

El trasplante pulmonar en el Hospital Barnes en 1992

W. Torre

Servicio de Cirugía Torácica. Hospital Juan Canalejo. La Coruña. España.

El trasplante pulmonar es una modalidad terapéutica en constante evolución. El Grupo de Trabajo de San Luis es conocido por sus contribuciones en el campo del trasplante unipulmonar, y mantiene en la actualidad abiertos dos programas para adultos y niños, respectivamente, sumamente activos.

Además, desarrolla una intensa actividad en el campo experimental con el desarrollo de distintos modelos de preservación pulmonar, así como de estudios a medio y largo plazo.

Por último, este equipo elabora y mantiene el Registro Internacional de Trasplantes Pulmonares, que agrupa a una gran mayoría de las operaciones de este tipo realizadas en el mundo. Ello permite el control de los resultados de la técnica, así como una valoración de futuras alternativas.

Arch Bronconeumol 1994; 30: 258-262

Introducción

En 1983 se efectuó el primer trasplante unilateral pulmonar con éxito duradero en Toronto¹. Desde entonces se ha ido produciendo una mejoría continua en todos los aspectos técnicos del procedimiento. La mortalidad postoperatoria inmediata va descendiendo y, de forma gradual, se están comenzando a publicar resultados funcionales agrupados de acuerdo con las diferentes patologías subyacentes causa del trasplante. Van aumentando las indicaciones para la técnica, así como el número de centros que practican este procedimiento en el mundo.

El Programa de Trasplante Pulmonar del Hospital Barnes en San Luis es probablemente uno de los más

Correspondencia: Dr. W. Torre.
Paseo Marítimo, 14. 5.º dcha.
15670 El Burgo. La Coruña. España.

Recibido: 3-12-92; aceptado para su publicación: 27-4-93.

Estancia subvencionada mediante BAE del FISs n.º 93/5030, de 3 meses de duración.

Lung transplantation at the Barnes Hospital in 1992

Lung transplantation is a constantly changing form of therapy. The St. Louis Work Group is known for its contributions in the area of single lung transplant, with two highly active programs running at present, one for adults and one for children.

The Group is also active in research, in the development of various methods for lung preservation, and in medium-and long-term studies.

Finally, this team writes and updates the International Register of Lung Transplants, which brings together the vast majority of operations of this type done worldwide. The Register permits control of results of lung transplant operations as well as the assessment of future alternatives.

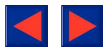
activos en este momento. El Dr. Cooper, jefe del Servicio, también mantiene como una actividad adicional el Registro Internacional de Trasplantes Pulmonares, cuya información es evaluada de forma periódica.

Este artículo pretende proporcionar una visión general del trabajo que efectúa el equipo de San Luis en el campo del trasplante pulmonar tal y como fue visto durante el período de 3 meses que duró esta visita.

Programa de trasplante

El objetivo de este programa consiste en tratar enfermedades pulmonares severas, tanto desde el punto de vista clínico como fisiológico, cuya terapéutica es inefectiva o inexistente. El paciente debe tener de forma clara limitaciones importantes en actividades de su vida diaria, debe estar en régimen ambulatorio con posibilidad de rehabilitación y su expectativa de vida debe ser limitada.

Indicaciones habituales son la fibrosis pulmonar y el enfisema. La hipertensión pulmonar primaria y el



síndrome de Eisenmenger continúan siendo un reto para la indicación de trasplante. El Grupo de San Luis defiende el empleo de trasplante pulmonar único. Sus complicaciones postoperatorias inmediatas han sido considerables, pero han tenido resultados finales aceptables². No se aceptan enfermedades del tejido conectivo activas.

Con objeto de tener líneas generales en cuanto al momento óptimo de la indicación, los pacientes deben efectuar pruebas de función pulmonar de forma periódica. Actualmente, estas líneas con respecto a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y al enfisema por déficit de antitripsina son: volumen espiratorio máximo por segundo (VEMS) posbroncodilatación inferior al 20 % del valor teórico, hipoxemia en reposo, hipercapnia, hipertensión pulmonar secundaria significativa o bien una degradación significativa del VEMS en los últimos controles periódicos. En la fibrosis quística el momento de la indicación es una relación entre los resultados del tratamiento médico frente a los del trasplante pulmonar. Para el equipo del Hospital Barnes equivale a: VEMS igual o inferior al 30 % del valor teórico; hipoxemia en reposo; hipercapnia; pérdida de peso importante, y aumento en la frecuencia o la gravedad de los episodios de empeoramiento³.

En el Hospital Barnes un equipo multidisciplinario celebra reuniones semanales en las que el paciente puede ser aceptado para el programa, rechazado o bien retrasado en espera de evaluación definitiva (algunos pacientes necesitan tratamiento médico, asesoramiento por otras patologías coincidentes, no cumplen criterios en cuanto al momento óptimo de la indicación, etc.).

Son contraindicaciones claras en la selección de receptores el fumar (el paciente debe haber dejado claramente de fumar al menos 6 meses antes de su estudio), problemas psicosociales llamativos, el abuso de drogas o alcohol, o una historia de poco cumplimiento de las órdenes médicas.

Durante su período previo a la operación, los pacientes deben trasladarse a vivir a San Luis en espera del trasplante. Allí se incorporan a un programa de sesiones de rehabilitación preoperatorias.

Donante

Probablemente, el factor individual que limita más este programa sea la escasez de órganos disponibles. Los criterios de selección de donantes están bien definidos⁴. Sin embargo, en los últimos años algunos de estos criterios rígidos de alguna manera se han ido relajando (se aceptan donantes de mayor edad) con objeto de permitir aumentar el número de órganos disponibles y así poder aumentar las posibilidades de trasplante a receptores que se están muriendo en la lista de espera.

Aunque los pulmones pueden ser aceptables en los primeros momentos cuando llama el Coordinador de Trasplante, el equipo que viaja a efectuar la extracción realiza un segundo examen con objeto de enviar

una impresión definitiva. Es sólo entonces cuando el receptor es anestesiado y la cirugía comienza. En el caso de que cada pulmón donante sea enviado a un hospital receptor diferente, el equipo extractor único puede "enviar" el pulmón que no vaya a utilizar al hospital de destino (procedimiento *twinning*).

De forma sistemática se efectúa un lavado del árbol bronquial que se envía para tinción de Gram y cultivo. La terapéutica antibiótica postoperatoria inicial se instaura en función de dicha tinción de Gram.

Aunque se está haciendo un gran esfuerzo investigador con objeto de obtener nuevos caminos para preservar los pulmones con seguridad, en el Programa Clínico del Hospital Barnes los pulmones siguen siendo preservados mediante solución Eurocollins modificada, previo bolo de prostaglandina E₁ (PGE₁) en arteria pulmonar. El pulmón es introducido en dos bolsas con solución Eurocollins modificada y cubierto con hielo picado. El grado de inflado de los pulmones podría ser importante y se encuentra en investigación actualmente. Se ha probado la solución de dextrano con bajo contenido de potasio (LPDS) en un modelo en el conejo con buenos resultados, y está siendo examinada en el momento actual en clínica humana.

Cirugía

Existen dos técnicas diferentes de trasplante pulmonar en este centro:

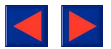
1. El trasplante unilateral es bastante diferente del descrito originalmente por Cooper et al. El orden de las suturas ha cambiado, siendo el bronquio la primera en efectuarse, seguida por la arteria y la aurícula. La anastomosis bronquial prácticamente nunca se envuelve con epiplón.

2. El trasplante pulmonar secuencial bilateral⁵.

La elección del pulmón a trasplantar primero se determina por la gammagrafía ventilación/perfusión preoperatoria. El trasplante secuencial bilateral se indica en las enfermedades pulmonares sépticas (fibrosis quística). También se oferta esta técnica a algunos pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva muy seleccionados: a) porque son jóvenes; b) porque se trata de receptores con tórax muy grande para los cuales es muy improbable el llegar a conseguir un órgano de tamaño aceptable.

El procedimiento requiere un anestesista con experiencia. Es obligatoria una buena intubación selectiva. A veces es necesaria una broncoscopia para controlar la colocación del tubo endotraqueal. Se coloca un catéter de Swan-Ganz con objeto de monitorizar la presión arterial pulmonar durante la operación, de forma particular durante el clampaje de la arteria pulmonar. La ecografía transesofágica se ha mostrado muy útil en la monitorización de estos pacientes y se usa de forma habitual en el asesoramiento intraoperatorio de la función ventricular derecha⁷.

Se administran tan sólo los fluidos necesarios para mantener la volemia adecuada intravascular⁸. Normalmente, esta sobrecarga hídrica es eliminada en el período postoperatorio inmediato, ayudada por el em-



pleo rutinario de diuréticos. Se coloca preoperatoriamente un catéter epidural con objeto de controlar el dolor postoperatorio. La circulación extracorpórea se utiliza en pacientes con hipertensión pulmonar severa, así como en aquellos con defectos intracardíacos coexistentes.

La anastomosis bronquial es la primera en realizarse (sutura continua para la *pars* membranosa y puntos sueltos para la pared cartilaginosa). A veces utilizan la técnica de "telescopaje"⁹, que no es difícil de efectuar ya que normalmente existe alguna diferencia entre el tamaño del bronquio donante y el del receptor. Una vez terminada se envuelve con tejidos adyacentes.

No se intenta la revascularización del árbol bronquial, pero mantienen la idea de que una buena preservación pulmonar podría mantener la microvasculatura del pulmón y, como resultado, preservaría el flujo colateral desde la arteria pulmonar a las ramas bronquiales tras el implante¹⁰.

Cuidados postoperatorios y complicaciones

No se administran drogas inmunosupresoras preoperatorias. En el momento actual se está evaluando en clínica el empleo de corticoides pautados (0,5 mg/kg/día) y la eliminación de la globulina antilinfocítica durante el postoperatorio inmediato.

Se realiza gammagrafía de perfusión cuantificada mediante aparato portátil en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), durante la primera semana postoperatoria con objeto de valorar el porcentaje de perfusión en cada pulmón.

La retirada de la ventilación mecánica se efectúa utilizando ventilación mandatoria intermitente (IMV) bajo control gasométrico y pulsioximétrico. Habitualmente el paciente es extubado en las 24-48 primeras horas postoperatorias. La disfunción precoz del injerto ha sido rara¹¹.

En los casos de hipertensión pulmonar tratados mediante trasplante pulmonar único, el paciente es sedado profundamente y paralizado, el soporte ventilatorio completo se mantiene más tiempo y la fisioterapia respiratoria se evita durante las primeras 48-72 horas postoperatorias, todo ello debido a la inestabilidad tanto hemodinámica como respiratoria.

La PGE₁ se pauta durante el período postoperatorio inmediato con objeto de mantener baja la presión arterial pulmonar, así como por sus efectos beneficiosos sobre la microvasculatura¹².

Se aplica presión espiratoria final positiva (PEEP) inmediatamente tras el trasplante con objeto de evitar en lo posible el desarrollo de edema pulmonar en el pulmón trasplantado. En el grupo de pacientes con enfisema pulmonar tratado mediante trasplante pulmonar unilateral, es materia de preocupación para el cirujano el atrapamiento aéreo en el pulmón nativo. Es por ello que se ventila con PEEP sólo al pulmón trasplantado hasta el cierre del tórax. Tras el cambio del tubo de doble luz por uno endotraqueal sencillo, la ventilación se continúa con volúmenes corrientes pequeños, sin PEEP, y con el paciente en decúbito late-

ral con el lado trasplantado hacia arriba. Esto se mantiene hasta la extubación definitiva del paciente.

La frecuencia de las aspiraciones de la vía aérea, así como los cambios posturales, son prescritos por el cirujano. En el caso de que las secreciones bronquiales sean espesas, se efectúan lavados bronquiales con suero.

El servicio de fisioterapia respiratoria es muy importante y cuenta con personal muy concienciado. No es nada fácil trabajar con este tipo de pacientes. El control y mantenimiento de los circuitos del respirador forma parte de su trabajo.

Se prescriben antibióticos si la tinción de Gram del pulmón donante es positiva. La profilaxis del receptor se efectúa mediante una cefalosporina de segunda generación. Igualmente se administran aciclovir y cotrimoxazol sistemáticamente. En aquellos receptores citomegalovirus (CMV) negativo que reciben un órgano CMV positivo, se añade ganciclovir al tratamiento. Los episodios de rechazo se tratan mediante una pauta de 3 días de corticoides (500-1.000 mg/día de solumedrol, en función del peso del receptor).

La broncoscopia se realiza con tanta frecuencia como sea necesaria, como mínimo diaria mientras el paciente permanece en la UCI, y justo antes de abandonar el quirófano. La cicatrización de la sutura bronquial es uno de los grandes campos de estudio del servicio. Las soluciones de continuidad en la anastomosis aparecen más entre los pacientes tratados mediante trasplante bilateral secuencial, pero afortunadamente la mayor parte de estos problemas resultan asintomáticos, siendo tan sólo un hallazgo de las broncoscopias de vigilancia rutinarias. Las estenosis bronquiales se tratan mediante *stenting* de una manera muy ingeniosa y a la vez segura. Se utiliza un broncoscopio rígido, un tubo endotraqueal de grueso calibre y un *stent* de silicona. De esta manera, el paciente puede ser ventilado sin perder la vía aérea durante el procedimiento¹³.

Laboratorio experimental

La preservación pulmonar es, en este momento, la línea de investigación principal que se desarrolla en el laboratorio de investigación. Como el tiempo de isquemia por debajo de 6 horas se considera "seguro" actualmente en clínica humana, los proyectos experimentales tratan de obtener preservaciones seguras tras 18 y 24 horas de isquemia. Existen tres modelos experimentales animales ampliamente desarrollados:

a) Reperfusión pulmonar *ex vivo* en el conejo¹⁴. En este modelo se extrae el bloque cardiopulmonar de un conejo y se preserva. Se ligan la arteria pulmonar y el bronquio derechos.

La reperfusión del pulmón se efectúa a través de un circuito sanguíneo paracorpóreo venovenoso. La sangre venosa de un conejo entra en el circuito, es enviada al injerto que la oxigena y, tras ello, regresa al conejo. Este modelo permite un control de la reperfusión del injerto por períodos más prolongados que en modelos anteriores¹⁵, es fácil de reproducir y sencillo.



El conejo al que se conecta el circuito paracorpóreo actúa como un desoxigenador estable.

b) Trasplante pulmonar en la rata mediante *cuff technique*. Es un modelo francamente agradable de ver, que se efectúa mediante microcirugía y de una extraordinaria precisión en las manos de su inventor¹⁶. Es posible excluir el pulmón contralateral colocando un torniquete en la arteria pulmonar, y así medir únicamente la función pulmonar del lado trasplantado. Con este modelo se puede estudiar el fenómeno de rechazo.

c) Aloinjerto pulmonar izquierdo con oclusión de arteria y bronquio contralaterales en el perro. Este modelo clásico es muy útil para estudiar el comportamiento del pulmón durante el postoperatorio inmediato, cuando se utiliza en condiciones de hipertensión arterial pulmonar. También son posibles otras experiencias. Para estudios a medio y largo plazo, la oclusión de la arteria pulmonar contralateral se consigue mediante un manguito inflable diseñado especialmente para estas experiencias y colocado alrededor de la arteria pulmonar derecha¹⁷.

Actualmente se encuentran en investigación las condiciones óptimas de inflado pulmonar por una correcta preservación. Una idea muy atractiva consiste en almacenar los pulmones hiperinflados¹⁸. Igualmente se investiga el papel de las especies de radicales de oxígeno tóxicas en la lesión por reperfusión¹⁹. Algunos experimentos han mostrado un efecto beneficioso tras depleción leucocitaria²⁰.

El registro internacional de trasplantes pulmonares

La Recopilación Internacional de Trasplantes Pulmonares de San Luis dispone de información acerca de una gran parte de los trasplantes pulmonares efectuados en el mundo. Con el objeto de poder enviar la información apropiada (así como para solicitar información), se pueden solicitar formularios específicos (Pohl MS. Lung Transplant International Registry. Section of Thoracic Surgery. Suites 3107-3108. Barnes Hospital Plaza. St. Louis, MO 6310).

Hasta agosto de 1992 se habían registrado 1.536 trasplantes pulmonares. De entre ellos, 1.008 eran unilaterales, 124 bilaterales en bloque y 398 bilaterales secuenciales (en seis no se especificó el procedimiento). La mayor parte se efectuaron en Estados Unidos (922), siguiéndole en orden numérico Francia (212), Canadá (139), Gran Bretaña (67) y Alemania (60). Los varones predominaron discretamente (775/737, en 24 no se especificó el sexo del receptor).

La clasificación por diagnósticos muestra que las indicaciones más frecuentes han sido el enfisema/EPOC (360), la fibrosis pulmonar idiopática (289), el enfisema por déficit de antitripsina (210) y la fibrosis quística (206).

El registro constata un incremento persistente en el número de procedimientos anuales (543 en 1991 y 336 hasta agosto de 1992). Tan sólo se objetiva una tendencia a la disminución en el número de trasplantes bipulmonares "en bloque" efectuados.

La supervivencia global actuarial para esta muestra de 1.536 casos registrados es del 68 % tras el primer año postoperatorio y del 60 % a los 2 años.

También se han efectuado otras curvas de supervivencia en función del procedimiento quirúrgico decidido, las patologías origen de la indicación y la situación frente al CMV tanto del donante como del receptor.

Están registrados 63 retrasplantes cuya curva de supervivencia es ciertamente inferior tras el primer año postoperatorio (39 %).

En este archivo internacional existe un apartado para el trasplante pediátrico: 73 casos en niños menores de 16 años. La supervivencia en este grupo pediátrico es del 61 % tras el primer año, pero mejora en el subgrupo específico de la fibrosis quística (70 %).

Conclusión

El trasplante pulmonar es un procedimiento que se está desarrollando a una gran velocidad. En estos momentos existen indicaciones bien definidas con las que el procedimiento proporciona buenos resultados de una forma consistente.

Igualmente se plantean grandes interrogantes acerca de la preservación pulmonar, la reperfusión del pulmón trasplantado y la evolución a medio y largo plazo, que necesitan de la investigación tanto clínica como en el laboratorio.

Agradecimiento

El autor agradece al Dr. G.A. Patterson, Director del Programa de Trasplante Pulmonar, la revisión y corrección del manuscrito, así como su amabilidad durante la estancia en el Hospital Barnes. Igualmente agradece al Dr. J.C. Banderes, del Servicio de Infecciosas del mismo hospital su colaboración en la corrección ortográfica del manuscrito original inglés.

BIBLIOGRAFÍA

1. Toronto Lung Transplant Group: Unilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 1986; 314:1.140-1.145.
2. Pasque MK, Kaiser LR, Dresler CM et al. Single lung transplantation for pulmonary hypertension. Technical aspects and immediate hemodynamic results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103:475-482.
3. Trulock EP. Recipient selection. *Contemporary Cardiothoracic Surgery*. St. Louis, 1992.
4. Patterson GA. Donor selection and extraction. *Contemporary Cardiothoracic Surgery*. St. Louis, 1992.
5. Cooper JD. The evolution of techniques and indications for lung transplantation. *Ann Surg* 1990; 21:249-256.
6. Patterson GA, Maurer JR, Williams TJ et al. Comparison of outcomes of double and single lung transplantation for obstructive lung disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101:623-632.
7. Kaiser LR, Cooper JD, Trulock EP et al. The evolution of single lung transplantation for emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 102:333-341.
8. 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.



9. Calhoun JH, Grover FL, Gibbons WJ et al. Single lung transplantation: alternative indications and technique. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101:816-825.
10. Ramírez J, Patterson GA. Airway complications after lung transplantation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 4: 147-153.
11. Haydock DA, Trulock EP, Kaiser LR et al. Management of dysfunction in the transplanted lung: experience with 7 clinical cases. *Ann Thorac Surg* 1992; 53:635-641.
12. Fantone JC, Kunkel SL, Ward PA et al. Suppression by Prostaglandin E1 of vascular permeability induced by vasoactive inflammatory mediators. *J Immunol* 1980; 125:2.591-2.596.
13. Cooper JD, Pearson FG, Patterson GA et al. Use of silicone stents in the management of airway problems. *Ann Thorac Surg* 1989; 47:371-378.
14. Weder W, Harper B, Shimokawa S et al. Influence of intraalveolar oxygen concentration on lung preservation in a rabbit model. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101:1.037-1.043.
15. Yamazaki F, Yokomise H, Keshavjee SH et al. The superiority of an extracellular fluid solution over Eurocollins' solution for pulmonary preservation. *Transplantation* 1990; 49:690-694.
16. Mizuta T, Kawaguchi AT, Nakahara K et al. Simplified rat lung transplantation using a cuff technique. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 97:578-581.
17. Jones MT, Hsieh C, Yoshikawa K et al. A new model for assessment of lung preservation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 96:608-614.
18. Puskas JD, Hirai T, Christie N et al. Reliable thirty-hour lung preservation by donor lung hyperinflation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104:1.075-1.083.
19. Matsumura A, Obo H, Date H et al. Both deferoxamine and an improved preservation solution alternate post-ischemic reperfusion lung injury in a rabbit model. Remitido para su publicación.
20. Matsumura A, Date H, Tsuji H et al. Leukocyte-depletion induced by nitrogen mustard attenuates reperfusion injury of the rabbit lung. Remitido para su publicación.