

Estudio y seguimiento del receptor de un trasplante pulmonar

ANDRÉS VARELA DE UGARTE

ANTONIO ROMÁN BROTO

PILAR DE LUCAS RAMOS

PILAR MORALES MARÍN

RAFAEL LAMA MARTÍNEZ

MARÍA CRUZ CARREÑO HERNÁNDEZ

Introducción

Esta Normativa pretende ser una guía básica en la selección y seguimiento de pacientes candidatos a trasplante pulmonar. Las normas que se presentan son las aceptadas en general en los centros con más experiencia en este tipo de trasplantes. Éstas deben servir para que, antes de que un paciente sea referido a un centro acreditado para realizar un trasplante pulmonar, sea estudiado de acuerdo a unos criterios uniformes.

Las razones que nos han movido a elaborar esta Normativa son las siguientes:

1. El trasplante pulmonar es una técnica de desarrollo reciente, cuyas indicaciones están en evolución.
2. Algunas de las enfermedades en las que se ha aplicado con éxito –como la obstrucción crónica al flujo aéreo– tienen una elevada prevalencia y, por tanto, se puede pensar que en poco tiempo podría haber un gran número de receptores potenciales.
3. Si desde niveles básicos de atención sanitaria se efectúa una selección adecuada de posibles candidatos, disminuirá el número de pacientes no trasplantables que se remiten a centros especializados. De esta manera se evitará crear falsas expectativas en pacientes gravemente enfermos y, por otra parte, no se ocasionarán gastos innecesarios.

Por último, queremos insistir en que los criterios que se presentan son revisables. Lo que actualmente se acepta como una indicación de trasplante pulmonar puede dejar de serlo en poco tiempo y, a la inversa, enfermedades que ahora no se consideran susceptibles de trasplante pueden serlo en el futuro.

Enfermedades con indicación de trasplante pulmonar

Las indicaciones de trasplante pulmonar serían:

1. Enfermedad intersticial pulmonar difusa.
2. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), incluido el déficit de alfa 1-antitripsina u otros tipos de enfisema.
3. Fibrosis quística.
4. Hipertensión pulmonar, ya sea primaria o en situación de Eisenmenger.

Criterios de selección de receptores

Criterios de indicación para un trasplante pulmonar

1. Enfermedad pulmonar avanzada con escasa expectativa de vida (entre 1,5 y 2 años).
2. Edad inferior a 60-65 años para el trasplante unipulmonar e inferior a 50-55 para el bipulmonar.
3. No depender de los corticosteroides o, como máximo, necesitarlos a dosis bajas (no más de 10-15 mg de prednisona por día).
4. Ausencia de patología progresiva e irreversible en otros órganos.

5. Ausencia de infección activa no resuelta o infección por gérmenes multirresistentes.
6. Ausencia de contraindicación por toracotomía previa extensa y/o paquipleuritis importante.
7. Ausencia de problemas psicosociales o historia de incumplimiento terapéutico.
8. Adecuado estado nutricional.
9. Ausencia de contraindicaciones para el tratamiento inmunosupresor.
10. Paciente ambulatorio y adecuadamente motivado.

Contraindicaciones para un trasplante pulmonar

Absolutas

1. Fumador activo o abuso de drogas.
2. Inestabilidad psicológica importante.
3. Enfermedad maligna activa.
4. Disfunción extratorácica no reversible (riñón, hígado, SNC).
5. Enfermedad coronaria hemodinámica significativa.

Relativas

1. Fracaso severo del ventrículo derecho.
2. Tratamiento esteroide sistémico con dosis > 20 mg a días alternos.
3. Ventilación mecánica.

Fibrosis pulmonar

Definición

De las más de 120 causas de enfermedad pulmonar intersticial difusa, la más frecuente e importante es la fibrosis pulmonar idiopática o neumonía intersticial usual (UIP) o alveolitis fibrosante criptogenética, que se corresponde con neumonitis intersticial usual y fibrosis en la anatomía patológica del pulmón.

Selección de receptores¹⁻⁶

Es difícil dar normas estrictas sobre la selección de receptores de trasplante pulmonar afectados de fibrosis pulmonar. Es imprescindible que cumplan los requisitos generales de cualquier candidato a trasplante pulmonar. Se entiende que son aquellos pacientes libres de otras patologías, en situación ambulatoria, sin contraindicación quirúrgica (especialmente, paquipleuritis importante), que sean relativamente jóvenes y tengan una adecuada predisposición personal y un correcto soporte familiar, tal como se resume en el apartado "2.1. Criterios de indicación para un trasplante pulmonar".

Identificación de la “ventana” del trasplante para la fibrosis pulmonar¹⁰

Por “ventana” de trasplante se entiende el período de la evolución de un paciente en el que está indicado el trasplante, ni demasiado temprano ni demasiado tarde en el curso evolutivo de la enfermedad. Encontrar este punto de inflexión de la enfermedad respiratoria en el que prevemos que el paciente presenta escasa expectativa de vida y, por otra parte, no está en una situación de gravedad tan extrema que haga el trasplante inviable es siempre difícil. Esta decisión se ha de apoyar, fundamentalmente, en la historia clínica como instrumento capaz de aproximarnos de la forma más exacta a la evolución de cada paciente. No existen modelos pronósticos teóricos fiables en la mayoría de las neumopatías tributarias de trasplante. Sin embargo, en el caso de la fibrosis pulmonar, la historia natural de la enfermedad y la rapidez del deterioro en cada paciente nos pueden aproximar al pronóstico. Por otra parte, la capacidad funcional del paciente es un criterio importante a la hora de establecer el momento en el que debemos pensar en el trasplante. Así, en pacientes en los que se detecta hipoxemia con $pO_2 < 60$ mmHg de forma persistente, que presentan clase funcional III o IV (NYHA), no ofrece discusión el plantear un trasplante pulmonar. No obstante, en este punto, dados los riesgos del procedimiento, la percepción que tiene cada paciente de su calidad de vida es muy importante a la hora de optar o no por el trasplante. En la práctica es frecuente encontrar pacientes que no tienen una vivencia dramática de su disnea y, conscientemente, pueden optar por continuar el tratamiento médico de su enfermedad. Por contra, otros pacientes viven con tal desesperación sus síntomas, que no llegan ni a valorar los riesgos del trasplante. En nuestra opinión, los pacientes candidatos a trasplante deben tener una información completa, tanto del pronóstico de su enfermedad como de los riesgos del trasplante, antes de tomar una decisión definitiva.

Tipo de trasplante a practicar en la fibrosis pulmonar⁷⁻¹⁴

En la fibrosis pulmonar debe indicarse preferentemente el trasplante unipulmonar.

En casos en los que existan dudas razonables sobre el comportamiento postrasplante del pulmón residual, podría estar indicado el trasplante bilateral.

Cuando el paciente sea joven (< 50 años) y esté en situación de insuficiencia cardíaca derecha clínica, se puede plantear el trasplante cardiopulmonar. No obstante, consideramos que el plantear el trasplante en este momento es ya demasiado tarde y, en el caso de que el paciente sea incluido en una lista de trasplante cardiopulmonar, muy probablemente no conseguirá soportar la espera.

Bibliografía

1. Cooper JD, Grossman RF, Halloran O et al. Unilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 1986; 314: 1.140.
2. The Toronto Lung Transplant Group. Experience with single lung transplantation for pulmonary fibrosis. *JAMA* 1988; 259: 2.258-2.262.

3. Egan TM, Trulock EP, Boychuk J, Ochoa L, Cooper JD and the Washington University Lung Transplantation Group. Analysis of referrals for lung transplantation. *Chest* 1991; 99: 867-870.
4. Egan TM, Westerman JH, Lambert J et al. Isolated lung transplantation for end-stage lung disease: a viable therapy. *Ann Thorac Surg* 1992; 53: 590-596.
5. Haydock DA, Trulock EP, Kaiser LR et al. Lung transplantation. Analysis of thirty-six consecutive procedures performed over a twelve-month period. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103: 329-340.
6. De Hoyos AL, Patterson GA, Maurer JR et al. Pulmonary transplantation. Early and late results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103: 295-306.
7. Román A, Morell F, Astudillo J et al. Trasplante unipulmonar: los dos primeros casos. *Med Clin (Barc)* 1993; 100: 380-383.
8. St. Louis International Lung Transplant Registry. April 1995 report. Washington University. St. Louis. USA.
9. Hayden AM, Robert RC, Kriett JM, Smith CM, Nicholson K, Jamieson SW. Primary diagnosis predicts prognosis of lung transplant candidates. *Transplantation* 1993; 55: 1.048-1.050.
10. Marshall SE, Kramer MR, Lewiston NJ, Starnes VA, Theodore J. Selection and evaluation of recipients for heart-lung and lung transplantation. *Chest* 1990; 98: 1.488-1.494.
11. Sharples L, Belcher C, Dennis Ch, Higenbottam T, Wallwoek J. Who waits longest for heart and lung transplantation? *J Heart Lung Transplant* 1994; 13: 282-291.
12. Cooper JD, Patterson GA, Trulock EP. Results of single and bilateral lung transplantation in 131 consecutive recipients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 460-471.
13. Griffith BP, Hardesty RL, Armitage JM, Hattler BG, Pham SM, Keenan RJ, Paradis I. A decade of lung transplantation. *Ann Surg* 1993; 218: 310-320.
14. Grossman RF, Frost A, Zamel N et al. Results of single-lung transplantation for bilateral pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 1990; 322: 727-733.

EPOC

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica se define como una alteración caracterizada por la disminución de los flujos aéreos espiratorios que no se modifica significativamente durante varios meses de observación¹. Engloba bronquitis crónica obstructiva, enfisema y enfermedad de vías aéreas pequeñas, pero quedan excluidas otras enfermedades que pueden cursar con obstrucción crónica, como son bronquiolitis obliterante, fibrosis quística, asma, bronquiectasias y algunas enfermedades intersticiales.

La prevalencia de la EPOC en la población adulta se sitúa entre el 6 y el 12%²⁻⁴, aunque sin duda se incluyen casos de asma. La enfermedad es más frecuente en varones que en mujeres y en ambos casos las tasas comienzan a ser relevantes a partir de los 35 años, alcanzando su mayor valor entre los 55 y los 65 años.

El desarrollo de EPOC está ligado a numerosos factores de riesgo, tanto exógenos como endógenos. Entre los primeros el más importante lo constituye sin duda el hábito de fumar, que hace que el riesgo de EPOC sea hasta 10,5 veces mayor en fumadores que en no fumadores^{5,6}. De los factores endógenos el único claramente establecido es el déficit severo de alfa 1-antitripsina, determinante de enfisema panlobulillar primario⁷.

Indicaciones de trasplante pulmonar en la EPOC

La alta prevalencia de la EPOC hace que, en el momento actual, esta enfermedad sea la que genere mayor número de casos de enfermedad pulmonar terminal subsidiaria de trasplante.

Inicialmente, las indicaciones de trasplante pulmonar en la enfermedad pulmonar obstructiva terminal se realizaban en pacientes con enfisema primario por déficit de alfa 1-antitripsina, pero posteriormente se han incorporado tanto otras formas de enfisema primario como pacientes con EPOC ligada al hábito tabáquico que cumplen criterios generales de trasplante.

Actualmente los pacientes con EPOC o enfisema superan el 50% del total de los remitidos para trasplante pulmonar⁸, mientras que las cifras de enfermos ya trasplantados alcanzan el 17% del total de trasplantes cardiopulmonares; el porcentaje se eleva al 20% si se refiere a trasplante bipulmonar y llega al 50% de casos el trasplante pulmonar único, comportamiento debido al incremento experimentado en la indicación de trasplante en EPOC en los últimos años⁹.

Aparte de las indicaciones y contraindicaciones establecidas para el trasplante pulmonar con carácter general, en el caso de la EPOC la indicación de trasplante está determinada por el grado de afectación funcional de los enfermos¹⁰ (tabla I). Además de la situación funcional absoluta, es importante valorar la tasa de deterioro de la enfermedad, el número de ingresos hospitalarios, ingresos en UCI, que traducen un mal pronóstico a corto plazo. No existen situaciones especiales de contraindicación y en los últimos años se ha excluido la situación de intubación y ventilación mecánica como contraindicación absoluta¹¹.

Modalidad de trasplante y resultados

Inicialmente, los pacientes con enfisema subsidiario de trasplante fueron sometidos a trasplante cardiopulmonar¹². Sin embargo, dado que en numerosas ocasiones los pacientes no presentaban disfunción ventricular derecha significativa, y que ésta podía recuperarse con el descenso de las resistencias pulmonares, a partir de 1987 los pacientes con EPOC fueron incluidos en programas de trasplante bipulmonar en bloque¹³, con lo que se conseguían resultados funcionales muy satisfactorios a la vez que se aumentaba la disponibilidad de órganos. Posteriormente, el trasplante pulmonar en bloque se ha sustituido por el trasplante secuencial, que disminuye significativamente las complicaciones ligadas al acto quirúrgico¹⁴. Inicialmente se desestimó la inclusión de la EPOC en los programas de trasplante único, considerando que después del trasplante se produciría

TABLA I. INDICACIÓN DE TRASPLANTE DE PULMÓN EN LA EPOC

FEV₁ < 25%

TLCO < 50%

Insuficiencia respiratoria hipoxémica con o sin hipercapnia

Desaturación durante el ejercicio

Evidencia de cor pulmonale

- Eje eléctrico derecho
 - Elevación de la presión arterial pulmonar
 - Insuficiencia cardíaca clínica
-

una alteración importante en la relación ventilación-perfusión y, en consecuencia, fallo respiratorio. Sin embargo, apoyándose en algunos datos de experimentación animal que cuestionaban esta hipótesis¹⁵, en 1989 se comenzaron a realizar trasplantes de pulmón único en pacientes con EPOC, obteniéndose buenos resultados preliminares en cuanto a supervivencia^{16,17}. A partir de entonces, el trasplante de pulmón único se ha ido generalizando en la EPOC hasta convertirse en la modalidad más comúnmente usada en esta enfermedad^{9,18,19}.

La supervivencia del trasplante de pulmón en la EPOC se sitúa entre el 75 y el 90% en el primer año^{9,20,21} y algunas revisiones sugieren que es mayor a la encontrada en otras patologías. Con respecto al tipo de trasplante, no existen demasiadas diferencias entre los diferentes tipos de trasplante, aunque los obtenidos con pulmón único superan en general a los obtenidos con trasplante cardiopulmonar, siendo peores los resultados con pulmón doble⁹. Con esta última técnica, si consideramos el trasplante secuencial, los resultados mejoran sensiblemente, acercándose a los obtenidos con pulmón único²².

En cuanto a resultado funcional, el trasplante cardiopulmonar y bipulmonar consiguen la normalización de las pruebas de función pulmonar, obteniéndose valores de FEV₁, FVC y TLCO por encima del 80%^{12,13}, mientras que el pulmón único sitúa estos valores en torno al 65%²⁰. Con las tres técnicas se consigue la normalización en la gasometría antes del tercer mes, si bien las cifras son mejores cuando se sustituyen ambos pulmones, al igual que ocurre con la capacidad de difusión. Con respecto a la tolerancia al ejercicio, existe una limitación al mismo, que es independiente del tipo de trasplante y que parece estar determinada por una inadecuada forma física, ya que se alcanzan consumos de O₂ muy aceptables sin que se produzcan alteraciones gasométricas.

Los estudios gammagráficos de ventilación y perfusión ponen de manifiesto una homogeneidad de la distribución en los pacientes sometidos a trasplante de ambos pulmones. En el trasplante de pulmón único se consigue que el pulmón trasplantado alcance una ventilación y una perfusión superiores al 75%. Aunque esto no se ha confirmado en otras series, en las que la ventilación del

TABLA II. RESULTADOS DEL TRASPLANTE PULMONAR

	Cardiopulmonar	Bipulmonar	Pulmón único
Superv. 1.º año	70-75%	66-71%	77-93%
PFP	> 80%	> 80%	60-65%
TLCO	> 80%	> 80%	60-70%
PaO ₂	80-90 mmHg	80-90 mmHg	> 80 mmHg
VO ₂ máx	50%	50%	45-50%
SatO ₂ ej	> 90%	> 90%	> 90%
Gammagrafía			
V	Homogénea	Homogénea	60-80% PT
Q	Homogénea	Homogénea	80% PT

TABLA III. INDICACIÓN DE TIPO DE TRASPLANTE EN LA EPOC

Cardiopulmonar	Bipulmonar	Pulmón único
– Fracción eyección VI < 35%	– Sospecha de infección o riesgo elevado	– Resto situaciones
– Enfermedad coronaria	– Edad < 50 años	

pulmón no trasplantado superaba a la del trasplantado, esta distribución no se traducía en el intercambio gaseoso, ya que se mantenían cifras de PO₂ normales y la tolerancia al ejercicio era similar en los pacientes sometidos a trasplante pulmonar único y en los sometidos a trasplante bipulmonar.

Actualmente el trasplante pulmonar único parece la técnica de elección en la EPOC, dada su menor tasa de mortalidad, el suficiente resultado funcional que consigue (tabla II) y la mayor disponibilidad de órganos que genera. Una ventaja adicional sería la posibilidad de trasplantar el pulmón remanente en caso de rechazo del ya trasplantado. El trasplante cardiopulmonar y el bipulmonar quedan relegados a situaciones concretas (tabla III).

Bibliografía

1. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 225-244.
2. Sherrill DL, Lebowitz MD, Burrows B. Epidemiology of chronic obstructive Pulmonary Disease. *Clin Chest Med* 1990; 11: 375-387.
3. Lebowitz MD. The trends in Airway Obstructive Disease Morbidity in the Tucson Epidemiological Study. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 535-540.
4. Encuesta Nacional de Salud 1987. Ministerio de Sanidad y Consumo.
5. Doll R, Peto R. Mortality in relation to smoking: 20 year's observation on male British doctors. *Br Med J* 1976; 2: 1.525-1.536.
6. Davis RM, Novotny E. The epidemiology of cigarette smoking and its impact on chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 582-584.
7. Laurell CB, Eriksson A. The electrophoretic alpha 1-globulin pattern of serum in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Scan J Clin Lab Invest* 1963; 15: 132-140.
8. Cooper JD. Lung transplantation. En: *Current Problems Surgery*. Octubre 1989; pág. 680-749.
9. Griffith BP, Hardesty RL, Armitage JM et al. A decade of lung transplantation. *Ann Surg* 1993; 218: 310-320.
10. Higenbottam T, Otulana BA, Wallwork J. Transplantation of the lung. *Eur Respir J* 1990; 3: 594-605.
11. Massard G, Shennib H, Metras D et al. Transplantation pulmonaire. Anciennes contre-indications et nouvelles indications. *Presse Med* 1993; 22: 538-542.
12. Penketh A, Higenbottam T, Hakim M, Wallwork J. Heart and lung transplantation in patients with end stage lung disease. *Br Med J* 1987; 311-314.
13. Cooper JD, Patterson GA, Grossman R, Maurer J. Double-lung transplantation for advanced chronic obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 303-307.
14. Kaiser LR, Pasque MK, Trulock EP et al. Bilateral sequential lung transplantation: the procedure of choice for double lung replacement. *Ann Thorac Surg* 1991; 56: 438-456.
15. Veith FJ, Koerner SK, Siegelman SS et al. Single lung transplantation in experimental and human emphysema. *Ann Surg* 1973; 178: 463-476.
16. Mal H, Andreassian B, Pamela F et al. Unilateral lung transplantation in end stage pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 790-802.

17. Kaiser LR, Cooper JD, Trulock EP et al. The evolution of single lung transplantation for emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 102: 333-341.
18. Calhoun JH, Grover FL, Gibbons WJ et al. Single lung transplantation. Alternative indications and technique. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101: 816-825.
19. 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: 1.119-1.126.
20. Levine SM, Anzueto A, Peters JI et al. Medium Term functional results of single-lung transplantation for endstage obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 398-402.
21. Patterson GA, Maurer JR, Williams TJ et al. Toronto Lung Transplant Group. Comparison of outcomes of double and single lung transplantation for obstructive lung disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101: 623-632.
22. Williams TJ, Paterson GA, McClean PA et al. Maximal exercise testing in single and double lung transplant recipients. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 101-105.

Fibrosis quística

Definición

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad que afecta a las glándulas exocrinas, primariamente al sistema gastrointestinal y respiratorio, y que se caracteriza por la tríada obstrucción al flujo aéreo, insuficiencia pancreática y detección de electrólitos anormalmente elevados en la prueba del sudor¹.

Es una enfermedad hereditaria, que se transmite de forma autosómica recesiva, causada por un defecto en el gen regulador de la conducción transmembrana de la fibrosis quística (CFTR)².

Los intentos de definir la enfermedad desde el punto de vista genético no han tenido un completo éxito y continúa vigente la definición clínica de la misma. El problema es complejo; además no se debe olvidar que hay casos asintomáticos. La supervivencia actual es superior a los 22 años en el 50% de los casos y ligeramente inferior en mujeres.

Diagnóstico

El diagnóstico se establece con la demostración de una concentración elevada de sodio o cloro, o de ambos, en el sudor^{1,3}. Unas cifras superiores a 60 mEq/l en pacientes con un cuadro clínico sugestivo confirman el diagnóstico.

Las manifestaciones clínicas derivan de la afectación de distintos órganos⁴⁻¹⁰, siendo el pulmón el factor que condiciona, en mayor medida, el tiempo de vida. El tratamiento va dirigido principalmente a las alteraciones respiratorias⁹ y digestivas¹⁰.

Aparato respiratorio:

- 1) Fluidificación y facilitación de la eliminación de las secreciones mediante utilización de mucolíticos, fisioterapia y broncodilatadores.
- 2) Tratamiento antibiótico de las infecciones respiratorias, ya sea mediante su administración oral, intravenosa o en aerosol¹¹. A este respecto se ha venido preconizando el tratamiento prácticamente continuo con colimicina en aerosol ante la

TABLA IV. INDICACIONES DEL TRASPLANTE PULMONAR EN LA FIBROSIS QUÍSTICA

- Disnea habitual en reposo o ante mínimos esfuerzos
 - Insuficiencia respiratoria global
 - Alteración funcional ventilatoria severa
 - Hospitalizaciones repetidas
-

detección de *Pseudomonas* en los cultivos de esputo. El tratamiento antibiótico debe basarse en el cultivo del esputo y antibiograma. Deben utilizarse dosis altas, vigilando su posible nefrotoxicidad, y asociar más de un fármaco. En el caso de que se requiera la administración endovenosa, se dispone de sistemas de bombas de infusión portátiles, evitando así ingresos hospitalarios. Las infecciones fúngicas requieren un tratamiento drástico, más aún en pacientes candidatos a un trasplante; así, la detección de *Aspergillus fumigatus* en esputo es contraindicación para el trasplante hasta 2 meses después de su negativización tras el tratamiento¹².

3) Otros tratamientos menos generalizados son la utilización de aerosoles de amilorida como bloqueantes de la reabsorción de sodio por el epitelio respiratorio y, de esta forma, mejora de la hidratación de la mucosa respiratoria; de dornasa alfa, como reductor de la viscosidad del moco al degradar el DNA liberado por los leucocitos no viables; de antitripsina para inhibir la actividad de la elastasa liberada por los neutrófilos.

4) La terapia génica consiste en la transferencia de un gen CFTR normal hacia células del epitelio respiratorio mediante un vector adenovirus en un intento de corregir las anormalidades en el transporte del cloro. Hoy día, continúa estando en fase de investigación¹³.

5) El trasplante pulmonar es la alternativa terapéutica actual^{12,14} cuando, a pesar de los tratamientos mencionados, el deterioro clínico es progresivamente incapacitante, manteniendo al paciente en situación de disnea de reposo o ante mínimos esfuerzos, hospitalizaciones repetidas con insuficiencia respiratoria y alteración funcional ventilatoria severa (tabla IV).

Dada la colonización constante por gérmenes, el tipo de trasplante a realizar es siempre bipulmonar o cardiopulmonar en caso de afectación cardíaca secundaria. Las contraindicaciones para el mismo se señalan en la tabla V.

Es importante reseñar en este punto que, sentada la indicación de un trasplante, hay que mantener al paciente en condiciones óptimas para el soporte de la intervención quirúrgica y de un postoperatorio complejo y, en cualquier caso, conseguir una mejor calidad de vida. En este sentido:

- a) La administración de oxígeno suplementario continuo, incluyendo su suministro en forma de O₂ líquido, que les permita desplazarse.
- b) La ventilación mecánica asistida continua o nocturna mediante máscaras nasales (BiPAP, respiradores volumétricos).
- c) La realización de una rehabilitación global encaminada no sólo a la eliminación de secreciones sino también a una potenciación de la musculatura con entrenamiento al esfuerzo.

TABLA V. CONTRAINDICACIONES DEL TRASPLANTE PULMONAR EN LA FIBROSIS QUÍSTICA

Absolutas

- Infección activa por *Aspergillus* o micobacterias
- Severa desnutrición
- Las contraindicaciones generales ya mencionadas

Relativas*

- Enfermedad hepática (trasplante hepatopulmonar)
- Deformidad torácica
- Cirugía torácica previa
- Intubación previa
- Colonización por *Pseudomonas cepacia*
- Colonización por gérmenes multirresistentes

*En algunos centros representan la no inclusión en lista de espera.

d) El mantenimiento de un buen estado nutricional y el control del resto de alteraciones mencionadas en esta enfermedad.

e) Apoyo psicológico y familiar. Hay que recordar que muchos de ellos son niños o adolescentes y con un entorno familiar peculiar condicionado por la enfermedad.

Además, el tratamiento de las manifestaciones del aparato respiratorio incluye: aporte de enzimas pancreáticas sustitutivas, aporte de vitaminas liposolubles, nutrición amplia y variada con suplementos energéticos, si es necesario, y, en ocasiones, nutrición adicional mediante gastrostomía en casos severos de desnutrición.

Bibliografía

1. Di Sant'Agnese PA, Talmo RC. Pathogenesis and physiopathology of CF the pancreas. *N Engl J Med* 1967; 277: 1.287-1.294.
2. Riordan JR, Rommens JM, Kerem BS et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 1989; 245: 1.066-1.073.
3. Quinton PM. Chloride impermeability in cystic fibrosis. *Nature* 1983; 301: 421-422.
4. Kostan MW, Berger M. Infection and inflammation of the lung in cystic fibrosis. En: Davis PB, ed. *Cystic fibrosis. Lung biology in health and disease*. New York: Marcel Dekker Inc., 1993; 64: 219-276.
5. Di Sant'Agnese PA, Davis PB. Cystic fibrosis in adults: 75 cases and a review of 232 cases in the literature. *Am J Med* 1979; 66: 121-132.
6. Stern RC, Boat TF, Doershuk CF, Tucker AS, Primiano FP Jr, Matthews LW. Course of cystic fibrosis in 95 patients. *J Pediatr* 1976; 89: 406-411.
7. Spector ML, Stern RC. Pneumothorax in cystic fibrosis: A 26 year experience. *Ann Thorac Surg* 1989; 47: 204-207.
8. Trento A, Estner SM, Griffith BP, Hardesty RL. Massive hemoptysis in patients with cystic fibrosis: Three case reports and a protocol for clinical management. *Ann Thorac Surg* 1985; 39: 254-256.
9. Hodson ME. Respiratory system. Adults. En: Hodson ME, Geddes DM, eds. *Cystic fibrosis*. Londres: Chapman & Hall Medical, 1995; 237-258.
10. Davidson AGF. Gastrointestinal and pancreatic disease in cystic fibrosis. En: Hodson ME, Geddes DM, eds. *Cystic fibrosis*. Londres: Chapman & Hall Medical, 1995; 259-280.
11. Therapeutic approaches to cystic fibrosis: Memorandum from a joint WHO/ICF(M). A meeting. *WHO Bulletin OMS*, 1994; 72: 341-352.

12. Madden BP. Lung transplantation. En: Hodson ME, Geddes DM, eds. Cystic fibrosis. Londres: Chapman & Hall Medical, 1995; 329-346.
13. Collins FS. Cystic fibrosis: molecular biology and therapeutic implications. Science 1992; 256: 774-779.
14. Ramírez JC, Patterson GA, Winton TL et al. Bilateral lung transplantation for cystic fibrosis. J Thorac Cardiovasc Surg 1992; 103: 287-294.

Hipertensión pulmonar

La hipertensión pulmonar primaria (HPP) y secundaria desembocan en fallo cardíaco derecho terminal y están asociadas a incapacidad física severa y muerte temprana.

La HPP es poco frecuente, de etiopatogenia desconocida y con una media de supervivencia de menos de 4 años desde el diagnóstico, aunque existen casos anecdóticos de larga supervivencia y de regresión espontánea. Es, por tanto, la de peor pronóstico.

El registro de la HPP de los National Institutes of Health (NIH) de los EE.UU. ha publicado recientemente los índices pronósticos y de mortalidad en los pacientes con HPP. En este estudio la supervivencia media estimada fue de 2,8 años desde el diagnóstico y el índice de supervivencia media estimada al año fue del 68%. El riesgo de muerte se correlaciona con los índices hemodinámicos de la función ventricular derecha y con la clase funcional de la New York Heart Association (NYHA). La presión media de la aurícula derecha (PADm), la presión media de la arteria pulmonar (PAPm) y el índice cardíaco medio (ICm) estaban significativamente asociados con la mortalidad, habiéndose formulado con estos datos hemodinámicos una ecuación de regresión para predecir la probabilidad de supervivencia de estos pacientes. Aunque matemáticamente compleja puede ser fácilmente aplicada:

$$P(t) = [H(t)]^A(x,y,z)$$

$$H(t) = [0,88 - 0,14 + 0,01 t^2]$$

$$A(x,y,z) = e^{(0,007325x + 0,0526y - 0,3275z)}$$

donde P(t) indica la probabilidad de supervivencia y t = 1, 2 o 3 años.

x = presión media en arteria pulmonar; y = presión media en aurícula derecha, y z = índice cardíaco medio.

Esta ecuación ya ha sido validada en otros países. En España aún no existen datos publicados de estudios prospectivos y multicéntricos sobre la supervivencia y pronóstico de los pacientes con HPP, aunque parece claro que el pronóstico depende de la función cardíaca derecha. Por tanto, creemos que la ecuación anterior podemos usarla en nuestro medio para predecir el pronóstico de los pacientes con HPP.

La evolución de la hipertensión pulmonar en situación de Eisenmenger es más lenta y de mejor pronóstico, aunque tampoco existen datos publicados de estudios prospectivos y multicéntricos en nuestro país.

En la última década han aparecido nuevos tratamientos médicos y quirúrgicos para el tratamiento de la HPP, que han influido en la historia natural de la enfermedad. Aunque el tratamiento médico (anticoagulantes, vasodilatadores, prostaciclina y óxido nítrico) ha tenido éxito en algunos pacientes con HPP que han respondido al test de vasodilatación aguda, alargando la supervivencia y mejorando la calidad de vida, el resultado final permanece inmodificable. La búsqueda de una solución más duradera ha llevado al desarrollo del trasplante pulmonar en sus diferentes modalidades: cardiopulmonar, unipulmonar y bipulmonar secuencial. Actualmente se cree que el trasplante pulmonar es el único tratamiento curativo para los pacientes con HPP.

Candidatos a trasplante: momento de la evaluación

En principio, todos los pacientes con HPP y síndrome de Eisenmenger son candidatos a trasplante de pulmón desde el momento del diagnóstico. Todos los pacientes con HPP deberían ser evaluados durante el cateterismo mediante la respuesta al test de vasodilatación aguda.

El momento de evaluación es una cuestión difícil de determinar. A menudo los pacientes son remitidos para evaluación en el momento del diagnóstico. Se deben considerar varios factores para dilucidar el momento de la evaluación: la historia natural y el pronóstico sin y con trasplante pulmonar, los factores de mal pronóstico y la edad del paciente. De acuerdo con el registro de la Sociedad Internacional de Trasplantes, la supervivencia para el trasplante unipulmonar por HPP es del 65% a los 12 meses y del 60% a los 24 meses. Según Chapelier et al, la supervivencia del trasplante bipulmonar y del trasplante cardiopulmonar por hipertensión pulmonar es equivalente (49 y 41% a los 2 y 4 años, respectivamente). La supervivencia actuarial según el Registro Internacional de St. Louis de los pacientes trasplantados de pulmón por HPP, a los 1, 2, 3 y 4 años es del 64, 58 y 48%, respectivamente; no existen diferencias significativas

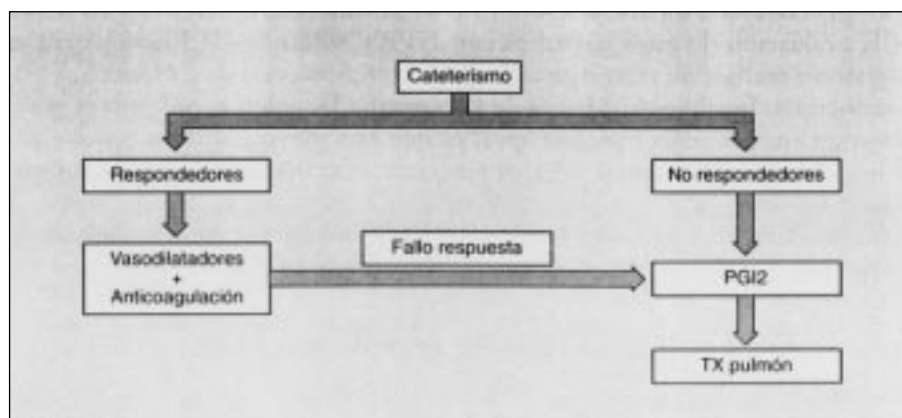


Figura 1. Estrategia de tratamiento en la HPP.

TABLA VI. MOMENTO PARA EVALUACIÓN DE TRASPLANTE EN LA HP

- Guía general
 - Disnea grado III-IV
 - PADm > 10 mmHg
 - PAPm > 50 mmHg
 - IC < 2,5 l/min/m²
-

en la supervivencia al año entre el bipulmonar y el unipulmonar, que es del 66 y 59%, respectivamente. Por otra parte, la supervivencia media estimada por el registro para la HPP sin trasplante pulmonar de los NIH a 1 y 3 años es del 68 y 48%, respectivamente. Por tanto, para justificar el trasplante, la expectativa de vida sin trasplante debería ser menor que con el trasplante. Para el cálculo de la supervivencia estimada de los pacientes con HPP, podemos utilizar la ecuación anterior.

Se han propuesto unos criterios que pueden servir de referencia para dilucidar el momento de evaluar a los pacientes con HPP (tabla VI).

Nosotros recomendamos como estrategia de diagnóstico y tratamiento en la HPP la de la figura 1. Los no respondedores pueden usar como puente al trasplante la PG12.

En los pacientes con síndrome de Eisenmenger, el momento de la evaluación viene marcado fundamentalmente por la calidad de vida. La supervivencia a los 6 meses entre pacientes en lista para trasplante es superior en los pacientes con síndrome de Eisenmenger que en los pacientes con HPP (89 frente al 60%).

Evaluación de candidatos

La evaluación se inicia aplicando los criterios generales de inclusión-exclusión internacionalmente reconocidos. Estos criterios varían algo entre los distintos centros, dependiendo de su experiencia y de las metas de su programa, pero los principios generales son idénticos.

En la evaluación de estos pacientes con HPP y síndrome de Eisenmenger es obligatorio realizar un cateterismo cardíaco completo: derecho, izquierdo y coronariografía. Igualmente, además de la ecografía Doppler, es obligada la realización de una ecografía transesofágica, ya que en algunas ocasiones pueden pasar inadvertidos *shunts* intracardíacos mediante cateterismo o ecografía trans-torácica.

Otra consideración especial en la evaluación es la contraindicación del test de esfuerzo, por el riesgo de complicaciones cardíacas importantes.

Indicaciones según el tipo de trasplante pulmonar

La búsqueda de una solución permanente ha llevado al desarrollo del trasplante pulmonar en sus diferentes modalidades –cardiopulmonar, unipulmonar y bipulmonar–, para la HPP y el síndrome de Eisenmenger.

La limitada disponibilidad de donantes del bloque cardiopulmonar, los problemas técnicos, la bronquiolitis obliterante (BO) y los buenos resultados del trasplante unipulmonar en otros grupos de pacientes llevaron a la realización del trasplante unipulmonar en la HPP y el síndrome de Eisenmenger. En este síndrome el trasplante pulmonar requiere la corrección simultánea del defecto intracardíaco.

Cuando se realiza un trasplante unipulmonar en un paciente con hipertensión pulmonar, casi todo el gasto cardíaco se dirige hacia el pulmón trasplantado, debido a la elevada resistencia vascular pulmonar del pulmón nativo, sin un incremento de la presión en la arteria pulmonar. Sin embargo, la ventilación está igualmente repartida entre el pulmón nativo y el trasplantado. El desequilibrio entre la ventilación/perfusión (V/Q) no es lo suficientemente significativo como para causar disnea o anomalía en el intercambio de gases, y la tolerancia al ejercicio es superior a la previa al trasplante. Sin embargo, cuando estos pacientes presentan patología pulmonar en el pulmón trasplantado, tales como rechazo, infección y BO, hay poco cambio en la perfusión del pulmón trasplantado con acentuado *shunt* de la ventilación del injerto pulmonar al pulmón nativo, aumentando el desequilibrio V/Q , por lo que se produce anomalía en la oxigenación y desaturación importante. Esta pobre reserva funcional observada en los receptores de trasplante unipulmonar ha llevado a la realización del trasplante bipulmonar en este grupo de pacientes. No obstante, actualmente continúa siendo controvertido el tipo de trasplante (cardiopulmonar, unipulmonar o bipulmonar) que debería realizarse en la HPP y en el síndrome de Eisenmenger. La normalización de la función del ventrículo derecho es rápida después del trasplante pulmonar y parece más prominente en los pacientes con HPP que en el síndrome de Eisenmenger. Se ha descrito normalización de la onda P y del eje QRS. Las dimensiones del ventrículo derecho (VD) disminuyen, aumenta la fracción de eyección del VD y disminuye la insuficiencia tricuspídea en los tres primeros meses después del trasplante, manteniéndose estos cambios y disminuyendo el grosor de la pared del VD a los 6 meses.

TABLA VII. INDICACIONES SEGÚN EL TIPO DE TRASPLANTE PULMONAR

-
- Bipulmonar secuencial
 - HPP
 - Síndrome de Eisenmenger con defecto cardíaco corregible
 - Edad menor de 50 años
 - Unipulmonar
 - HPP
 - Síndrome de Eisenmenger con defecto cardíaco corregible
 - Edad mayor de 50 y menor de 60 años
 - Cardiopulmonar
 - HPP con fallo irreversible del ventrículo izquierdo
 - FEVI < 40% y/o coronariopatía
 - Síndrome de Eisenmenger con defecto cardíaco incorregible
 - Enfermedad pulmonar y cardíaca severas concurrentes
 - Edad < 40 años
-

En la tabla VII proponemos las indicaciones según el tipo de trasplante a nuestro criterio.

En el trasplante pulmonar por hipertensión pulmonar habitualmente se requiere *bypass* cardiopulmonar. El trasplante bipulmonar y el unipulmonar pueden ser realizados sin la ayuda del *bypass*; sin embargo, la elevada presión en la arteria pulmonar antes e incluso más alta después del pinzamiento de la arteria pulmonar, hace que a menudo se necesite el uso del *bypass* al menos en parte del procedimiento.

Bibliografía general

- Anderson JJ, Larsen ET, Wise G, Lester WM. PPH for 30 years. *Am J Cardiol* 1991; 68: 284-285.
- Burdillon PB, Bakley CM. Regression of PPH. *Br Heart J* 1991; 38: 264-270.
- Chapelier A, Vohu e P, Machiarini P, Lenot B, Cerrina J, Ladurie FLR et al. Comparative outcome of heart-lung and lung transplantation for pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106: 299-307.
- D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergotsky EH, Brundage BH, Detre KM et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from a National Prospective Registry. *Ann Intern Med* 1991; 115: 343-349.
- Doud JR, MacCabe MM, Montoya A, Garrity ER. The Loyola University lung transplant experience. *Arch Intern Med* 1993; 153: 2.769-2.773.
- Egan TM, Kaiser LR, Cooper JD. Lung transplantation. *Curr Probl Surg* 1989; 26: 673-751.
- Frist WH, Carmichad H, Loyd JE, Merrill WH, Stewart JR, Bigg VJ et al. Transplantation for pulmonary hypertension. *Transplant Proc* 1993; 25: 1.159-1.161.
- Fuster V, Steele PM, Edwards WD, Gersh BJ, McGoon MD, Frye RL. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984; 70: 580-587.
- Girard C, Mornex JF, Gamondes JP, Griffith N, Clerc J. Single lung transplantation for PPH without cardiopulmonary bypass. *Chest* 1992; 102: 907-908.
- Hayden AM, Robert RC, Kriett JM, Smith CM, Nicholson K, Jamieson SW. Primary diagnosis predicts prognosis of lung transplant candidates. *Transplantation* 1993; 55: 1.048-1.050.
- Higenbottam T. Single lung transplantation and pulmonary hypertension. *Br Heart J* 1992; 67: 121.
- Kaye MP y The 229 cooperating centers. The registry of the International Society for heart and lung transplantation. Tenth official report 1993. *J Heart Lung Transplant* 1993; 2: 541-548.
- Kramer MR, Valantine HA, Marshall SE, Starnes VA, Theodore J. Recovery of the right ventricle after single-lung transplantation in pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1994; 73: 494-500.
- Lama R. Evaluación y selección de pacientes candidatos a trasplante pulmonar. *Neumosur* 1994; 6: 115-118.
- Levine SM, Jenkinson SG, Bryan CL, Anzueto A, Zamora CA, Gibbons WJ et al. Ventilation-perfusion inequalities during graft rejection in patients undergoing single lung transplantation for primary pulmonary hypertension. *Chest* 1992; 101: 401-405.
- Marshall SE, Kramer MR, Lewiston NJ, Starnes VA, Theodore J. Selection and evaluation of recipients for heart-lung transplantation. *Chest* 1990; 98: 1.488-1.498.
- McCarty PM, Starnes VA, Theodore J, Stinson EB, Gyer PE, Shumway NE. Improved survival after heart-lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 99: 54-60.
- Pasque MK, Kaiser LR, Dresler CM, Trulock EP, Triantafillou AN, Cooper JD. Single lung transplantation for pulmonary hypertension. Technical aspects and immediate hemodynamic results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103: 485.
- Pasque MK, Trulock EP, Kaiser LR, Cooper JD. Single lung transplantation for pulmonary hypertension: Three-month hemodynamic follow-up. *Circulation* 1991; 84: 2.275-2.279.
- Pepke-Zaba J, Higenbottam T, Dinh-Xuan AT, Stone D, Wallwork J. Inhaled nitric oxide as a cause of selective pulmonary vasodilation in pulmonary hypertension. *Lancet* 1991; 338: 1.173-1.174.
- Reitz BQ, Wallwork J, Hunt SA, Billingham M, Oyer P, Stinson EB et al. Heart-lung transplantation successful therapy for patients with pulmonary vascular disease. *N Engl J Med* 1982; 306: 557-564.
- Rich S. Medical treatment of PPH: A bridge to transplantation. *Am J Cardiol* 1995; 75: 63A-66A.
- Rich S, Kaufmann E, Levy P. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327: 76-81.
- Rich S, Levy PS. Characteristics of surviving and non surviving patients with PPH. *Am J Med* 1984; 76: 573-574.

- Ritchie M, Waggoner AU, Ávila-Román VG, Barzilai H, Treulock EP, Eisenberg PR. Echocardiographic characterization of the improvement in right ventricular function in patients with severe pulmonary hypertension after single lung transplantation. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1.170-1.174.
- Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, McGoon M, Barst R, Williams WB et al. Treatment of PPH with continuous intravenous prostacyclin (Epoprostenol). *Ann Intern Med* 1990; 112: 485-491.
- Sandoval O, Baucric O, Palomar A, Gómez A, Martínez Guerra ML, Beltrán M et al. Survival in PPH. Validation of a Prognostic Equation. *Circulation* 1994; 89: 1.733-1.744.
- St. Louis International Lung Transplant Registry. Septiembre, 1995.
- Townsend MI, Parker JC, Korhous RJ, Taylor AE. Alterations in hemodynamics and Krc during lung mass resection. *J Appl Physiol* 1987; 63: 2.460-2.466.
- Trulock EP. III International Lung Transplant Symposium. Zurich, junio de 1993; 5-11.

Otras indicaciones de trasplante

En teoría, cualquier enfermedad pulmonar en situación terminal y sin otra opción terapéutica puede ser susceptible de trasplante respetando las contraindicaciones absolutas y las relativas de cada programa. Un ejemplo de las enfermedades subsidiarias de trasplante figura en la tabla VIII. La inclusión dependerá en gran medida de la experiencia del grupo de trasplante, del tipo de trasplante que se necesite y de las posibilidades de éxito. Podríamos clasificar los problemas en tres grupos: patología obstructiva, patología restrictiva y retrasplante.

Patología obstructiva

A este grupo pertenecen los enfermos con bronquiectasias diseminadas que, dada la naturaleza de la entidad, necesitan un trasplante pulmonar bilateral. El problema principal lo constituye el momento de inclusión en lista de espera. En general, las directrices aplicadas en los enfermos con bronconeumopatía crónica son aplicables a estos enfermos. Un VEMS inferior al 30% del que le corresponde, dependencia del oxígeno con hipoxemia (pO_2 inferior a 60-55 mmHg), hipercarbia, hipertensión pulmonar secundaria, clase funcional III/IV, frecuentes ingresos previos, ingresos en UCI y solicitud por parte del enfermo de ser sometido a trasplante son guías para pensar que el momento del trasplante ha llegado. Mientras tanto, un seguimiento cuidadoso con fisioterapia intensa, tratamiento precoz de las reagudizaciones con controles de cultivo de esputo, uso adecuado de broncodilatadores y antibióticos nebulizados pueden retrasar un deterioro funcional que suele ser inexorable.

Patología restrictiva

La patología restrictiva es un grupo aún más amplio de problemas, con situación clínica y funcional y un patrón radiológico similar, aun cuando cada entidad tiene sus peculiaridades. Podríamos clasificarlos en problemas de causa conocida o desconocida, pero la inmensa lista está fuera de la consideración de este trabajo¹. El momento para incluir en lista de espera a estos enfermos sigue los mismos criterios que los enfermos con fibrosis pulmonar.

TABLA VIII. PATOLOGÍA SUSCEPTIBLE DE TRASPLANTE PULMONAR

Neumonía lipóidica
Fibrosis inducida por drogas
Colagenosis como la esclerodermia o el lupus eritematoso sistémico con fibrosis pulmonar
Bronquiolitis con neumonía organizada
Fibrosis con metales pesados
Hipertensión pulmonar secundaria a la ingesta de triptófano, o síndrome tóxico
Hipertensión pulmonar secundaria a embolias repetidas
Granuloma eosinófilo
Asbestosis
Silicosis
Beriliosis
Intoxicación por paraquat
Microlitiasis alveolar
Proteinosis alveolar
Embolia grasa
Hemosiderosis pulmonar
Hemangioendotelioma
Alveolitis alérgica extrínseca
Distrés respiratorio del adulto
Displasia broncopulmonar
Síndrome de la cimitarra
Enfermedad de Castleman
Carcinoma broncoalveolar
Estenosis de las venas pulmonares
Hernia diafragmática
Cilio inmóvil
Panbronquiolitis
Agammaglobulinemia
Broncoaspergilosis pulmonar alérgica
Kartagener
Bronquiolitis obliterante

Dentro de la patología intersticial a la que nos estamos refiriendo, se han realizado trasplantes en fibrosis pulmonar idiopática, sarcoidosis, linfangioleiomiomatosis, fibrosis inducida por drogas o radiación, microlitiasis alveolar², neumocosis³, neumonitis por células gigantes⁴, colagenosis como el lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, neumonitis por hipersensibilidad y granuloma eosinófilo⁵ y distrés respiratorio del adulto⁶.

Los enfermos con sarcoidosis plantean problemas especiales. Se ha observado recurrencia de la enfermedad en el órgano trasplantado, además de una mayor incidencia de rechazo agudo⁷. Por contra, se han trasplantado pulmones con sarcoidosis que desaparece más tarde en el injerto. No se sabe qué repercusión o qué consecuencias tiene esta información. El tratamiento de los pacientes con sarcoidosis es a base de corticoides que van indicados en la inmunosupresión del trasplante. Pero los problemas pulmonares del injerto deben incluir en el diagnóstico diferencial la recurrencia de la enfermedad.

La linfangioleiomiomatosis también merece otro comentario aparte. Se trata de una enfermedad de causa desconocida que produce una proliferación del músculo liso en los vasos sanguíneos, canales linfáticos y bronquiolos. Es una enfermedad hormonodependiente, especialmente de estrógenos⁸. El tratamiento incluye medroxiprogesterona a dosis elevadas, o antagonistas de los estrógenos como el tamoxifeno o la ooforectomía quirúrgica o farmacológica. Con ellos no se suele conseguir más que la estabilización de la enfermedad en los mejores casos. Por ello, el trasplante es una buena opción. Se han realizado en distintos centros y se ha objetivado en uno de los casos la aparición en el injerto de proliferación muscular diagnóstica de linfangioleiomiomatosis⁹. Esto vuelve a plantear el difícil diagnóstico diferencial de los problemas del injerto.

La bronquiolitis obliterante (BO) secundaria a distintos problemas, de los que podrían ser ejemplos el rechazo crónico en un paciente trasplantado previamente o un trasplante de médula ósea, también son objeto de controversia en cuanto a su indicación¹⁰. Se ha practicado trasplante uni o bilateral según los centros con problemas en cuanto a los resultados finales. La BO como rechazo crónico se comenta dentro del apartado del retrasplante.

Los pacientes con colagenosis presentan en general afectación multisistémica. La lesión renal, cardíaca, gastrointestinal o hematológica son problemas frecuentes. Si la lesión de dichos órganos es irreversible, no hay duda en cuanto a su exclusión de la opción de trasplante. Pero hay situaciones en las que caben dudas y distintas interpretaciones según cada programa. Tanto la alteración renal como la hipertensión que pueden tener estos enfermos se pueden agravar con la medicación inmunosupresora. Además, en los pacientes con esclerodermia y alteración de la motilidad esofágica, el injerto puede ser lesionado por la presencia de reflujo y aspiración. Igualmente, la disfagia acompañante puede interferir con la ingesta de medicación inmunosupresora o antibiótica^{11,12}.

Los pacientes con distrés respiratorio, es decir, con cuadros agudos, han sido considerados malos candidatos para el trasplante pulmonar. Sin embargo, algunos centros han ampliado sus criterios de selección y han trasplantado pacientes agudos dependientes del ventilador con buenos resultados¹³. En general, los problemas que plantean son dos: en primer lugar, llegar a una situación clínica estable, sin infecciones añadidas y sin disfunción de ningún otro órgano. Se trasplantan con debilidad muscular, por lo que cabe esperar un retraso tanto de la retirada del ventilador como la recuperación global. En segundo lugar, las listas de espera de aquellos enfermos que han sido aceptados guardan un cierto orden de inclusión y, salvo que no exista ningún receptor de ese tamaño y de ese grupo sanguíneo, su trasplante puede suponer el fallecimiento de otro enfermo.

Retrasplante

A pesar del gran avance obtenido en el área del TX de pulmón, el 20-25% de los receptores de TX tienen un riesgo importante de fracaso del injerto y muerte en los tres primeros meses por un conjunto de situaciones como disfunción prima-

ria del injerto, rechazo agudo, infecciones o complicaciones de la vía aérea. Además, la BO, como expresión de probable rechazo crónico, aparece hasta en el 40% de los supervivientes a medio y largo plazo. En estas situaciones, una opción evidente y a veces única la constituye el retrasplante. La experiencia en este tema es limitada¹⁴⁻¹⁶. De los trabajos publicados parece deducirse que los resultados no son buenos. La supervivencia actuarial del retrasplante es del 30-35% comparada con el 60-70% del primer trasplante. Ni la indicación ni el tipo de retrasplante parece influir en la supervivencia. No hay consenso en si se debe realizar uni o bilateral y, si se considera el unilateral, si se debe retrasplantar el previamente trasplantado o el contralateral. La situación funcional de los pacientes que sobreviven es peor que en el primer trasplante, pero en conjunto la calidad de vida es aceptable. La mitad de los fallecimientos ocurre en los tres primeros meses debido a problemas quirúrgicos (sangrado), infección, fallo del injerto, rechazo agudo y complicaciones de la vía aérea. Además, la mortalidad a 12-24 meses del 50% de los retrasplantes se debe a BO. Por ello, cuando es posible, se plantean, entre otras, consideraciones éticas, dado el escaso número de pulmones disponibles para trasplante.

Problemas especiales

El cáncer de pulmón se considera hoy por hoy una contraindicación absoluta. En algunos centros se ha trasplantado a enfermos con carcinoma bronquioalveolar con resultados malos o inciertos.

En algunos centros se han realizado trasplantes a pacientes sometidos a neumonectomía previa. Se considera que estos pacientes tienen un mayor riesgo quirúrgico ante la inexcusable necesidad de someterlos a circulación extracorpórea, por lo que, en el caso de que el órgano no funcione, deben mantener su oxigenación a costa de oxigenadores de membrana. Ambos métodos requieren anticoagulación, por lo que el riesgo de hemorragia es mayor. Hoy por hoy es decisión individual de cada programa, pero, en líneas generales, no son aceptados por la mayoría de los centros.

Bibliografía

1. Fulmer JD. An Introduction to the Interstitial Lung Diseases. *Clinics in Chest Medicine*, Vol 3, N.º 3, 1982.
2. Stamatis G, Zerkowski HR, Doetsch N, Greschuchna D et al. Sequential bilateral lung transplantation for pulmonary alveolar microlitiasis. *Ann Thorac Surg* 1993; 56 (4): 972-975.
3. Roman A, Morell F, Astudillo J et al. Unilateral lung transplantation: the first 2 cases. Group of lung transplantation of the University General Hospital of the Vall d'Hebron. *Med Clin (Barc)* 1993; 100: 380-383.
4. Frost AE, Keller CA, Brown RW, Noon GP et al. Giant cell interstitial pneumonitis. Disease recurrence in the transplanted lung. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148 (5): 1.401-1.404.
5. Loire R, Brune J. Severe late stage lesions of pulmonary histiocytosis X. Report of 3 transplantations. *Rev Mal Respir* 1993; 10 (3): 223-228.
6. Demertzis S, Haverich A, Ziemer G et al. Successful lung transplantation for posttraumatic adult respiratory distress syndrome after extracorporeal membrane oxygenation support. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11 (5): 1.005-1.007.

7. Johnson BA, Duncan SR, Ohori NP, Paradis IL, Yousem SA et al. Recurrence of sarcoidosis in pulmonary allograft recipients. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148 (5): 1.373-1.377.
8. Taylor JR, Ryu J, Coolby TV et al. Lymphangioleiomyomatosis: clinical course in 32 patients. *N Engl J Med* 1990; 323: 1.254-1.260.
9. Heritier F, Madden B, Hodson ME et al. Lung allograft transplantation: indications, preoperative assessment and postoperative management. *Eur Respir J* 1992; 5: 1.262-1.278.
10. Sleiman C, Mal H, Jebrak G et al. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis treated by single lung transplantation. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 964-966.
11. Calhoun JH, Levien S, Anzueto A et al. Lung transplantation in a patient with a prior bone marrow transplant. *Chest* 1992; 102 (3): 948.
12. Levine SM, Anzueto A, Peters JI et al. Single Lung Transplantation in patients with systemic disease. *Chest* 1994; 105: 837-841.
13. Demertzis S, Haverich A, Ziemer G et al. Successful lung transplantation for posttraumatic adult respiratory distress syndrome after extracorporeal membrane oxygenation support. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11 (5): 1.005-1.007.
14. De Hoyos AL, Patterson GA, Maurer JR et al. Pulmonary transplantation. Early and late results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103: 295-306.
15. Madden B, Radley-Smith R, Hodson M et al. Medium term results of heart and lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11S: 241-243.
16. Novick RJ, Kaye MP, Patterson A et al. Redo lung transplantation: A North American European experience. *J Heart Lung Transplant* 1993; 12: 5-16.

Seguimiento del paciente trasplantado de pulmón

El paciente que ha recibido un trasplante pulmonar (TX) es subsidiario de un tratamiento inmunosupresor permanente para evitar el rechazo del órgano trasplantado. Este hecho conlleva una mayor susceptibilidad a presentar infecciones al estar alterados los mecanismos de defensa habituales. Por ello, es imprescindible un seguimiento exhaustivo de la evolución del paciente, que se efectúa fundamentalmente en el hospital en el que se realizó el TX, pero es al neumólogo que remitió al paciente al que, en muchos casos, consultará inicialmente el enfermo.

Los aspectos a los que debe ir dirigido el control médico son básicamente cuatro: 1) mantener una inmunosupresión eficaz; 2) diagnosticar y tratar el rechazo, tanto agudo como crónico; 3) prevenir y tratar las infecciones, y 4) controlar los efectos secundarios de la medicación utilizada.

El seguimiento requiere una serie de análisis, estudios radiológicos y exploración funcional respiratoria, que se realizan de forma protocolizada y según necesidades clínicas. Un ejemplo de calendario de pruebas, que no es exactamente igual para cada centro de trasplante, se recoge en la tabla IX.

Un capítulo importante es el autocontrol domiciliario de cada paciente. Antes del alta se le debe instruir para que sea capaz de llevar un estricto control de su estado físico, medicación y análisis. Al paciente se le proporciona un espirómetro portátil que, según el aparato, informa del FEV₁ y de la FVC. Debe realizar tres mediciones consecutivas por la mañana y por la noche y llevar un registro de la mejor de las mismas. Para ello, deberá cumplimentar un cuaderno personal en el que se reflejarán los siguientes datos: fecha, temperatura, TA, peso, leucocitos, creatinina, concentraciones de ciclosporina (CSA), dosis de CSA, dosis de azatioprina y de prednisona, FEV₁, FVC y comentarios. Es importante que

TABLA IX. PROTOCOLO DE SEGUIMIENTO EXTRAHOSPITALARIO

a) Entre 2-6 semanas:

- Lunes: Análisis:
- Hemograma
 - Bioquímica
 - Concentraciones de ciclosporina (CSA)
 - Cultivo de citomegalovirus, sangre y orina (Shell-vial) (CMV)
 - Rx tórax
 - Pruebas de función respiratoria (PFR)
 - Elemental de orina (EO)
- Miércoles: Análisis:
- Hemograma
 - Bioquímica
 - Concentraciones de CSA
- Viernes: Análisis:
- Hemograma
 - Bioquímica
 - Concentraciones de CSA
 - Rx tórax

Broncoscopia en la segunda semana

Gammagrafía de ventilación/perfusión (V/Q) en la cuarta semana del postoperatorio

b) Entre 6-8 semanas:

- Martes:
- Análisis: - Hemograma
 - Bioquímica
 - Concentraciones de CSA
 - Cultivo de CMV (Shell-vial)
- Viernes:
- Rx tórax
 - Análisis: hemograma, bioquímica, concentraciones de CSA
 - PFR

c) Entre 8-12 semanas: cada 15 días

- Viernes:
- Análisis: hemograma, bioquímica, concentraciones de CSA
 - Cultivo y título de CMV
 - PFR
 - Rx tórax

d) Desde el tercer mes control mensual de *:

- PFR
- Rx tórax
- Análisis: hemograma, bioquímica, concentraciones de CSA
- Cultivo CMV en orina y sangre (Shell-vial)**

e) Broncoscopia a los 3, 6, 9, 12, 18, 24 meses y a partir de entonces una vez al año

f) TAC a los 3, 6, 12, 24 meses y una vez al año desde entonces

g) Gammagrafía de V/Q a los 3, 6, 12 meses

*A partir del primer año, en muchos centros se realizan cada 2 o 3 meses.

**No en todos los pacientes ni en todos los centros.

el paciente rellene los datos por sí mismo en la última semana de hospitalización, para poder supervisarlos.

Inmunosupresión

Son tres los fármacos que se emplean actualmente en la mayoría de los trasplantes de órganos sólidos. En situaciones especiales se pueden utilizar otros fármacos como los anticuerpos antilinfocíticos (monoclonales como el OKT3 o la inmunoglobulina antitimocítica [ATG]), el FK-506 u otros. Pero vamos a referirnos a la situación general.

1. *Ciclosporina* (Sandimmune neoral). La dosis utilizada varía entre 5 y 10 mg/kg/día en dos tomas. Se monitorizan las concentraciones en sangre total mediante radioinmunoensayo con anticuerpos monoclonales, que deben mantenerse en 150-250 ng/ml. En el primer trimestre las concentraciones se sitúan entre 250 y 350 ng/ml. Siempre se adecuan las concentraciones de CSA a la creatinina sérica. Pueden producir, como efectos secundarios más importantes, nefrotoxicidad, hipertensión, temblor, hipertrofia gingival, hirsutismo, hepatotoxicidad y aumento de la susceptibilidad a la infección y tumores linfoproliferativos. La CSA interacciona con otros medicamentos que modifican las concentraciones en sangre, o que tienen efectos nefrotóxicos sinérgicos¹ (tabla X).

2. *Azatioprina* (Imurel). La dosis recomendada es de entre 1 y 2 mg/kg/día en una o dos tomas. Hay que ajustar la dosis según el recuento leucocitario, manteniendo cifras de leucocitos por encima de 4.000 l/mm. Su principal efecto secundario es la mielosupresión. Otros efectos adversos son el aumento de neoplasias e infecciones, las molestias gastrointestinales y la hepatotoxicidad. Interacciona con el alopurinol y los inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina.

3. *Prednisona o equivalente*. Durante los tres primeros meses la dosis recomendada es de 0,5 mg/kg/día en una toma única por la mañana. A partir del tercer mes se

TABLA X. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS DE LA CICLOSPORINA

Aumentan las concentraciones de CSA	Disminuyen las concentraciones de CSA	Nefrotoxicidad sinérgica
Eritromicina	Rifampicina	Gentamicina
Ketoconazol	Carbamacepina	Anfotericina B
Itraconazol	Fenobarbital	Tobramicina
Fluconazol	Fenitoína	Vancomicina
Diltiazem		Ketoconazol
Nicardipino		Trimetoprima-sulfametoxazol
Verapamilo		Cimetidina
Danazol		Ranitidina
Metoclopramida		Melfalán
Metilprednisolona		Diclofenaco

puede reducir la dosis de forma paulatina hasta 10 mg cada 48 horas. Sus efectos secundarios son bien conocidos y sólo comentaremos los que tienen una mayor incidencia en el manejo ulterior de estos pacientes.

Diagnóstico y tratamiento del rechazo agudo y crónico

Los episodios de rechazo cursan de forma asintomática o simulan los síntomas de una infección respiratoria con tos, expectoración y febrícula. El paciente puede objetivar una disminución del FEV₁ domiciliario con el espirómetro portátil². Distintos grupos de TX han observado una estrecha relación entre el número y la gravedad de los episodios de rechazo agudo y la aparición de un rechazo crónico en forma de bronquiolitis obliterante (BO)^{3,4}. Actualmente, la única forma de objetivar con certeza un episodio de rechazo agudo es el diagnóstico anatomopatológico que se realiza mediante biopsia transbronquial⁵. Son necesarios al menos 6 fragmentos de parénquima pulmonar para alcanzar una sensibilidad de al menos un 90% en la exclusión de un episodio de rechazo⁶. En presencia de síntomas es obligada la realización de una broncoscopia con toma de muestras para cultivo y estudio histológico. En períodos asintomáticos se ha establecido un calendario de bronoscopias para excluir episodios de rechazo que se suele realizar a los 0,5, 1, 3, 6, 9, 12, 18 y 24 meses y anualmente a partir de entonces. Esta práctica, inicialmente seguida por todos los grupos de trasplante, ha sido puesta en entredicho por el grupo de Cambridge, al demostrar que los resultados a medio plazo son similares con biopsias transbronquiales protocolizadas y sin ellas⁷. Tras el tratamiento de un episodio de rechazo agudo se debe repetir la broncoscopia en un período aproximado de 15 días para asegurarse que éste se ha resuelto (fig. 2).

La BO es difícil de diagnosticar⁸. El primer dato suele ser la disminución de los flujos medios en la espirometría. También se suele observar una disminución del FEV₁ domiciliario de forma mantenida. El diagnóstico de certeza se realiza mediante el estudio histológico a partir de biopsia transbronquial o biopsia

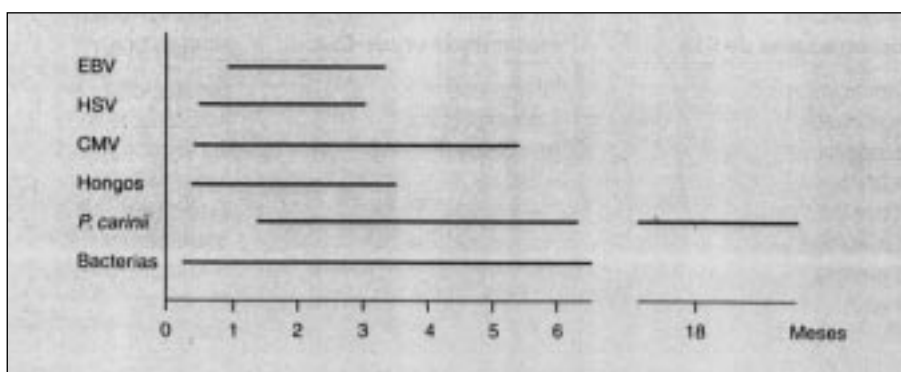


Figura 2. Cronología de las infecciones en el paciente con trasplante de pulmón.

abierta⁹. A veces, tras excluir una causa infecciosa como responsable del empeoramiento funcional, no se llega a un diagnóstico histológico, pero con los resultados funcionales se inicia el tratamiento aumentando la inmunosupresión. Además de aumentar la inmunosupresión o modificarla si no hay una respuesta clara, hay que tratar las infecciones que suelen acompañar a este proceso y que son la causa última de muerte. En algunos casos, cuando ya se ha establecido una insuficiencia respiratoria, se puede plantear el retrasplante como opción terapéutica.

Profilaxis infecciosa

Las infecciones, dependiendo del agente etiológico, tienen un calendario aproximado de aparición. En función de ese calendario se realiza un tipo de profilaxis diferente según el momento del trasplante (fig. 3).

1. *Postoperatorio inmediato*. Las bacterias y los hongos son los agentes implicados con mayor morbimortalidad¹⁰. Por ello se realizan cultivos de esputo y del material obtenido mediante broncoscopia en diferentes momentos y se procede en consecuencia. Cada grupo de trasplante utiliza un protocolo distinto de profila-

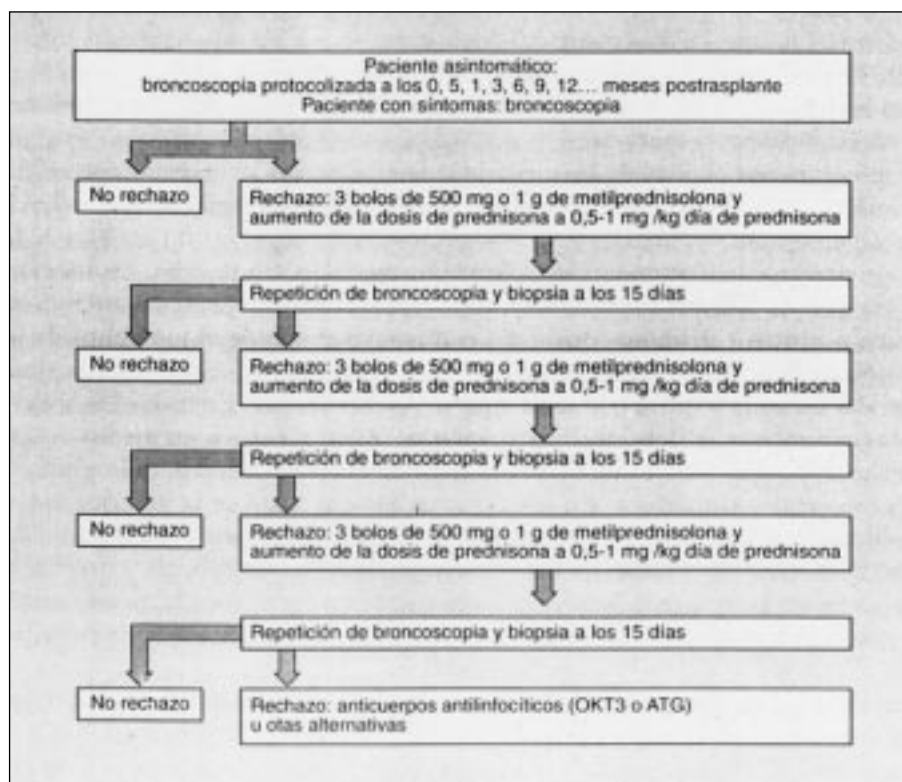


Figura 3. Rechazo: diagnóstico y tratamiento.

xis frente a las infecciones por bacterias y hongos, según la epidemiología de cada hospital.

2. *Profilaxis desde el primer mes.* En este período, en el que la inmunosupresión es mayor, los virus de la familia herpes cobran un protagonismo especial. Dentro de ellos el que ofrece un mayor problema es el citomegalovirus (CMV). Cada paciente es distinto en función de su situación serológica previa al trasplante y la serología del donante. La situación de mayor riesgo es aquella en la que el receptor tiene una serología negativa y la del donante es positiva. En estos casos siempre aparece una enfermedad producida por CMV. La situación con menor riesgo es aquella en la que la serología de ambos es negativa. Para disminuir la gravedad de la enfermedad, o el retraso en la aparición de la misma, se han utilizado distintas formas de profilaxis¹⁰. Hoy día, aun cuando no existe acuerdo en cuanto a la duración del tratamiento, se utiliza el ganciclovir intravenoso a una dosis inicial de 10 mg/kg/día desde la primera o segunda semanas, durante 15 o 30 días, y más tarde a razón de 5 mg/kg/día durante 15 días o más¹¹.

Se realiza un control quincenal en los primeros 3 meses y mensual a partir de entonces, con cultivo de sangre, orina o lavado broncoalveolar mediante métodos de detección precoz con anticuerpos monoclonales (*Shell-vial*). Algunos grupos tratan la detección del virus en sangre o en el lavado broncoalveolar en pacientes asintomáticos con ganciclovir intravenoso. Otros sólo tratan la enfermedad o el síndrome durante 21 días con ganciclovir intravenoso. Es especialmente importante conocer que uno de los efectos secundarios más relevantes del ganciclovir es la leucopenia, lo que obliga a controlar las cifras de leucocitos y, en ocasiones, a reducir o retirar la azatioprina.

La infección por el resto de los virus de la familia herpes se previene con aciclovir oral a dosis de 200 mg/12 h durante un período indeterminado entre 3 y 12 meses¹².

En nuestro medio, la tuberculosis tiene una prevalencia muy alta. En los casos en los que el Mantoux es positivo, o en los que el receptor presenta anergia cutánea, nosotros realizamos profilaxis con isoniazida desde el momento de inclusión en lista de espera durante 1 año. Esta profilaxis no contempla la situación del donante y quizá con el tiempo se revela ineficaz. En todos los lavados broncoalveolares se debe realizar tinción de Ziehl y cultivo en medio de Löwenstein, porque puede ser el primer dato de enfermedad, con radiografía de tórax normal y sin clínica. En los casos en los que aparece la enfermedad, el problema fundamental es la interacción entre la rifampicina y la ciclosporina. Esto hace que sean necesarias dosis muy elevadas de ciclosporina y origina situaciones en las que la inmunosupresión puede no ser adecuada, por lo que se requiere una monitorización muy estrecha de las concentraciones de ciclosporina.

Cuando no se realiza profilaxis, la infección por *P. carinii* es muy frecuente¹³, por lo que es aconsejable administrar de por vida trimetoprima-sulfametoxazol 3 días a la semana en los casos en los que no existe alergia o intolerancia. Con esta profilaxis también se previene la infección por *Nocardia*. Otras opciones son la pentamidina inhalada¹⁴, la dapsona o la sulfadiacina.

Efectos secundarios de la medicación

1. *Hipertensión*. La mayoría de los pacientes tratados con ciclosporina desarrollan hipertensión¹⁵. Es uno de los datos de exploración a tener en cuenta, y el paciente debe tomársela al menos una vez al mes. Si aparece hipertensión, son fármacos de elección los *antagonistas del calcio* y los *inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina*. Dentro del primer grupo de fármacos, el *diltiazem* tiene especial interés porque aumenta de forma significativa las concentraciones de ciclosporina. Esto hace que se pueda reducir la dosis de aquélla, con la consiguiente disminución del coste y que, simultáneamente, se proteja la función renal.

2. *Osteoporosis*. Uno de los efectos secundarios más importantes de los corticoides es la osteoporosis. Muchos pacientes ya han recibido esteroides antes del TX y tienen osteoporosis previa al mismo. En estos casos debe iniciarse un tratamiento adecuado de la misma. En pacientes mayores de 40 años sin osteoporosis previa, se inicia la profilaxis con la administración simultánea de *calcio* y *vitamina D*. Se pueden valorar otras opciones como los difosfonatos o los parches de estrógenos según cada caso.

3. *Cataratas*. Aparecen como efecto secundario de los corticoides y requieren una actuación similar a la de cualquier paciente.

4. *Hipercolesterolemia*. A partir del tercer mes después del trasplante se pueden apreciar cifras elevadas de colesterol y lipoproteínas de baja densidad¹⁶. Parecen estar en relación con la toma de corticoides y la situación previa del enfermo. Cuando la colesterolemia es superior a 250 mg/dl, se recomienda utilizar dosis bajas (20 mg/día) de lovastatina o similar. Dosis más altas interaccionan con la ciclosporina y producen rabdomiólisis e insuficiencia renal^{17,18}.

5. *Insuficiencia renal*. La complicación más frecuente y potencialmente más grave como efecto secundario de la ciclosporina es la alteración de la función renal, con elevación de la creatinina y urea séricas. Estas alteraciones funcionales son dosis-dependientes y responden generalmente a una reducción de la cantidad de CSA. Durante el tratamiento a largo plazo, algunos pacientes presentan alteraciones estructurales en el riñón con fibrosis intersticial, atrofia y esclerosis glomerular, con cifras elevadas de creatinina¹⁹. En algunos casos es necesario el uso de diálisis.

Bibliografía

1. Cohen DJ, Loertscher R, Rubin MF et al. Cyclosporine: a new immunosuppressive agent for organ transplantation. *Ann Intern Med* 1984; 101: 667-682.
2. Fracchia C, Callegari G, Volpato G et al. Monitoring of lung rejection with home spirometry. *Trans Proc* 1995; 27: 3: 2.000-2.001.
3. Scott JP, Higenbottam TW, Clelland C et al. The natural history of chronic lung rejection in heart-lung transplantation. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: A242.
4. Paradis I, Dummer JS, Dauber J et al. Risk factors for the development of chronic rejection of the human lung allograft. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: A529.
5. Tazelaar H, Nilsson FN, Rinaldi M et al. The sensitivity of transbronchial biopsy for the diagnosis of acute rejection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105: 674-678.
6. Scott JP, Fradet G, Smyth RL et al. Prospective study of transbronchial biopsies in the management of heart-lung, and single lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1991; 10: 626-637.

7. Tamm M, Sharples LD, McNeil K et al. Effect of surveillance biopsies on the development of OB following heart-lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1995; A124.
8. Theodore J, Starnes VA, Lewiston NJ. Obliterative bronchiolitis. *Clin Chest Med* 1990; 11: 309-321.
9. Chamberlain D, Maurer J, Chaparro C et al. Evaluation of transbronchial lung biopsy specimens in the diagnosis of bronchiolitis obliterans after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1994; 13: 963-971.
10. Dauber JH, Paradis IL, Dummer JS. Infectious complications in pulmonary allograft recipients. *Clin Chest Med* 1990; 11: 291-308.
11. Hertz M, Fox J, King M et al. A randomized study of three times weekly vs. daily ganciclovir for CMV prevention after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1995; 14: S127.
12. Smyth RL, Higenbottam TW, Scott JP et al. Herpes simplex virus infection in heart-lung transplant recipients. *Transplantation* 1990; 49: 735-739.
13. Dummer JS, Griffith BP. Unexpectedly high incidence of *Pneumocystis carinii* infection after heart-lung transplantation. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 1.268-1.274.
14. Golden JA, Hollander H, Chernoff D et al. Prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia by inhaled pentamidine. *Lancet* 1989; 1: 654-657.
15. Thopson ME, Shapiro AM, Johnson R et al. New onset of hypertension following cardiac transplantation: a preliminary report and analysis. *Transplant Proc* 1983; 15: 2.573.
16. Becker MD, Markakis M, Sension M et al. Hyperlipidemia and hypertension following cardiac transplantation: potential causes of coronary atherosclerosis. *JACC* 1986; 7: 9A.
17. Kuo PC, Kirshenbaum JM, Gordon J et al. Lovastatin therapy for hypercholesterolemia in cardiac transplant recipients. *Am J Cardiol* 1989; 64: 231.
18. East C, Aivizatos PA, Grundy SM et al. Rhabdomyolysis in patients receiving Lovastatin after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 1988; 318: 47.
19. Myers BD, Ross J, Newton L et al. Cyclosporine-associated chronic nephropathy. *N Engl J Med* 1984; 311: 699-705.

Protocolo de evaluación inicial en el hospital de origen del paciente

Médico de referencia:.....

Especialidad:

Hospital:

Dirección:

Teléfono:.....

Fax:

Nombre del paciente

Diagnóstico.....

Dirección del paciente

Teléfono

Fecha de nacimiento..... Edad

Estado civil.....

Profesión

Situación familiar (detallar).....

.....
.....

Peso

Altura

Grupo ABO.....

Resumen de la historia clínica neumológica (diagnóstico, evolución y situación actual):

.....
.....

Grado de disnea (marcar la afirmación que más se aproxime al estado del paciente):

- a) Realiza los trabajos domésticos o su trabajo habitual con dificultad.
- b) Está confinado en una silla o en la cama, pero se levanta con dificultad.
- c) Está confinado en una silla o en la cama y sólo consigue levantarse con extrema dificultad.
- d) Totalmente confinado a la cama o a una silla.
- e) Moribundo.

Antecedentes patológicos familiares.....

.....
.....

Antecedentes personales

a) Fumador:

Grado de exposición en paquetes/año:

Ex fumador desde (año):

b) Enolismo actual en g/día:

c) Profesión:

Activo en la actualidad:

Inactivo desde:

d) Familiar mayor de edad más cercano al paciente:.....

.....

e) Otra información social relevante:.....

.....

Antecedentes farmacológicos

- a) Corticosteroides:
 - Habitualmente:
 - Esporádicamente:
 - Dosis y fármacos:
- b) Anticoagulantes:
- c) Vasodilatadores:
- d) Oxigenoterapia desde:
- e) Otros detalles (detallar):

Antecedentes patológicos

- 1. Intervenciones (incluir toracotomías, localización y detalles, si los hubiere):
.....
.....

- 2. Antecedentes médicos (detallar):

- Transfusiones sanguíneas:
- Diabetes:
- Epilepsia:
- AVC/TIA:
- Enfermedades psiquiátricas:
- Tuberculosis:
- Hepatopatía:
- Enfermedades hematológicas:
- Enfermedades renales:
- Enfermedad sistémica:
- Infecciones extrapulmonares:
- Infección por *Aspergillus*:
- Infección por MRSA:
- Observaciones:*

- 3. ¿Tiene el paciente insuficiencia cardíaca derecha clínica?

- 4. Ingresos hospitalarios por su enfermedad respiratoria:

- a) Últimos 12 meses:
- b) Últimos 6 meses:

Laboratorio

- Hemograma completo:
- Coagulación:
- Electrolitos:
- Urea/creatinina:
- Glucosa:
- Lípidos completos:
- Enzimas hepáticas:
- Gasometría arterial:

Serología citomegalovirus:

Serología hepatitis B y C:

Serología HIV:

Cultivo de esputo y antibiograma:

Cultivo de esputo para BK (3 muestras):

Cultivo de esputo para hongos:

Precipitinas *Aspergillus*:

Radiografía de tórax (enviar copia):

TAC torácica (enviar copia):

ECG:

Ecocardiograma:

Cateterismo cardíaco (detallar, si lo hubiere):