticamente igual a la observada en adultos, nosotros hemos observado que ésta es muy inferior en los niños de más corta edad. El motivo exacto no está claro, aunque puede estar relacionado con la inmadurez relativa de los mecanismos inmunológicos de los niños de más corta edad.

La mayoría de los autores considera que la bronquiolitis obliterante es una manifestación del rechazo crónico

y que se produce casi en el 50 % de todos los supervivientes a largo plazo³¹. Se desconoce su causa exacta, aunque se han identificado factores de riesgo en nuestra población de pacientes, que incluyen el tiempo de isquemia de los órganos del donante y los episodios de rechazo. Se presenta como una reducción significativa del FEV₁ sin otras causas evidentes. Creemos que debe efectuarse la biopsia transbronquial y el lavado broncoalveolar (BAL) como parte de la evaluación para descartar otras posibles etiologías como el rechazo agudo y la infección y para evaluar el grado de infiltración linfocitaria activa de las vías respiratorias. Sin embargo, el diagnóstico mediante el examen histológico del material de biopsia transbronquial puede ser muy difícil. Nuestro abordaje en la bronquiolitis obliterante consiste en el incremento de la inmunosupresión, por lo habitual mediante la administración diaria de globulina antitimocítica durante 7-10 días; la respuesta clínica ha sido variable.

La enfermedad linfoproliferativa postrasplante (PTLD, post-transplant lymphoproliferative disease) se produce aproximadamente en el 10 % de pacientes sometidos a trasplante de pulmón. La PTLD se produce con mayor frecuencia asociada a la infección primaria por el virus de Epstein-Barr³². Los niños pueden ser más propensos a esta complicación, porque con frecuencia son seronegativos para el virus en el momento del trasplante y, por lo tanto, es probable que adquieran la infección primaria por virus de Epstein-Barr durante la vida postrasplante. Por motivos que no están claros en el presente, los niños sometidos a trasplante por enfermedad pulmonar terminal secundaria a fibrosis quística parecen presentar un incremento del riesgo de aparición de PTLD, frente a otras subpoblaciones pediátricas. La reducción precoz de la inmunosupresión es el punto fundamental del tratamiento, aunque puede ser insuficiente y conducir, con no poca frecuencia, a la ulterior aparición de bronquitis obliterante. Otras modalidades terapéuticas consisten en la quimioterapia convencional³³, la radiación³⁴ y la perfusión de linfocitos T HLA-compatibles³⁵.

INFECCIÓN

El pulmón trasplantado está particularmente predispuesto a la infección. El contacto con los patógenos respiratorios de la comunidad y la inhalación de esporas y partículas ubicuas son hechos de la existencia humana cotidiana y las consecuencias naturales del diseño anatómico de las vías respiratorias. La colocación necesaria de un tubo endotraqueal poco después del trasplante sortea algunas de las defensas naturales de las que está dotada la vía respiratoria. La denervación obligada del pulmón que se produce con el trasplante tiene como resultado una reducción intensa o la total ausencia del reflejo tusígeno. Éstos y muchos otros factores obligan a los responsables del cuidado de los pacientes a mantener una vigilancia constante en cuanto al diagnóstico y tratamien-

to de las infecciones respiratorias y ponen asimismo de relieve la importancia de la higiene pulmonar para el receptor.

Todos los candidatos potenciales se someten a un cribado para detectar la presencia de microorganismos en la vía respiratoria y los signos de infecciones previas. La evidencia de infecciones víricas previas se evalúa mediante las pruebas serológicas de detección de anticuerpos frente al citomegalovirus, virus del herpes simple, virus de la varicela, virus de Epstein-Barr, virus de la hepatitis A, B y C y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). El cribado serológico vírico es menos informativo en los niños de menor edad en quienes los valores de inmunoglobulinas reflejan los anticuerpos maternos transferidos pasivamente.

El tratamiento antimicrobiano inicial administrado durante el período postrasplante precoz viene determinado en parte por los resultados de los estudios pretrasplante. Se administra ganciclovir en dosis de 5 mg/kg al día durante 6 semanas para cualquier serología positiva a citomegalovirus en el donante o el receptor. Si los pacientes presentan signos de infección presente o pasada por *Aspergillus*, se administra anfotericina B (0,25 mg/kg al día) por vía intravenosa durante entre 5 y 10 días, seguido por anfotericina B por vía inhalada (10 mg, tres veces al día), dependiendo de la situación clínica.

En los pacientes pediátricos se han producido diversas infecciones víricas que se presentan en la tabla 2. Los niños de más corta edad parecen ser los más susceptibles a las infecciones graves y fatales. Aunque se ha prestado la mayor atención a los virus de la familia del herpes,

TABLA 2. Lista de las infecciones víricas experimentadas en la serie de 100 niños sometidos a trasplante de pulmón en nuestro centro

Herpes simple
Síndrome dermatológico
Neumonitis
Varicela
Infección primaria
Síndrome zoster/dermatológico
Zoster diseminado
Virus de Epstein-Barr
Síndrome mononucleósico primario
Infección primaria con enfermedad linfoproliferativa postrasplante
Reactivación con enfermedad linfoproliferativa postrasplante
Citomegalovirus
Neumonitis
Vtemia
Infección gastrointestinal
Hepatitis C
Virus sincitial respiratorio
Otros virus respiratorios
Virus parainfluenza
Adenovirus
Influenza A y B

nosotros hemos observado infecciones más fulminantes por adenovirus y virus parainfluenza en estos niños. Como para el citomegalovirus, es más probable que la infección primaria sea más grave que la reactivación de la infección³⁶. Una complicación especialmente preocupante de la infección vírica primaria está asociada a la infección por el virus de Epstein-Barr, la enfermedad linfoproliferativa postrasplante³². Los pacientes más vulnerables son los que presentan infección primaria por el virus de Epstein-Barr y han recibido tratamiento antilinfo-cítico durante los 3 meses anteriores.

Las infecciones fúngicas son infrecuentes, aunque potencialmente devastadoras. Nosotros administramos nistatina, en suspensión oral, para minimizar la colonización de la orofaringe por especies de *Candida*. Virtualmente, todas las infecciones causadas por especies de *Candida* pueden tratarse con éxito con la administración de agentes antifúngicos triazólicos, por vía oral o intravenosa. Sin embargo, las infecciones invasivas por *Aspergillus* son mucho más difíciles de tratar y han sido fatales en 3 pacientes, habiéndose producido la diseminación a pesar del tratamiento antifúngico adecuado, aunque tardío.

Las infecciones bacterianas representan las infecciones graves más frecuentes después del trasplante de pulmón. Se han producido infecciones bacterianas de las vías respiratorias inferiores que incluyen tanto bronquitis purulenta como neumonía, en la mayoría de los pacientes en algún momento después del trasplante. Los pacientes con fibrosis quística presentaron una probabilidad mayor de experimentar esta complicación y el microorganismo habitualmente era uno de los que colonizaban las vías respiratorias antes del trasplante. El 65 % de los pacientes con fibrosis quística de la serie presentaron infección de las vías respiratorias inferiores durante los primeros 6 meses después del trasplante, en comparación con el 47 % de los pacientes sometidos a trasplante por otras enfermedades. Entre estos pacientes, sin embargo, el tiempo transcurrido desde el trasplante hasta el inicio de la infección fue similar en ambos grupos, una mediana de 74 días en los pacientes con fibrosis quística en comparación con los 67 días en los pacientes sin fibrosis¹³. Nosotros intentamos reducir la gravedad y la incidencia de las infecciones de vías respiratorias inferiores en los receptores de trasplante de pulmón por fibrosis quística mediante la administración de antibióticos (tobramicina o colistina) por vía inhalada durante varias semanas después de la tanda inicial de antibióticos por vía intravenosa.

SUPERVIVENCIA

La supervivencia actuarial a 3 años de los niños sometidos a trasplante de pulmón es del 54 % aproximadamente, de acuerdo con la International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) Registry¹. La supervivencia en nuestra serie de niños se presenta en la figu-

ra 1. Hasta la fecha, la supervivencia global en nuestra serie es del 62 % a los 3 años y del 54 % a los 5 años. La supervivencia más prolongada se observa en el grupo "otras enfermedades pulmonares", compuesto por niños sometidos a trasplante a una edad inferior a los 6 meses. Aunque nuestros datos referentes a niños de corta edad son muy preliminares, parece que la incidencia de rechazo y de bronquiolitis obliterante en este grupo de edad es muy inferior a la observada en niños de más edad y adultos³⁷, lo cual puede explicar la supervivencia más prolongada en este grupo.

FUNCIÓN Y CRECIMIENTO PULMONARES

No está claro si los pulmones trasplantados crecen en cuanto a número y tamaño de sus alvéolos y los datos experimentales no son concluyentes^{38,39}. La determinación del crecimiento pulmonar está lastrada por diversos factores complicados que pueden ejercer un impacto sobre las pruebas de función pulmonar y el tamaño volumétrico pulmonar, determinado mediante la radiografía de tórax o la tomografía computarizada. En nuestra serie del St. Louis Children's Hospital, los datos de función pulmonar postrasplante se obtienen de forma sistemática en niños mayores de 5 años, colaboradores. A los 3 meses del trasplante, la capacidad vital forzada (FVC) y el FEV₁ habían aumentado al 73 y al 65 % de los valores teóricos, respectivamente. A los 18 meses del trasplante, la FVC promedio osciló entre el 69 y el 77 % y el FEV₁ promedio osciló entre el 53 y el 67 %. Durante el mismo período de tiempo, todos estos pacientes habían experimentado un crecimiento somático significativo. Así, la FVC pareció "seguir el ritmo" del crecimiento somático, lo que indica, aunque no demuestra, que se produce un crecimiento pulmonar. El impacto del crecimiento pulmonar es más crítico en los niños de menor edad porque los pulmones trasplantados tienen que crecer de manera sustancial durante un período de 5 años con el propósito de adecuarse a la carga fisiológica que se les presenta. La multiplicación alveolar tiene lugar hasta la edad de 8 años en los niños normales. A los niños de nuestra serie, cuya temprana edad les impedía ser sometidos a las pruebas estándar de función pulmonar, se les practicó la determinación de la capacidad residual funcional (FRC). La FRC promedio por centímetro de estatura a los 3 meses después del trasplante fue de 2,3 ml/cm y se mantuvo entre 2,1 y 2,8 ml/cm hasta los 15 meses postrasplante. Durante dicho tiempo se produjo un crecimiento somático sustancial en estos niños. Por lo tanto, si no existe obstrucción central o periférica de las vías respiratorias, estos datos indican que se produce un crecimiento pulmonar adecuado al tamaño somático. Sin embargo, se desconoce si ello representa un incremento del número de alveolos y/o un incremento del tamaño de los existentes.

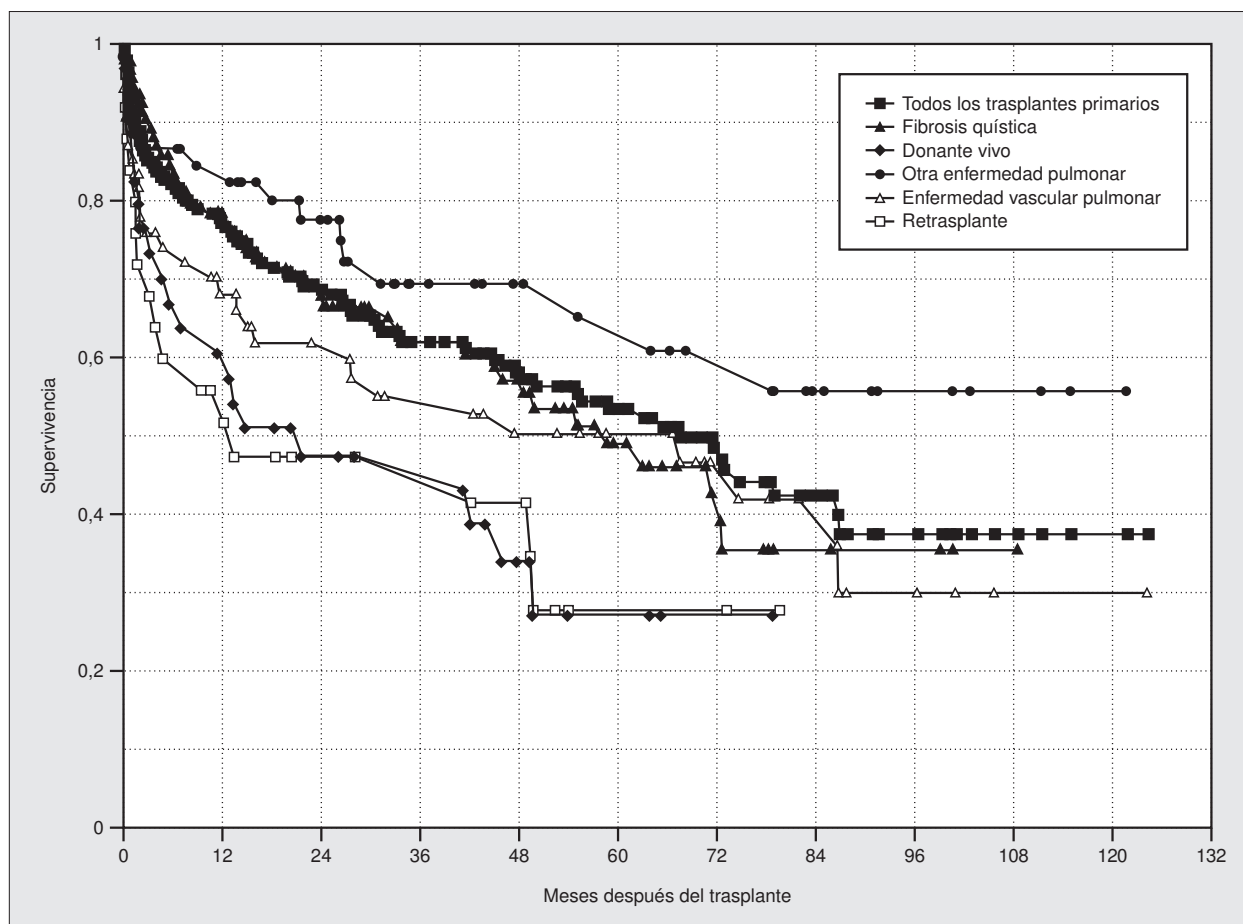


Figura 1. Programa de Trasplante de Pulmón del St. Louis Children's Hospital. Supervivencia por diagnóstico. Curvas de supervivencia a 30 de diciembre de 2000.

TRASPLANTE DE DONANTE VIVO

Para el trasplante de pulmón de donante vivo se sigue la misma estrategia propuesta para el trasplante del riñón y el hígado en los que ya se han obtenido éxitos (especialmente, con el trasplante de riñón). Se basa en que un adulto normal sano puede ser capaz de donar un lóbulo inferior del pulmón derecho o izquierdo a un niño (o un adulto de tamaño corporal pequeño) para que sirva como "pulmón completo". El donante tendría presumiblemente una reserva suficiente, de modo que una pérdida de volumen pulmonar del 20-25% no daría como resultado una pérdida de la capacidad funcional para la vida cotidiana. Las diferencias entre el trasplante de pulmón de donante vivo y los trasplantes de riñón o hígado de donante vivo residen en que, para el primero se requieren dos donantes, y que la obtención se practica a través de una toracotomía, por lo general percibida como un procedimiento de mayor riesgo que una laparotomía. Por ello, dos individuos normales arriesgan sus vidas por uno. Evidentemente, esto plantea cuestiones éticas significativas, particularmente, dadas las estadísticas de supervivencia para el trasplante de pulmón. El trasplante de donante

vivo se reserva para situaciones en las que creemos que el receptor morirá por la enfermedad pulmonar primaria antes de recibir los pulmones de un donante cadáver. La supervivencia de estos pacientes sometidos a trasplante de donante vivo ha sido similar a la observada en pacientes que han recibido un trasplante de pulmón de cadáver. Una observación llamativa en los pacientes sometidos a trasplante de donante vivo ha sido la extremadamente baja incidencia de bronquitis obliterante. En nuestra serie de casi 30 pacientes tratados mediante este trasplante, la incidencia fue del 10% con un seguimiento promedio de 3 años. Aproximadamente el 40% de quienes han recibido órganos de cadáver han desarrollado bronquiolitis obliterante durante un período de seguimiento similar. Ello puede estar relacionado con la duración inferior de los tiempos de isquemia en los pulmones de los donantes vivos, obtenidos en un hospital asociado.

CONSIDERACIONES PARA EL FUTURO

Los factores que limitan el éxito del trasplante de pulmón en niños son similares a los que los determinan en los adultos: la escasez de donantes, el equilibrio entre la

inmunosupresión y la prevención de la infección y la aparición de bronquiolitis obliterante. Como solución a la escasez de donantes, es probable que se practique con más frecuencia el trasplante de pulmón de donantes vivos durante los próximos años, aunque ello probablemente no tendrá un gran impacto global sobre el conjunto de donantes y los tiempos de espera. El xenotrasplante, con el tiempo, puede ofrecer otra solución, aunque, desde el punto de vista realista, deben pasar muchos años hasta su aplicación. Es preciso desarrollar nuevos agentes inmunosupresores dirigidos a áreas más específicas de la respuesta inmunitaria responsable del reconocimiento de los órganos. La bronquiolitis obliterante continúa siendo el talón de Aquiles de la supervivencia a largo plazo después del trasplante de pulmón. Aunque su causa exacta aún no se ha caracterizado por completo, la mayoría atribuye su aparición al rechazo crónico. Hasta el momento, la investigación clínica y básica dirigida hacia la comprensión de los vectores de lesión y la progresión de la enfermedad en la bronquitis obliterante son de la máxima importancia en el campo del trasplante de pulmón. Puesto que las vías respiratorias, como punto de lesión, son accesibles a la evaluación y tratamiento, la bronquitis obliterante puede facilitar un sistema modelo en virtud del cual pueda comprenderse y superarse el rechazo crónico que también afecta al éxito a largo plazo del trasplante de corazón, riñón e hígado.

BIBLIOGRAFÍA

- Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Boucek MM, Novick RJ. The registry of the international society for heart and lung transplantation: seventeenth official report-2000. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19: 909-931.
- Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry 1999 Annual Report. Maryland: Bethesda, 1995.
- Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1992; 326: 1187-1191.
- Snell GI, De Hoyos A, Krajden M, Winton T, Maurer JR. Pseudomonas cepacia in lung transplant recipients with cystic fibrosis. *Chest* 1993; 103: 466-471.
- Finkelstein SM, Wielinski CL, Elliott GR, Warwick WJ, Barbosa J, Su SC et al. Diabetes mellitus associated with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1988; 112: 373-377.
- Egan TM, Detterbeck FC, Mill MR, Paradowski LJ, Lackner RP, Ogden WD et al. Improved results of lung transplantation for patients with cystic fibrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109: 224-235.
- Hopkins WE, Ochoe LL, Richardson GW, Trulock EP. Comparison of the hemodynamics and survival of adults with severe primary pulmonary hypertension or Eisenmenger syndrome. *J Heart Lung Transplant* 1996; 15: 100-105.
- D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayers SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre RM et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115: 343-349.
- Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996; 334: 296-302.
- Kerstein D, Levy PS, Hsu DT, Hordof AJ, Gersony WM, Barst RJ. Blade balloon atrial septostomy in patients with severe primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1995; 91: 2028-2035.
- Pasque MK, Trulock EP, Cooper JD, Triantafillou AN, Huddleston CB, Rosenbloom M et al. Single lung transplantation of pulmonary hypertension. Single institution experience in 34 patients. *Circulation* 1995; 92: 2252-2258.
- Wood P. The Eisenmenger syndrome or pulmonary hypertension with reversed central shunt. *Br Med J* 1958; 2: 701-762.
- Sweet SC, Spray TL, Huddleston CB, Mendeloff E, Carter CE, Balzer DT et al. Pediatric lung transplantation at St. Louis Children's Hospital 1990-1995. *Am J Resp Crit Care Med* 1997; 155: 1027-1035.
- Novick RJ, Kaye MP, Patterson A, Andreassian B, Klepetko W, Menkis AH et al. Redo lung transplantation: a North American-European experience. *J Heart Lung Transplant* 1993; 12: 5-16.
- Hamvas A, Mallory GB, Spray TL, Huddleston CB, Noguee IM, August A et al. Lung transplantation for treatment of infants with surfactant protein B deficiency. *J Pediatr* 1997; 130: 231-239.
- Kurland G. Pediatric lung transplantation: indications and contraindications. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 8: 277-285.
- Friedman E, Perez-Atayde AR, Silvera M, Jonas RA. Growth of tracheal anastomoses in lambs. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 100: 188-193.
- Huddleston CB. Airway complications in children following lung transplantation. En: Cooper DKC, Miller L, Patterson GA, eds. *The Transplantation and Replacement of Thoracic Organs*. Lancaster: Kluwer, 1996; 581-588.
- Egan TM, Westerman JH, Lambert CJ, Detterbeck FC, Thompson JT, Mill MR et al. Isolated lung transplantation for end-stage lung disease: a viable therapy. *Ann Thorac Surg* 1992; 53: 590-596.
- Gouetil J-P, Achkar A, Chevalier P, Couimet D, Buinvarch A, Gaer J et al. Split lung with bilateral lobar transplantation: a two year experience. *J Heart Lung Transplant* 1995; 14: S60.
- Millins D, Livne M, Mallory GB, Kemp JS. A new technique for transbronchial biopsy in infants and small children. *Ped Pulmon* 1995; 20: 253-257.
- Patterson GA, Cooper JD, Dark JH, Jones MI. Experimental and clinical double lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 95: 70-74.
- Ramirez J, Patterson GA. Airway complications after lung transplantation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 4: 147-153.
- Huddleston CB, Spray TL, Mallory GB. Airway complications following pediatric lung transplant. *J Heart Lung Transplant* 1995; 14: S60.
- Cooper JD, Pearson FG, Patterson GA, Todd TR, Ginsberg RJ, Goldberg M et al. Use of silicone stents in the management of airway problems. *Ann Thorac Surg* 1989; 47: 371-378.
- Schafers HJ, Schafer CM, Zink C, Haverich A, Borst HG. Surgical treatment of airway complications after lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 1476-1480.
- Jaquiss RDB, Huddleston CB, Spray TL. Use of aprotinin in pediatric lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1995; 14: 302-307.
- Sheridan PH, Cheriyan A, Doud J, Dornseif SE, Montoya A, Houck J et al. Incidence of phrenic neuropathy after isolated lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1995; 14: 684-691.

29. Gandhi SK, Bromberg BI, Mallory GB, Huddleston CB. Atrial flutter—a newly recognized complication of pediatric lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. En prensa.
30. Gandhi SK, Bromberg BI, Schuessler RB, Boineau JP, Cox JL, Huddleston CB. Left sided atrial flutter—characterization of a novel complication of pediatric lung transplantation in an acute canine model. *J Thorac Cardiovasc Surg*. En prensa.
31. Sundaresan S, Trulock EP, Mohanakumar T, Cooper JD, Patterson GA. Prevalence and outcome of bronchiolitis syndrome after lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 1341-1346.
32. Walker RC, Paya CV, Marshall WF, Strickler JG, Weisner RH, Velosa JA et al. Pretransplantation sero-negative Epstein-Barr virus status is the primary risk factor for post-transplantation lymphoproliferative disease in adult heart, lung and other solid organ transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1995; 14: 214-221.
33. Swinnen LJ, Mullen GM, Carr TJ, Costanzo MR, Fisher RI. Aggressive treatment for postcardiac transplant lymphoproliferation. *Blood* 1995; 86: 3333-3340.
34. Morrison VA, Dunn DL, Manivel JC, Gajl-Peczalska KJ, Peterson EA. Clinical characteristics of post-transplant lymphoproliferative disorders. *Am J Med* 1994; 97: 14-24.
35. Papadopoulos EB, Ladanyi M, Emanuel D, Mackinnon S, Boulad F, Carabasi MH et al. Infusions of donor leukocytes to treat Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorders after allogeneic bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1994; 330: 1185-1191.
36. Rand KH, Pollard RB, Merigan TC. Increased pulmonary superinfections—cardiac transplant recipients undergoing primary cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 1987; 298: 951-953.
37. Huddleston CB, Sweet SC, Mallory GB, Hamvas A, Mendeloff EN. Lung transplantation in very young infants. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 118: 796-804.
38. Hislop AA, Odom NJ, McGregor CGA, Haworth SG. Growth potential of the immature transplanted lung: an experimental study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 100: 360-370.
39. Kern JA, Tribble CG, Flanagan TL, Chan BBK, Scott WW, Cassada DC et al. Growth potential of porcine reduced-size mature pulmonary lobar transplants. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104: 1329-1332.