



## ARTÍCULO ESPECIAL

## Trasplante de pulmón

Patricio Santillán-Doherty,\* Rogelio Jasso-Victoria,\*\* Raúl Olmos-Zúñiga,\*\*  
Avelina Sotres-Vega,\*\* Luis Marcelo Argote-Greene,\* Tomás Escalante-Tattersfield,\* Jaime Villalba-Caloca\*\*

\* Departamento de Cirugía Experimental, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

\*\* Departamento de Cirugía Experimental, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

**Lung transplantation****ABSTRACT**

*Lung transplantation (LT) has evolved to become an important alternative in the management of patients with end-stage pulmonary disease and chronic respiratory failure. The beginnings of this technique can be traced back to the experiments of Carrel and Guthrie over a hundred years ago. However, it was not until 1963 when the first clinical experience was performed by Hardy. Clinical success did not arrive until the 1980's thanks to the works of the Toronto Lung Transplant Group. Well established criteria have been described in order to consider a patient as a potential candidate to receive a lung. Several diseases are capable of causing terminal lung damage and in general they can be classified according to their origin as obstructive (COPD, emphysema), restrictive (fibrosis), chronic infectious (cystic fibrosis, bronchiectasis), and vascular (primary pulmonary hypertension). The most frequent diagnosis is COPD. Clinically relevant modes of LT include the implant of one lung (single LT), or both lungs (bilateral sequential LT). Transplantation of the cardiopulmonary block is reserved for special situations and lobar transplantation is still considered experimental. Donor condition is essential to the success of LT. The potential donor patient frequently suffers deterioration in lung function due to edema formation or infection and both complications restrict lung's using for transplantation. Lung preservation is also limited to a short period of time which rarely exceeds 6 hours in spite of specially-designed preservative solutions such as the low potassium dextran. Outcome after LT shows current one-year survival between 65-70% with reduction to 40-45% after five years. Mortality within the first year is usually related to primary graft failure and infection. Long-term survival depends on controlling infectious problems due to immunosupresion as well as the development of bronchitis obliterans as a manifestation of chronic rejection. LT is a therapeutic modality reserved for selected*

**RESUMEN**

El trasplante de pulmón se ha desarrollado como parte del manejo de pacientes con enfermedad pulmonar terminal que presentan insuficiencia respiratoria. Si bien los inicios de la técnica se encuentran en los experimentos de Carrel y Guthrie a principios del siglo XX, no fue sino hasta 1963 en que Hardy efectuó el primer trasplante pulmonar. Sin embargo, el éxito clínico no se tradujo en realidad sino hasta fines de los años ochenta gracias al esfuerzo del Grupo de Trasplante de la Universidad de Toronto. Existen criterios bien establecidos para considerar cuando un enfermo pulmonar terminal se encuentra en condiciones de ameritar un trasplante. Las patologías capaces de producir daño pulmonar terminal son muy variadas, pero en términos generales pueden dividirse en aquellas de origen obstructivo (EPOC, enfisema), las de tipo intersticial (fibrosis pulmonar), las de origen infeccioso crónico (fibrosis quística, bronquiectasias) y las de patología vascular (hipertensión pulmonar primaria). Con mucho el diagnóstico más frecuente es la EPOC. Es posible trasplantar un solo pulmón (trasplante unilateral) o bien los dos pulmones (trasplante bilateral secuencial). El trasplante del bloque cardiopulmonar se reserva para situaciones especiales y el trasplante lobar se considera aún experimental. Las condiciones del donador son especialmente importantes y constituyen muchas veces el principal obstáculo a vencer debido al deterioro pulmonar que sufren estos pacientes durante el manejo previo a la toma de decisión sobre la donación de los órganos. El deterioro pulmonar y la infección sobreagregada son los principales problemas que limitan la procuración de pulmones. La preservación pulmonar aún se encuentra limitada a un tiempo corto que rara vez excede las seis horas a pesar de utilizar soluciones especialmente diseñadas como lo es la de dextrán baja en potasio. Los resultados muestran una sobrevida a un año de entre 65-70% disminuyendo a 40-45% a los cinco años. Las causas de mortalidad dentro del primer año se relacionan con falla primaria del injerto, así como infecciones oportunistas. A largo plazo, además de infecciones oportunistas por la inmunosupresión se agrega el problema del desarrollo de bronquiolitis obliterante como manifestación de rechazo crónico. El trasplante pulmonar es una modalidad de manejo adecuada para pacientes seleccionados

*patients with chronic respiratory failure due to end-stage lung disease.*

**Key words.** Lung transplantation. Emphysema. Lung fibrosis. *Organ donation. Lung procurement.*

con falla respiratoria crónica secundaria a enfermedad terminal, sin embargo, se encuentra limitada por la disponibilidad de órganos para trasplantar.

**Palabras clave.** Trasplante pulmonar. Enfisema. Fibrosis pulmonar. Donación de órganos. Procuración pulmonar.

## INTRODUCCIÓN

Gracias a los trabajos de Alexis Carrel a principios del siglo pasado (que incluso le valieron el Premio Nobel de Medicina en 1912), la época de los trasplantes llegó a la medicina. Carrel y Guthrie crearon el antecedente inicial de los trasplantes de pulmón, al realizar un trasplante heterotópico del bloque cardiopulmonar como parte de sus experimentos en cirugía vascular, describiendo que "...los pulmones se edematizaron al poco tiempo... y un flegmón terminó esta observación dos días después."<sup>1</sup>

Durante más de medio siglo diversos investigadores continuaron lo que Carrel había iniciado, realizaron trabajos experimentales sobre homoinjertos de lóbulos pulmonares, modificaciones a las técnicas de trasplante incluyendo rodetes de aurícula derecha para la anastomosis de las venas pulmonares, la procuración y anastomosis de la arteria bronquial, y comparaciones en la sobrevida de autoinjertos contra aloinjertos.

Como era de esperarse, uno de los principales problemas era el deterioro que sufrían los injertos pulmonares, hasta que Hardy y cols. utilizaron metotrexato y posteriormente azatioprina y combinaciones de azatioprina con hidrocortisona, experimentalmente lograron una sobrevida prolongada de los mismos.<sup>2</sup>

Esto marcó la pauta para que el 11 de junio de 1963, en la Universidad de Mississippi, se realizara el primer alotrasplante pulmonar humano.<sup>3</sup> El paciente, un prisionero de 58 años de edad con un carcinoma obstructivo del pulmón izquierdo, pobre función pulmonar en el pulmón derecho, nefropatía incipiente y grupo sanguíneo A, recibió un pulmón proveniente de un paciente con grupo sanguíneo B, quien llegó al Servicio de Urgencias por un infarto al miocardio, en estado de choque y con edema pulmonar secundarios. Evidentemente, las condiciones tanto del receptor como del donador no eran las óptimas y se encontraban muy lejos de los criterios actualmente utilizados para considerarlos aptos para trasplante; aún así, el trasplante se llevó a cabo y, a pesar de múltiples dificultades técnicas, el paciente sobrevivió 18 días.

Menos de un mes después se efectuó el segundo trasplante pulmonar registrado, en la Universidad de Pittsburgh, al implantar el pulmón izquierdo a un paciente enfisematoso con insuficiencia respiratoria terminal, logrando una sobrevida de siete días.<sup>4</sup> Dos años después el grupo de la Universidad de McGill, en Montreal, realizó el tercer trasplante en un paciente con silicosis.<sup>5</sup>

Para el año de 1980 se habían reportado 38 trasplantes pulmonares en la literatura mundial.<sup>6</sup> Solamente dos pacientes habían logrado una sobrevida mayor de un mes, y 16 de los 20 pacientes con sobrevida mayor a siete días presentaron complicaciones a nivel de la anastomosis bronquial.<sup>7</sup> Estas complicaciones se creyeron secundarias a diversos factores, como la isquemia de la vía aérea al interrumpirse la circulación arterial proveniente de las arterias bronquiales, al fenómeno de rechazo, al efecto de medicamentos inmunosupresores, o bien a la combinación de éstos.

El interés por el trasplante de tejido pulmonar decayó considerablemente, no siendo hasta que, en 1982, se reavivó el interés por este procedimiento gracias al grupo de la Universidad de Stanford, quienes demostraron la factibilidad clínica de trasplantar el bloque cardiopulmonar utilizando ciclosporina A como inmunosupresor.<sup>8</sup>

Después de una experiencia inicial infructuosa,<sup>9</sup> la Universidad de Toronto desarrolló un programa experimental en el que analizaron el efecto de diferentes inmunosupresores sobre la cicatrización bronquial<sup>10</sup> y exploraron la utilidad de la revascularización de la anastomosis bronquial mediante un colgajo de omento.<sup>11</sup> Nosotros pudimos confirmar también que el colgajo pediculado de omento reduce significativamente la aparición de complicaciones bronquiales en animales alotrasplantados y tratados con ciclosporina A.<sup>12</sup>

Gracias a sus resultados, el grupo de Toronto regresó a la actividad clínica realizando el primer trasplante pulmonar exitoso el 7 de noviembre de 1983.<sup>13</sup> El paciente tuvo una sobrevida de más de seis años, marcando así la entrada del pulmón a la era moderna de los trasplantes.

En México, el primer trasplante pulmonar se realizó el 24 de enero de 1989, en un paciente con fibro-

sis pulmonar a quien se le trasplantó el pulmón izquierdo, en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.<sup>14</sup>

**Cuadro 1.** Criterios generales de selección para receptores de trasplante pulmonar.

1. Enfermedad pulmonar terminal
2. Sobrevida estimada no mayor a 12-18 meses
3. Ausencia de enfermedades sistémicas acompañantes
4. Ausencia de enfermedad coronaria significativa
5. Apego favorable al tratamiento
6. Estabilidad psicológica sin adicciones
7. Paciente ambulatorio con oxígeno según necesidad
8. Sin necesidad de terapia a base de esteroides
9. Trasplante unilateral:
a) Edad < 65 años
b) Sin enfermedad pulmonar crónica infecciosa (bronquitis crónica, bronquiectasias, fibrosis quística)
c) Enfermedad pulmonar obstructiva (enfisema), restrictiva (fibrosis pulmonar) o vascular (hipertensión pulmonar primaria)
10. Trasplante bilateral:
a) Edad < 55 años
b) Enfermedad pulmonar crónica infecciosa (fibrosis quística, bronquiectasias, bronquitis crónica)
c) Enfermedad pulmonar obstructiva (enfisema) o vascular (hipertensión pulmonar primaria)

## INDICACIONES

El trasplante pulmonar tiene una sola indicación absoluta: el desarrollo de enfermedad pulmonar terminal irreversible con deterioro progresivo hacia una insuficiencia respiratoria tal que interfiera con sus actividades cotidianas de manera significativa. Un candidato a trasplante es aquel paciente cuya sobrevida no va a ser mayor de 12-18 meses en ausencia de comorbilidad significativa (Cuadro I). Las enfermedades capaces de causar insuficiencia respiratoria terminal son muy variadas,<sup>15-20</sup> por lo que es importante clasificarlas de acuerdo con la fisiopatología predominante: restrictiva, obstructiva, hipertensiva pulmonar e infecciosa.

### EL RECEPTOR PULMONAR

Los pacientes con enfermedad pulmonar terminal e insuficiencia respiratoria destinados a recibir los pulmones procurados deben de cumplir igualmente con estrictos criterios de selección para mejorar las probabilidades de sobrevida y de éxito terapéutico.<sup>17</sup> El paciente, como ya se ha expuesto, debe encontrarse en una etapa terminal de su enfermedad; sin embargo, el trasplante de ninguna manera constituye un procedimiento de salvación o para emplearse como último recurso. Los pacientes deben de estar con una

**Cuadro 2.** Indicaciones según diagnóstico y guías de selección de candidatos a receptor de trasplante pulmonar.\*

I. Neumopatía de origen obstructivo	II. Neumopatía de origen intersticial	III. Neumopatía de origen infeccioso	IV. Neumopatía de origen vascular
Enfisema / EPOC Enfisema / D $\alpha$ -1-A Bronquiolitis obliterante (rettrasplante)	Fibrosis pulmonar idiopática Sarcoidosis Enfermedades del tejido conectivo Granuloma eosinófilo Enfermedad pulmonar ocupacional  Neumonitis por hipersensibilidad Toxicidad por drogas Linfangioleiomiomatosis	Fibrosis quística Bronquiectasias	Hipertensión pulmonar primaria Hipertensión pulmonar secundaria con cardiopatía congénita (sx de Eisenmenger)
VEF <sub>1</sub> < 25% predicho, no reversible y/o... PaCO <sub>2</sub> $\geq$ 55 mm Hg y/o... Cor pulmonale Preferencia sobre tratamiento con O <sub>2</sub>	Enfermedad sintomática y progresiva Función pulmonar anormal sin síntomas Capacidad vital < 60-70% predicho D <sub>L</sub> CO < 50-60% predicho	VEF <sub>1</sub> $\leq$ 30% predicho o... VEF <sub>1</sub> > 30 predicho L/min/m <sup>2</sup> con internamientos frecuentes, descenso rápido VEF <sub>1</sub> , hemoptisis masiva o caquexia PaCO <sub>2</sub> > 50 mm Hg PaO <sub>2</sub> < 55 mm Hg	NYHA III o IV Índice cardiaco < 2 Presión aurícula derecha > 15 mm Hg Presión arterial pulmonar media > 55 mm Hg

EPOC = Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. D $\alpha$ -1A= Deficiencia de  $\alpha$ -1 antitripsina. VEF1 = Volumen espiratorio forzado del primer segundo. DLCO = Capacidad de difusión de monóxido de carbono. NYHA = Clasificación funcional de la New York Heart Association. \* Modificado de referencias.<sup>21,22</sup>

enfermedad lo suficientemente avanzada como para requerir un trasplante y, al mismo tiempo, deben encontrarse en condiciones lo suficientemente buenas como para tolerar el procedimiento. En el cuadro 2 se presentan las guías internacionales utilizadas para seleccionar pacientes que puedan convertirse en receptores de un trasplante pulmonar de acuerdo con la patología pulmonar subyacente originaria de su estado terminal.<sup>21, 22</sup>

### EL DONADOR PULMONAR

La escasez de donadores de pulmón continúa siendo uno de los factores más importantes que limitan la aplicación generalizada del trasplante pulmonar.<sup>23</sup> Se obtienen órganos para trasplante de solamente 40% de todos los potenciales donadores, y el pulmón constituye únicamente 7% de todos los órganos procurados. Apenas 10% de los donadores cadavéricos tiene pulmones en condiciones apropiadas para trasplante. Los pacientes con muerte cerebral son incapaces de proteger su vía aérea, por lo que a menudo cursan con broncoaspiración. Además, requieren ventilación mecánica. Estas condiciones favorecen el desarrollo de infecciones pulmonares. Esto, junto con otros factores, complica el cuidado de los potenciales donadores multiorgánicos, más aún cuando se considera procurar el pulmón para trasplante. Los criterios específicos clásicamente utilizados para considerar una procuración pulmonar ideal deben mostrar adecuada función pulmonar y ausencia de infección pulmonar o daño pulmonar intercurrente

(Cuadro 3).<sup>24</sup> Centros con programas muy activos de trasplante pulmonar han llegado a reportar criterios menos estrictos sin deterioro en sus resultados; estos criterios son conocidos como “criterios extendidos” y deben individualizarse de acuerdo con las circunstancias y con las políticas de cada centro de trasplante.<sup>24</sup> En México el problema es aún más serio. En tres años, por ejemplo, de un total de 93 potenciales donadores evaluamos a 35, de los cuales el 42% no dieron autorización para proseguir con la evaluación, otro 40% presentaba función pulmonar inadecuada o infección pulmonar y sólo seis pacientes (18%) presentaban una función pulmonar adecuada; sin embargo, sólo se obtuvo la autorización para efectuar la procuración pulmonar en dos pacientes, obteniendo tres pulmones para implantarse.<sup>25</sup> Aún falta mucho terreno por recorrer.

### TIPOS DE TRASPLANTE

Las modalidades del trasplante pulmonar clínicamente relevantes incluyen el trasplante de un solo pulmón (trasplante unilateral), o los dos pulmones (trasplante doble o bilateral secuencial). El trasplante del bloque cardiopulmonar se reserva para situaciones especiales (la conjunción de enfermedad pulmonar terminal con cardiopatía terminal) y su frecuencia ha ido en descenso alrededor del mundo. El trasplante lobar se considera aún experimental.

Actualmente, el tipo de trasplante pulmonar más común es el trasplante unilateral. Es útil tanto en patología pulmonar restrictiva,<sup>14,15</sup> como en la obs-

Cuadro 3. Criterios ideales para el donador pulmonar.

Criterios estándar	Criterios extendidos
Edad < 55 años, Compatibilidad ABO Radiografía de tórax normal (ausencia de infiltrados alveolares o intersticiales) PaO <sub>2</sub> > 300 mm Hg a una FiO <sub>2</sub> 1.0 y PEEP 5 cm H <sub>2</sub> O  Ausencia de trauma torácico Ausencia de patología pulmonar concurrente Broncoscopia normal sin evidencia de salida de material gastrointestinal o secreciones purulentas Tinción gram de esputo sin microorganismos Ausencia de antecedentes de cirugía torácica Índice tabáquico < 20 paquetes/año	Edad < 65 años  Infiltrados unilaterales → considerar uso de pulmón contralateral Oxigenación disminuida → evaluar posibles causas no-pulmonares (obesidad, atelectasia, derrame pleural, mala intubación, efecto de la altitud) Trauma unilateral → uso de pulmón contralateral  Esputo positivo → profilaxis adecuada  IT > 20 paquetes/años → considerar uso si existe evidencia de falta de deterioro pulmonar

tructiva,<sup>16,17</sup> e inclusive en hipertensión pulmonar.<sup>18-20</sup> Es también la forma más antigua de trasplante de tejido pulmonar, y se puede realizar tanto del lado izquierdo como del derecho sin problemas. Técnicamente, necesita la realización de anastomosis a nivel de la arteria pulmonar, de un rodete de aurícula que contenga ambas venas pulmonares y del bronquio principal.<sup>26</sup> Inicialmente, la técnica incluía la protección de la anastomosis bronquial con un colgajo pediculado de omento; sin embargo, varios grupos han reemplazado esta técnica por una anastomosis *telescopeada*,<sup>27</sup> sin que exista un aumento en las complicaciones bronquiales. En apoyo a esta técnica, nosotros hemos encontrado que el flujo bronquial a la anastomosis es independiente de la presencia o ausencia de un colgajo de omento.<sup>28</sup> En términos generales, el trasplante unilateral se realiza sin la necesidad de una bomba de circulación extracorpórea, aunque algunos casos requieren de cortocircuito derecho (hipertensión pulmonar).

La técnica de trasplante bilateral secuencial fue desarrollada para aquellos pacientes en quienes el trasplante de sólo un pulmón resultaría insuficiente para mantener una buena función pulmonar (enfisema pulmonar), o bien en aquellos en que está contraindicado dejar uno de los pulmones enfermos (sepsis pulmonar crónica secundaria a fibrosis quística). El tiempo ha mostrado que la mayoría de los pacientes con enfisema pueden ser sometidos a trasplante unilateral; sin embargo, los pacientes con fibrosis quística requieren necesariamente de cambiarse los dos pulmones (para no dejar un pulmón infectado en un paciente con inmunosupresión).

La técnica inicial realizada en la Universidad de Toronto se conocía como trasplante doble de pulmón, e incluye la obtención del bloque pulmonar con un colgajo de aurícula izquierda conteniendo las cuatro venas pulmonares, el tronco de la arteria pulmonar y la tráquea.<sup>29</sup> Requería forzosamente de circulación extracorpórea, y estaba asociada a una elevada mortalidad operatoria, apareciendo frecuentemente complicaciones en la tráquea. Esta técnica ha sido prácticamente sustituida por lo que actualmente se denomina trasplante bilateral secuencial, el cual consiste básicamente en una toracotomía anterior bilateral a través del quinto espacio intercostal con esternotomía transversa (incisión en "almeja"), y se efectúa un trasplante unilateral en cada lado del tórax, sustituyendo así ambos pulmones.<sup>30,31</sup> Esta técnica ha disminuido considerablemente la mortalidad operatoria, ya que disminuye la necesidad de circulación extracorpórea (en la mayoría de los casos no se requiere), así como la incidencia de complicaciones de la vía aérea.

Nuevas técnicas quirúrgicas han permitido aumentar la provisión de pulmones para trasplante. Se han optimizado las técnicas de neumonectomía e implante del injerto de manera que se pueda lidiar adecuadamente con variantes anatómicas inesperadas, así como exposición quirúrgica difícil.<sup>32</sup>

El trasplante del bloque cardiopulmonar prácticamente no ha sufrido variaciones a través de los años,<sup>33</sup> pero las indicaciones se limitan a la combinación de alguna enfermedad pulmonar terminal (particularmente hipertensión pulmonar), coexistiendo con una cardiopatía irreversible.

El trasplante lobar resulta interesante porque abre la opción de tomar injertos de donador vivo relacionado. Esta modalidad de trasplante se considera en receptores con un tamaño reducido de la caja torácica como para permitir alojar adecuadamente un lóbulo pulmonar adulto (por lo general el lóbulo inferior).<sup>34</sup> Desafortunadamente la cantidad de tejido pulmonar funcionante necesaria implica la obtención e implante de dos lóbulos tomados de sendos donadores vivos relacionados. Esto implica serias cuestiones éticas al someter a dos donadores a riesgo de una lobectomía y al problema del deterioro natural de la función pulmonar. Algunos grupos con programas muy activos de trasplante han incluido esta modalidad para el manejo de pacientes primordialmente en edad pediátrica, sin embargo, aún se visualiza esta modalidad con cierto escepticismo.

## PROCURACIÓN PULMONAR

Idealmente, la técnica de procuración pulmonar debe permitir la obtención de ambos pulmones y el corazón para trasplantarse en dos o tres pacientes diferentes.<sup>32,35</sup> La preservación pulmonar inicia con una infusión de 500 microgramos de prostaglandina E1 para producir vasodilatación pulmonar y lograr una distribución adecuada de la solución de perfusión.<sup>36</sup> Ha habido modificaciones importantes al tipo de solución preservadora utilizada. En la experiencia inicial se utilizaba la técnica de enfriamiento tópico y posteriormente se utilizaron soluciones de preservación diseñadas primordialmente para otros órganos (Euro-Collins, Universidad de Wisconsin, Celsior). Actualmente, la mayoría de los centros de trasplante pulmonar utilizan una solución de tipo extracelular baja en potasio y adicionada de dextrán de bajo peso molecular y glucosa (glucosa-LPD o Perfadex). Los pulmones vasodilatados se perfunden con solución fría de glucosa-LPD a 30 cm H<sub>2</sub>O, a través de la arteria pulmonar. Los pulmones se ex-

traen parcialmente inflados con oxígeno al 100%, y se transportan en condiciones de hipotermia, entre 0 y 1 grados Celsius. La isquemia no debe exceder las seis horas, aunque se han reportado órganos que se trasplantaron hasta 10 horas después de haber sido obtenidos.<sup>37</sup>

## CUIDADOS POSTOPERATORIOS

El paciente se mantiene bajo cuidados intensivos durante el periodo postoperatorio inmediato, procurando retirar el apoyo ventilatorio lo antes posible (idealmente en las primeras 24 horas). Los medicamentos vasopresores se deben de utilizar a dosis bajas para evitar sobrecarga de líquidos, ya que el paciente presenta edema pulmonar por reperusión y un aclaramiento disminuido secundario a la interrupción de la circulación linfática de los pulmones.

La terapia inmunosupresora se basa en ciclosporina A y azatioprina intravenosa, determinando los niveles de ciclosporina en sangre periódicamente para mantener al paciente en los rangos terapéuticos óptimos. Se llegó a complementar con globulina antilinfocítica y anticuerpo monoclonal murino OKT3, pero el desarrollo de infección pulmonar por citomegalovirus ha hecho cambiar esta postura. La prednisona se agregaba hasta tres semanas después; actualmente se inicia este medicamento una semana después, y hay grupos que lo inician a partir del primer día. Se reconoce que existe cierto grado de variación en los esquemas de manejo postrasplante entre diferentes centros.<sup>38</sup>

En el curso de los primeros 30 días es esperable que se presenten uno o más episodios de rechazo agudo. El diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos, como la aparición de infiltrados en la placa de tórax, disminución en la saturación de oxígeno, taquicardia y fiebre baja. Estos signos inespecíficos deben alertar a la posibilidad de rechazo, aunque no descartan la posibilidad de una infección agregada. Como métodos de gran utilidad diagnóstica, existen la biopsia transbronquial, el lavado bronquioalveolar y la determinación de subtipos de linfocitos en sangre periférica. Indudablemente que un gran avance lo constituye la vigilancia mediante el uso de un sistema de graduación unificado para el rechazo pulmonar.<sup>39</sup>

Para facilitar el diagnóstico, hemos evaluado la utilidad de la medición del tromboxano B2 en orina y lavados bronquioalveolares durante rechazo agudo en animales de experimentación.<sup>40,41</sup> En situaciones de rechazo, los niveles de tromboxano se elevan 24 horas previas a la aparición de los cambios radiográfi-

cos, regresando a niveles basales como respuesta al manejo agresivo con metilprednisolona en bolos.<sup>42</sup> Esto explica la reducción en la perfusión hacia el pulmón trasplantado durante el rechazo agudo,<sup>43</sup> por lo que la gammagrafía perfusoria dinámica es otro método diagnóstico de utilidad. Por lo tanto, los episodios de rechazo agudo son manejados con bolos de metilprednisolona, con una respuesta tan notoria que inclusive se utiliza como prueba terapéutica.

Otros problemas que se pueden presentar a mediano plazo son los de la vía aérea, principalmente la estenosis a nivel de la anastomosis bronquial, que en ocasiones requiere de la colocación de férulas<sup>14</sup> y a veces hasta retrasplante. A largo plazo, los problemas más evidentes son los relacionados con el desarrollo de infecciones oportunistas (principalmente por *Pneumocystis carinii*, citomegalovirus y hongos) y de bronquiolititis obliterante (fibrosis y cicatrización de las paredes de los bronquiolos con obstrucción de la luz).

## EXPERIENCIA CLÍNICA

Los favorables resultados obtenidos por el grupo de la Universidad de Toronto mostraron una importante mejoría en la función pulmonar de sus pacientes, con un aumento en la capacidad vital, el volumen espiratorio forzado del primer segundo y la capacidad de difusión,<sup>15</sup> demostrando así la utilidad clínica de este procedimiento. A raíz de estos hallazgos, cada vez existen más centros de trasplante pulmonar a nivel mundial (particularmente en Norteamérica y Europa), y la cantidad de trasplantes realizados se ha duplicado en los últimos seis años; sin embargo, los últimos reportes han demostrado que se ha detenido este crecimiento, incluso a pesar de que se utilizan donadores de edades más avanzadas. En la actualidad se efectúan poco más de 1,000 trasplantes pulmonares al año. El Registro de la Sociedad Internacional de Trasplante Cardíaco y Pulmonar (ISHLT, por sus siglas en inglés), tiene registrados un total de 9,488 trasplantes pulmonares, tanto unilaterales como bilaterales, realizados entre enero de 1995 y junio de 2002.<sup>44</sup>

De acuerdo con el ISHLT, la sobrevida actuarial a un año es entre 65-70%, mientras que a los cinco años se encuentra entre 40-45%; esto es tanto para los trasplantes unilaterales como para los bilaterales secuenciales. Actualmente, y a diferencia de hace algunos años, el trasplante doble tiene una sobrevida actuarial semejante al unilateral, debido principalmente a una disminución en la mortalidad operatoria y a una mejor selección de los receptores. A largo plazo (10 años), la sobrevida actuarial para los dos

tipos de trasplante se encuentra entre 20-25%. Comparando la experiencia inicial (1988-1992) con experiencia más reciente, se observa una mejora significativa en la curva actuarial de sobrevida. Sin embargo, esta mejora se debe a disminución en mortalidad durante el primer año postrasplante (incluyendo mortalidad operatoria).<sup>44</sup>

Por grupos de diagnóstico, el más numeroso es el de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (enfisema y enfisema por deficiencia de alfa-1 antitripsina, con 39 y 9.1%, respectivamente), siguiéndole el grupo de fibrosis pulmonar (17%), la fibrosis quística (16%), hipertensión pulmonar primaria (4.5%), sarcoidosis (2.5%), bronquiectasias (2.1%), y otros diagnósticos diversos que ocupan cada uno menos del 1%. Se han efectuado un total de 226 retrasplantes con una sobrevida actuarial a un año de 40%.

La dificultad en allegar pulmones adecuados para trasplante en suficiente cantidad ha llevado a algunos grupos a considerar la posibilidad de trasplantar lóbulos pulmonares provenientes de donadores vivos relacionados inmunológicamente o afectivamente.<sup>34</sup> Esto se ha considerado más en la población pediátrica donde el problema de compatibilidad por tamaño representa una limitante extra, por lo que la casuística apenas sobrepasa los 200.<sup>45</sup> Sin embargo, y a pesar de que por lo menos un grupo ha reportado su experiencia con 123 pacientes con resultados comparables favorablemente al trasplante cadavérico, esta modalidad debe aún considerarse como experimental y debe limitarse a centros con programas muy activos para justificar la utilización de los dos donadores sanos que se requieren.<sup>34</sup>

La experiencia en México ha sido muy limitada y de carácter anecdótico. De acuerdo con el Centro Nacional de Trasplantes de la Secretaría de Salud de México se ha efectuado en nuestro país un total de 22 trasplantes de pulmón en el periodo 1989-2003 (<http://www.cenatra.gob.mx/modules.php?name=estadistica>). Dichos trasplantes se han efectuado principalmente en la Ciudad de México, llevándose a cabo en el INER de la Secretaría de Salud y en los Centros Médicos La Raza y Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social, aunque se han reportado otros casos en Monterrey, Nuevo León, y Ciudad Obregón, Sonora.

Quien ha tenido la mayor sobrevida fue el paciente inicial trasplantado en el INER en 1989. Presentó una estenosis de la anastomosis bronquial a las seis semanas, la cual fue manejada con la colocación de una férula de silástico. Se mantuvo con función pulmonar adecuada, habiendo duplicado su capacidad vital y su volumen espiratorio del primer segundo.<sup>14</sup>

Falleció a los nueve años del trasplante, debido a complicaciones secundarias a insuficiencia renal crónica.

## CONCLUSIONES

El trasplante pulmonar es actualmente una modalidad terapéutica aceptada y practicada en varios países desarrollados en todo el mundo. A pesar de que existe un gran número de pacientes con neumopatía terminal, el trasplante pulmonar aún no logra ser la solución a las distintas causas de enfermedad pulmonar terminal, ya que la demanda de pulmones trasplantables excede por mucho a la cantidad de pulmones disponibles.

Es necesario, entre otras cosas, la elaboración de un programa multidisciplinario que aproveche las posibilidades institucionales y que cubra las necesidades de la población. La falta de desarrollo de programas adecuados de trasplante pulmonar en nuestro país se explica por importantes factores de carácter organizacional; profundizar en ellos va más allá de lo que el presente escrito contempla. Indudablemente, la falta de donadores también constituye uno de los pilares en este problema.

En México, el trasplante de pulmón, entre otros, dista mucho de ser una realidad. Lograr que sea un componente del presente es la cima a la que los que estamos interesados debemos de llegar.

## REFERENCIAS

1. Carrel A. The surgery of blood vessels. *Bull Hopkins Hosp* 1907; 18: 18-28.
2. Hardy JD, Erasian S, Dalton ML. Autotransplantation and homotransplantation of the lung: Further studies. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1963; 46: 606-15.
3. Hardy JD, Webb WR, Dalton ML, Walker GR. Lung homotransplantation in man. *JAMA* 1963; 12: 99-108.
4. Magovern GJ, Yates AJ. Human homotransplantation of left lung: Report of a case. *Ann NY Acad Sci* 1964; 120: 710-28.
5. White JJ, Tanser PH, Anthonisen NP, et al. Human lung homotransplantation. *Can Med Assoc J* 1966; 94: 1199-209.
6. Veith F, Kamholz SL, Montefusco CM, et al. Lung transplantation 1983. *Transplantation* 1983; 35: 271-8.
7. Wildevuur CR, Benfield JR. A review of 23 human lung transplantations by 20 surgeons. *Ann Thorac Surg* 1970; 9: 489-515.
8. Reitz BA, Wallwork JL, Hunt SA, et al. Heart-lung transplantation: successful therapy for patients with pulmonary vascular disease. *N Engl J Med* 1982; 306: 557-64.<sup>1</sup>
9. Nelems JMW, Rebuck AS, Cooper JD, et al. Human lung transplantation. *Chest* 1980; 78: 569-73.
10. Goldberg M, Lima O, Morgan E, et al. A comparison between cyclosporin A and methylprednisolone plus azathioprine on bronchial healing following canine lung autotransplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 85: 824-6.
11. Morgan E, Lima O, Goldberg M, et al. Successful revascularization of totally ischemic bronchial autografts with omental pedicle flaps in dogs. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 84: 204-10.

12. Santillán-Doherty P, Jasso R, Gaxiola M, et al. Protección de la anastomosis bronquial con colgajo de omento en el trasplante pulmonar unilateral. *Rev Invest Clin (Mex)* 1989; 41: 117-22.
13. Toronto lung transplant group. Unilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 1986; 314: 1140-5.
14. Santillán-Doherty P. Trasplante unilateral de pulmón en un caso de fibrosis pulmonar terminal. *Rev Invest Clin (Mex)* 1990; 42: 127-34.
15. The Toronto Lung Transplant Group. Experience with single lung transplantation for pulmonary fibrosis. *JAMA* 1988; 259: 2258-62.
16. Mal H, Andreassin B, Pamela F, et al. Unilateral lung transplantation in end-stage pulmonary emphysema. *Am Rev Resp Dis* 1989; 140: 797-802.
17. Low DE, Trulock EP, Kaiser LR, et al. Morbidity, mortality, and early results of single versus bilateral lung transplantation for emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103: 1119-26.
18. Levine SM, Gibbons WJ, Bryan CL, et al. Single lung transplantation for primary pulmonary hypertension. *Chest* 1990; 98: 1107-15.
19. Starnes VA, Stinson EB, Oyer PE, et al. Single lung transplantation: A new therapeutic option for patients with pulmonary hypertension. *Transplant Proc* 1991; 23: 1209-10.
20. Spray TL, Mallory GB, Canter CE, et al. Pediatric lung transplantation for pulmonary hypertension and congenital heart disease. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 216-25.
21. Maurer JR, Frost AE, Estenne M, Higenbottam T, Glanville AR. International guidelines for the selection of lung transplant candidates. *Transplantation* 1998; 66: 951-6.
22. Yu AD, Garrity ER. Recipient selection. *Chest Surg Clin N Am* 2003; 13: 405-28.
23. Santillán-Doherty P. El donador pulmonar: Cómo cuidar un pulmón sano. *Neumol Cir Torax (Mex)* 1991; 50: 4-6.
24. Orens JB, Boehler A, de Perrot M, et al. A review of lung transplant donor acceptability criteria. *J Heart Lung Transplant* 2003; 22: 1183-99.
25. Santillán-Doherty P, Diliz H, Jasso R, et al. Lung procurement in Mexico. *Transplant Proc* 1993; 25: 3139-40.
26. Cooper JD, Pearson FG, Patterson GA, et al. Technique of successful lung transplantation in humans. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 93: 172-81.
27. Calhoun JH, Grover FL, Gibbons WJ, et al. Single lung transplantation: Alternative, indications and technique. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101: 816-25.
28. Baile EM, Jasso-Victoria R, Sotres-Vega A, et al. Tracheobronchial blood flow after a modified canine lung autotransplant: Effect of omental wrapping. *Transplant Proc* 1992; 24: 2024-9.
29. Patterson GA, Cooper JD, Kaiser LR, et al. Improved technique for heart-lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 87: 930-5.
30. Pasque MK, Cooper JD, Kaiser LR, et al. Improved technique for bilateral lung transplantation: rationale and initial clinical experience. *Ann Thorac Surg* 1990; 49: 785-91.
31. Bisson A, Bonnette P. A new technique for double lung transplantation: Bilateral single lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103: 40-6.
32. Lau CL, Patterson A. Technical considerations in lung transplantation. *Chest Surg Clin N Am* 2003; 13: 463-83.
33. Jamieson SW, Stinson EB, Oyer PE, et al. Operative technique for heart-lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 87: 930-5.
34. Bowdish ME, Barr ML, Starnes VA. Living lobar transplantation. *Chest Surg Clin N Am* 2003; 13: 505-24.
35. Todd TR, Goldberg M, Koshal A, et al. Separate extraction of cardiac and pulmonary grafts from a single organ donor. *Ann Thorac Surg* 1988; 46: 356-9.
36. Kaiser LR, Cooper JD. The current status of lung transplantation. *Adv Surg* 1992; 25: 259-307.
37. de Perrot M, Keshavjee S. Lung preservation. *Chest Surg Clin N Am* 2003; 13: 443-62.
38. Levine SM. A survey of clinical practice of lung transplantation in North America. *Chest* 2004; 125(4): 1224-38.
39. Chakinala MM, Trulock EP. Acute allograft rejection after lung transplantation: Diagnosis and therapy. *Chest Surg Clin N Am* 2003; 13: 525-42.
40. Santillán-Doherty P, Odor-Morales A, Jasso R, et al. Urinary thromboxane B2 as an indicator of acute rejection in lung allotransplantation. *Transplantation* 1988; 45: 852-6.
41. Santillán-Doherty P, Odor-Morales A, Jasso R, et al. Thromboxane B2 and lung transplantation: Correlation of rejection with levels detected in bronchoalveolar lavage. *Transplant Proc* 1989; 21: 3650-2.
42. Santillán-Doherty P, Jasso-Victoria R, Sotres-Vega A, et al. Urinary thromboxane B2 excretion during acute rejection in cyclosporine treated experimental lung allotransplantation. *Transplant Proc* 1992; 24: 2022-3.
43. Santillán-Doherty P, Jasso-Victoria R, Sotres-Vega A, et al. Pulmonary perfusion during lung transplant rejection and experimental pneumonia. *Transplantation* 1992; 53: 533-5.
44. Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO, Boucek MM, Mohacsi PJ, Keck BM, Hertz MI. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twentieth official report-2003. *J Heart Lung Transplant* 2003; 22: 625-35.
45. Boucek MM, Edwards LB, Taylor DO, Keck BM, Trulock EP, Mohacsi PJ, Hertz MI. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Sixth official pediatric report-2003. *J Heart Lung Transplant* 2003; 22: 636-52.

Reimpresos:

**Dr. Patricio Santillán-Doherty**

Departamento de Cirugía Experimental,  
 Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición  
 Salvador Zubirán.  
 Vasco de Quiroga No. 15, Tlalpan  
 14000, México, D. F.  
 Correo electrónico: psantdod@quetzal.innsz.mx