



EL PULMÓN EN EL TRASPLANTE CARDÍACO

P. Casan Clarà

Unitat de Funció Pulmonar
Hospital de la Sta. Creu i de Sant Pau
Facultad de Medicina de la UAB
Barcelona

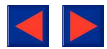
Desde que el día 3 de diciembre de 1967, el cirujano sudafricano Christian Barnard sorprendiera a la opinión mundial realizando con éxito el primer trasplante cardíaco (TC) en el hombre¹, este tipo de tratamiento se ha extendido por casi todo el mundo. En realidad, el grupo mejor preparado para afrontar esta alternativa terapéutica era el que Norman Shumway coordinaba en la Universidad de Stanford y que desde hacia varios años realizaba un programa de experimentación en animales², pero la anticipación del Hospital Groote Schuur desencadenó una actividad frenética en varios centros, que también reunían las condiciones para realizar trasplante de órganos.

En pocos años, el TC ha pasado de ser un procedimiento casi experimental, reservado para ocasiones excepcionales, a ser la forma terapéutica de elección en pacientes seleccionados que se hallen en fase terminal de su enfermedad cardíaca³. El número de centros hospitalarios con un programa de TC ha crecido espectacularmente desde 1980 y en la actualidad hay más de 175 centros activos en el mundo, de los cuales más de 135 se hallan en los Estados Unidos⁴. El tiempo ha sedimentado los oportunismos y la Universidad de Stanford, en California, ha sido el punto de referencia obligada para numerosos protocolos relacionados con el TC y el lugar de formación de muchos especialistas en cirugía cardíaca.

La supervivencia del paciente trasplantado es distinta en cada centro y está relacionada con muy diversos factores. En general, se acepta entre el 70-90 % al primer año y alrededor del 60 % a los cinco años^{5,6}. La mayoría de estos pacientes disfrutan de una buena calidad de vida y pueden retornar a su trabajo previo⁷. En muchos casos realizan un programa activo de rehabilitación que mejora su capacidad de ejercicio y les ayuda en su relación permanente con el centro hospitalario donde se les realizó el TC⁸. En España, el primer programa de TC con continuidad se inició en mayo de 1984 en el Hospital de la Santa Creu i de Sant Pau de Barcelona. En la actualidad, los centros acreditados son cinco y la supervivencia a los 5 años es muy similar a las mencionadas^{9,10}.

Los factores limitantes del número de TC que pueden realizarse por año son los mismos en todo el mundo: la escasa donación de órganos¹¹ y el elevado coste económico del programa¹². La primera de estas limitaciones intenta resolverse a través de campañas de sensibilización de la población, que faciliten las donaciones (un buen ejemplo de ello lo constituyen el programa "Organ donation" del Ministerio de Salud de la provincia de Ontario (Canadá) y el "Transplant International", guiado por iniciativa privada, sin ánimo de lucro). El aspecto económico ha producido duros enfrentamientos dialécticos en Estados Unidos entre las compañías privadas de seguros médicos, los organismos sanitarios oficiales y los centros con programas de trasplante. El debate se centra en si considerar el TC como un procedimiento experimental, o, a la luz de los éxitos conseguidos, observarlo como un aspecto terapéutico más, útil para determinadas situaciones. Después de un exhaustivo estudio finalizado en 1984¹³ que examina las necesidades de TC en Estados Unidos, el número de donaciones de órganos, el coste económico, la supervivencia, la calidad de vida de los pacientes trasplantados y los aspectos éticos y legales que rodean al TC, se ha llegado a un acuerdo económico satisfactorio entre las partes, sujeto a una revisión periódica cada cinco años.

Aunque ya en la década de los 40, el cirujano soviético V.P. Demikhov había realizado con éxito relativo, trasplantes de corazón-pulmón en perros, en realidad, el pulmón ha acompañado más recientemente al corazón en los programas conjuntos de trasplante corazón-pulmón (TCP) o de pulmón aislado, realizados con éxito en el hombre¹⁴, lo que ha supuesto un nuevo reto para los avances médicos y un salto en el progreso de nuestra especialidad. En la actualidad se llevan controlados más de 400 TCP en todo el mundo, realizados en 17 centros con programa reconocido, 11 de ellos en los Estados Unidos^{4,5}. Uno de los centros más acreditados y con mayor experiencia de Europa es el del Papworth Hospital en Cambridge (Inglaterra). La mayor dificultad en conseguir donantes adecuados limita el número de intervenciones y la supervivencia conseguida es algo inferior a la del TC y muy variable según los centros. Oscila entre el 40-75 % al primer año y el 40-45 % a los cinco años¹⁶⁻¹⁸.



En la tabla I se resumen los principales aspectos cronológicos en la historia reciente del TC, así como las perspectivas futuras de este tipo de tratamiento.

Vamos a centrar nuestra revisión en detallar los problemas respiratorios que acompañan al TC, dejando aquellos aspectos relacionados con el TCP o el trasplante pulmonar, ya que suponen, en sí mismos, problemas diferentes que escapan al objetivo de este trabajo. Para facilitar el estudio, hemos dividido la revisión en tres períodos relacionados con la cronología del TC: prequirúrgico, quirúrgico y postquirúrgico.

Período prequirúrgico

El candidato a TC generalmente es un paciente con edad inferior a 60 años, que padece una enfermedad cardíaca en estado muy avanzado (miocardiopatía dilatada, enfermedad coronaria, etc) y que no responde favorablemente a la terapéutica habitual o no reúne las condiciones adecuadas para la cirugía coronaria⁵. La patología cardíaca tiene inmediata expresión sobre el pulmón, órgano con el que se halla íntimamente conectado; de tal manera que el mayor o menor grado de insuficiencia cardíaca modifica a su vez el funcionamiento pulmonar¹⁹. En un estudio realizado en nuestro laboratorio²⁰ en pacientes candidatos a TC, pudimos observar un descenso de los volúmenes pulmonares (capacidad vital y capacidad pulmonar total) compatible con una ligera alteración ventilatoria restrictiva. El intercambio de gases estaba también afectado, con una ligera hipoxemia, secundaria al trastorno en la relación ventilación/perfusión que produce el edema intersticial y con una ligera hipocapnia, por la hiperventilación que produce el estímulo edematoso sobre los receptores "J" peribronquiales y perivasculariales. El gradiente alveolo-arterial se hallaba ligeramente aumentado, como consecuencia del descenso en la PaO₂ y del incremento en la PAO₂ que produjo la hiperventilación. El pH era ligeramente alcalino, también como efecto de la hiperventilación. El descenso en los flujos aéreos que observamos, puede relacionarse con el aumento en las resistencias bronquiales que produce el edema, asociado a un efecto tabáquico, ya que el 80 % de los candidatos eran ex-fumadores. La transferencia al CO estaba sólo ligeramente afectada y los valores de presión estática máxima –inspiratoria y espiratoria– (P_Imax y P_Emax), eran algo bajos, probablemente por el efecto que la larga permanencia en cama y la vida sedentaria tienen sobre la fuerza muscular (tabla II). En conjunto, los pacientes candidatos a TC son un buen ejemplo del efecto que una insuficiencia cardíaca, de causa no valvular, tiene sobre el pulmón²¹ y muy similar a los descritos para la insuficiencia cardíaca congestiva²². El estudio de función pulmonar previo a la cirugía permite asimismo detectar factores de riesgo quirúrgico, cuyo conocimiento y manejo evitarán consecuencias más o menos graves en el período postoperatorio²³.

La existencia de una severa hipertensión pulmonar es una de las contraindicaciones que mejor debe valo-

TABLA I
Aspectos cronológicos y perspectivas en el trasplante cardíaco

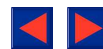
Período preclínico: (1960)	Técnica ortotópica (Shumway y Lower)
Período clínico: (1967-1980)	Estudio del problema de rechazo Primer trasplante en el hombre (C. Barnard) Criterios de selección para donantes y receptores (Univ. Stanford) Biopsia cardíaca (Caves y Billingham) Gammaglobulina antitimocítica (Univ. Stanford) Mejoría en el diagnóstico y tratamiento de las infecciones Ciclosporina Tratamiento multifarmacológico del rechazo Nuevos agentes antivíricos Incremento espectacular del número de TC en todo el mundo Ampliación de los criterios de inclusión Anticuerpos monoclonales
Período actual-futuro inmediato: (1990)	Organizaciones internacionales de control de trasplante de órganos Mejoría de las técnicas de conservación cardíaca Diagnóstico no invasivo de rechazo Disminución de la toxicidad de los fármacos inmunosupresores Corazón artificial mecánico para uso temporal
Futuro lejano	Trasplante de órganos de animales (xenotrasplante)

TABLA II
Pruebas de función pulmonar en pacientes con trasplante cardíaco

	Pre-TC	Post-TC
FVC	↓↓	↓ o N
FEV ₁	↓↓	↓ o N
MMEF	↓↓	↓
RV	N	N
TLC	↓ o N	N
PaO ₂	↓	N
PaCO ₂	↓	N
pH	alcalino	N
Diff(A-a)PO ₂	↑↑	↑ o N
D _L CO	D	↓
KCO	N	↓
P _I max	↓↓	↓ o N
P _E max	N	N

FVC: capacidad vital forzada; FEV₁: flujo espiratorio forzado en el primer segundo de la espiración; MMEF: flujo máximo entre el 25 % y el 75 % de la FVC; RV: volumen residual; TLC: capacidad pulmonar total; PaO₂: presión parcial en sangre arterial de O₂; (A-a) PO₂: Diferencia alveolo-arterial de PO₂; D_L: Capacidad de transferencia al CO; KCO: D_LCO/volumen alveolar; P_Imax y P_Emax: presiones inspiratoria y espiratoria estáticas máximas. N: normal; ↑: aumentado; ↓: disminuido.

rarse, ya que si las resistencias pulmonares son "fijas", el nuevo corazón será incapaz de mantener un buen volumen de eyección del ventrículo derecho. A su vez, la hipertensión pulmonar fija es uno de los mejores predictores de mal pronóstico en el TC²⁴. Recientemente se ha ensayado con éxito el uso de la



prostaglandina E₁, por su potente efecto vasodilatador selectivo sobre el árbol arterial pulmonar²⁵, aunque los resultados son aún escasos para modificar totalmente el criterio de contraindicación citado.

Debe valorarse también la presencia de enfermedad tromboembólica, más habitual en pacientes encamados o con escasa movilidad por sus síntomas. Si hay indicios de embolia pulmonar reciente, debe retrasarse la intervención hasta resolver el cuadro. La presencia de infarto pulmonar contraindica la intervención²⁶.

Como hemos visto, buen número de los pacientes candidatos al TC son antiguos fumadores, con un mayor o menor grado de enfermedad pulmonar obstructiva, lo que supone un riesgo añadido para el período quirúrgico del TC y un factor de mal pronóstico en el futuro³.

La evaluación del donante, además de las características cardíacas e inmunológicas, debe también contemplar algunos aspectos que tienen relación con el pulmón. Así, una ventilación artificial prolongada, en algunos casos tan sólo superior a 24-72 horas, supone un mayor o menor grado de colonización bacteriana de las vías aéreas y deberá monitorizarse un control microbiológico e iniciar tratamiento antibiótico si la ventilación se prolonga. La necesidad acuciante de donantes ha hecho relajar el criterio de rechazar donaciones con severo traumatismo torácico. Si el examen médico, la auscultación respiratoria y la radiografía de tórax no lo contraindican, en muchos centros se acepta el corazón de donantes con trauma torácico, siempre que exista estabilidad hemodinámica.

La supervivencia lograda con donantes que no cumplan exhaustivamente los criterios preestablecidos, es muy similar a la habitual (75 % vs 80 %)²⁷. Estos y otros aspectos sobre el manejo y cuidado del donante potencial, en la fase en que se ha comprobado la irreversibilidad de la muerte cerebral y se está a la espera de la extracción de órganos, constituyen un nuevo reto para la medicina actual y han sido magníficamente revisados por W.A. Baumgartner²⁸.

Período quirúrgico

Los cuidados anestésicos que acompañan al TC y el tiempo de vigilancia inmediata al procedimiento quirúrgico, deben también tener muy en cuenta el sistema respiratorio. La intubación endotraqueal del paciente debe realizarse con material estéril y con especial atención para que el procedimiento sea breve y atraumático. El resto del procedimiento anestésico es, en general, muy similar al utilizado en cirugía cardiovascular y no difiere significativamente entre los distintos centros donde se realiza un programa de TC²⁹.

El período postoperatorio inmediato es especialmente importante para asegurar el éxito del TC. Así como la técnica quirúrgica no se ha modificado demasiado desde la propuesta por Lower y Shumway en 1960², en los últimos años se han producido grandes avances en la atención médica intensiva que sigue al

procedimiento quirúrgico, muy especialmente en lo que se refiere al control hemodinámico, respiratorio y nutricional, así como en la valoración inmunológica.

El soporte ventilatorio del paciente trasplantado deberá tener en cuenta algunas situaciones especialmente frecuentes en el TC. Así, si existe un cierto grado de insuficiencia hepática, el metabolismo de los fármacos anestésicos puede retardarse y precisar un mayor tiempo de ventilación mecánica. También la presencia de una moderada hipertensión pulmonar, supone una dificultad añadida al nuevo ventrículo derecho, especialmente en el momento de finalizar la ventilación asistida. En algunos casos, es habitual observar un pequeño derrame pleural que no precisa drenaje específico si no compromete la expansión pulmonar. Si el paciente tenía antecedentes tabáquicos, factores favorecedores de trombosis venosa o mayor riesgo de infección, deberán acentuarse los cuidados respiratorios en este período.

A su llegada a la unidad de vigilancia intensiva, el paciente con TC es generalmente ventilado con oxígeno al 100 % (F_iO₂:1), con un volumen circulante de 10-15 ml/kg, una frecuencia respiratoria de 10-14 respiraciones/min y con unos 3 cmH₂O de presión positiva tele-espiratoria (PEEP). Los ajustes siguientes se realizan según el estado del paciente y los gases en sangre arterial. El objetivo es mantener una PaO₂ superior a 75 mmHg con una PaCO₂ entre 30-40 mmHg y un pH entre 7,35-7,45. En esta fase se utilizan frecuentemente fármacos vasodilatadores, lo que puede disminuir ligeramente la PaO₂ al inhibir el mecanismo vasoconstrictor hipóxico pulmonar³⁰. El denominado *weaning* o "destete del ventilador" puede iniciarse una vez ya el paciente esté despierto y estable, sin sangrados ni arritmias importantes y bajo control gasométrico. Muchos pacientes pueden ya ser extubados a las 24 horas de la intervención.

El paciente deberá ser instruido para toser y realizar frecuentes respiraciones profundas, con la finalidad de expulsar secreciones bronquiales y prevenir la aparición de zonas de colapso. La colaboración de fisioterapeutas es especialmente útil en esta fase inmediata post-quirúrgica, más aún si el aprendizaje de estas maniobras se realizó ya en un período prequirúrgico. Para mantener un nivel adecuado de PaO₂ puede utilizarse oxígeno suplementario, ya sea por mascarilla de Venturi o con gafas nasales. Periódicamente deben realizarse radiografías de tórax, con especial atención en descubrir zonas sospechosas de infección pulmonar, que de confirmarse, deberá ser tratada de inmediato.

Período postquirúrgico

Los principales problemas postquirúrgicos del TC son las infecciones y el rechazo. La medicación inmunosupresora, necesaria para evitar el rechazo, sitúa al organismo en un plano de indefensión relativa ante las infecciones. Por contra, el éxito en el trasplante del órgano ha corrido paralelo a la aparición de fármacos, como la ciclosporina^{31, 32}, que combinan una buena



TABLA III
Mortalidad por infección y tipo de microorganismos implicados, en pacientes con trasplante cardíaco

Autores (Ref)	período	mortalidad (%)	microorganismos responsables del fallecimiento (%)		
			bacterias	hongos	virus
Frazier (43)	1968-69	6/18 (33)	-	-	-
Frazier (43)	1982-83	0/18 (0)	-	-	-
Frazier (44)	1982-85	9/19 (47)	60	15	25
Baumgartner (36)	1968-78	42/81 (52)	-	-	-
Remington (44)	1970-72	11/23 (48)	30	30	30
Montgomery (45)	1973	9/31 (29)	66	22	11
Cooper (46)	1974-81	11/28 (39)	36	36	27
Schneider (47)	1978-83	5/11 (45)	40	40	20
Hofflin (39)	1978-81	15/18 (83)	-	-	-
Hofflin (39)	1982-84	8/15 (53)	-	-	-

eficacia terapéutica con una baja toxicidad³³⁻³⁵. A pesar de la reducción observada en los últimos años, las infecciones siguen siendo la mayor causa de mortalidad y de morbilidad en el TC³⁶⁻³⁹.

Los factores implicados en esta reducción de gravedad y frecuencia han sido: la incorporación de la ciclosporina como fármaco inmunosupresor⁴⁰; la utilización rutinaria de la biopsia endomiocárdica para el diagnóstico precoz del rechazo, que ha evitado el uso indiscriminado de altas dosis de otros fármacos inmunosupresores⁴¹; el perfeccionamiento de las técnicas diagnósticas precoces y más agresivas, como el lavado broncoalveolar o la punción transtorácica⁴⁰; la utilización de nuevos antibióticos, antifúngicos y agentes antivíricos⁴² y el mejor conocimiento clínico de la frecuencia y período de presentación de cada agente infeccioso, conseguido con la experiencia acumulada

con los programas de trasplante previos⁴². En la tabla III se recogen algunos datos de mortalidad por causa infecciosa de las principales series de TC publicadas en la literatura.

Las infecciones pulmonares son las más frecuentes en los pacientes con TC, especialmente en el período inmediato post-trasplante⁴⁹. La mayor prevalencia de neumonías se ha relacionado con las alteraciones respiratorias existentes previamente en el pulmón del trasplantado, aunque el mismo procedimiento terapéutico, con la intubación endotraqueal, la toracotomía y la obligada inmunosupresión, no son ajenos a esta mortalidad.

Como se recoge en la tabla IV, los agentes infecciosos responsables con mayor frecuencia, en el período inferior a un mes desde el TC, son los habituales de la neumonía intrahospitalaria y variarán ligeramente según sea el centro donde se realizó el procedimiento quirúrgico. Así, los bacilos gramnegativos, que colonizan previamente la vía aérea superior, el *Staphylococcus aureus* y las bacterias anaerobias, son los responsables más frecuentes de neumonía en este período⁵⁰. El diagnóstico se fundamenta en los hallazgos clínicos y especialmente en la demostración de infiltrados radiológicos. El tratamiento debe ser inmediato y agresivo, especialmente si se sospecha la presencia de gramnegativos, dada la elevada mortalidad por esta causa. Se utilizarán cefalosporinas y se evitarán, en lo posible, las dosis elevadas de aminoglucósidos⁵⁰.

La prevalencia de mediastinitis en el TC es ligeramente superior a la observada en otros procedimientos con esternotomía media para cirugía cardiovascular. Así, el grupo de Pittsburg⁵¹ presenta una cifra del 8 % de mediastinitis para el TC y del 9 % para el TCP. Los agentes patógenos más habituales son *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, las enterobacteriáceas y *Pseudomonas aeruginosa*. Algunos autores⁵² han descrito casos atribuidos a *Mycoplasma hominis*. Este tipo de infección suele presentarse entre las dos semanas y un mes después de la cirugía y es muy rara en un período posterior. El tratamiento requiere el desbridamiento quirúrgico y el uso prolongado de antibióticos⁵³.

Las infecciones respiratorias en la fase tardía del TC (superior a un mes) constituyen una nueva dificultad para el paciente. Los agentes oportunistas rompen

TABLA IV
Infecciones más frecuentes en el trasplante cardíaco

Periodo inmediato (primer mes del trasplante cardíaco)	
Neumonía	Bacilos gramnegativos
Mediastinitis	<i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus aureus</i>
Bacteriemias	<i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> , bacilos gramnegativos, <i>Candida albicans</i>
Infecciones cutáneas	<i>Herpes simplex</i>
Infecciones urinarias	Bacilos gramnegativos, enterococos, <i>Candida albicans</i>
Periodo tardío (después del primer mes del trasplante cardíaco)	
Virus	Citomegalovirus, <i>Herpes simplex</i>
Bacterias	Listeria, nocardia, legionella, micobacterias
Hongos	Aspergillus, criptococos, candida
Protozoos	<i>Pneumocystis carinii</i> , <i>Toxoplasma gondii</i>



el difícil equilibrio que constituye el huésped inmunológicamente deprimido. Además, el diagnóstico diferencial en esta fase no es fácil, ya que deberá distinguirse la infección de cualquier otro cuadro clínico posible, como el edema o la hemorragia pulmonares o el embolismo. Los agentes más frecuentes en la fase tardía se recogen en la tabla IV, aunque se observa una gran diferencia según el centro donde se realizó el trasplante. Así, para Montgomery et al⁴⁶ la infección tardía por *Pneumocystis carinii* es la más habitual, mientras que para otros autores⁴⁹ este tipo de microorganismo no se encontró en ningún caso. El procedimiento habitual para establecer el diagnóstico contempla, además de la valoración clínica y radiológica, la utilización del lavado broncoalveolar y la biopsia transbronquial. Con ello el diagnóstico se asegura en alrededor del 90 % de los casos.

Si se descubre la presencia de *Pneumocystis carinii*, puede utilizarse trimetoprim + sulfametoxazol a dosis altas por vía endovenosa, o pentamida, aunque esta última tiene mayor número de efectos adversos⁵⁴. Si el responsable es *Nocardia asteroides*, el riesgo de diseminación hematogena es alto y debe iniciarse rápidamente el tratamiento con sulfonamidas, minociclina o cotrimoxazol⁵⁵. Una observación interesante realizada en pacientes con TC, atribuye un mayor riesgo de infección por micobacterias atípicas a aquellos que previamente estuvieron afectados por *Nocardia*, aunque no se conocen las causas de esta asociación⁵⁶.

La infección por *Aspergillus* es también tardía y grave, especialmente por la dificultad en realizar el diagnóstico correcto. El tratamiento habitual contempla la anfotericina B. Se ha intentado con éxito el uso de itraconazol en dos casos de aspergilosis aguda presentada a los dos meses de TC⁵⁷.

Legionella pneumophila es otro agente generalmente nosocomial relacionado con la infección tardía en el TC^{58, 59} que, en caso de sospecharse, requiere el uso de eritromicina por un largo período de tiempo⁵⁹.

La infección por citomegalovirus (CMV) es la más frecuente e importante de todas las infecciones víricas en los pacientes con TC⁶⁰. El cuadro clínico puede ser de infección primaria, de reactivación de una infección latente o de reinfección a partir del corazón trasplantado, y está íntimamente relacionado con el estado inmunitario del individuo y con la correcta relación inmunológica entre donante y receptor⁶¹. El período de mayor riesgo de infección vírica se sitúa entre 1-4 meses post-trasplante y se ha relacionado con un descenso en la inmunidad celular⁶². El diagnóstico se sospecha por la seroconversión o por un aumento en el título de anticuerpos, junto con la aparición de IgM específicas y se confirma por la observación de las lesiones histopatológicas típicas de las biopsias pulmonares, hepáticas o del tracto digestivo, junto con el aislamiento del CMV de muestras respiratorias, sange, orina o biopsias de tejidos. Para el tratamiento de las infecciones diseminadas se ha utilizado con éxito de ganciclovir⁶². Algunos autores proponen la prevención frente a la infección primaria,

utilizando globulina hiperinmune de manera profiláctica⁶⁴. Otros ensayan vacunas antivíricas, dada la elevada prevalencia de este tipo de infección⁶⁵, pero con resultados variables.

El diagnóstico de un proceso infeccioso en el TC es un ejercicio clínico no siempre fácil de resolver. El uso de corticosteroides puede enmascarar la fiebre y el aspecto del paciente. Por otra parte, el diagnóstico diferencial con el rechazo del órgano debe siempre estar presente. Los hallazgos de laboratorio no siempre son diagnósticos, ya que los resultados se modifican por los fármacos inmunosupresores y, además, estos pacientes están igualmente expuestos a los procesos respiratorios intercurrentes en la época del trasplante. El resultado final es que los pacientes con TC requieren observaciones clínicas cuidadosas, hospitalizaciones frecuentes y el uso de métodos diagnósticos invasivos. La monitorización mediante procedimientos citoimmunológicos de los fenotipos CD₄ y CD₈ linfocitarios ha permitido valorar, con un ligero margen de error, la diferencia entre infección y rechazo, en cuyo caso se justifica el uso de técnicas invasivas para confirmar el diagnóstico⁶⁶. El tratamiento de elección tampoco es fácil de decidir, dada la coexistencia obligada con otros fármacos y la alta posibilidad de efectos secundarios. En los casos de infección oportunista, la dosis de inmunosupresores debe situarse en el menor nivel posible, que, sin disminuir el efecto prioritario, no favorezca el desarrollo de la infección. La prevención de las infecciones se realiza desde distintas perspectivas. Así, la correcta relación serológica entre donante y receptor es un elemento muy importante para evitar infecciones por toxoplasma, hepatitis o citomegalovirus. La profilaxis antimicrobiana es una decisión controvertida. Sin embargo, los pacientes con intradermorreacción a la tuberculina (+) son candidatos a profilaxis con isoniacida⁶⁷. También la infección por *Herpes simplex* puede reducirse con el uso profiláctico de acyclovir⁶⁸. Los pacientes con TC son candidatos a la vacunación antigripal anual. En el caso de utilizar la vacuna antineumocócica, deberá administrarse unas dos semanas antes de la cirugía⁶⁹, aunque este tipo de vacuna sólo se ha mostrado extensamente beneficiosa en una población minera africana⁷⁰.

Los fármacos inmunosupresores utilizados en la prevención y el tratamiento del rechazo en el TC (corticosteroides, azatioprina, gammaglobulina antitumocítica, ciclosporina y más recientemente, anticuerpos monoclonales) producen múltiples complicaciones y efectos secundarios en diversos órganos y tejidos, de los que el pulmón no es ajeno⁷¹. De todos ellos, el más ampliamente utilizado es la ciclosporina, a cuya aparición se debe, en parte, el éxito experimentado por los programas de TC en todo el mundo⁴. El mecanismo de acción de la ciclosporina, al bloquear únicamente la inmunidad celular mediada por linfocitos T y en permitir la defensa humoral y linfocitaria B, ha supuesto una reducción importante en el riesgo de infección, en comparación con otros fármacos utilizados previamente⁷². El riesgo de malignidad rela-



cionada con este fármaco es función de la dosis utilizada. Con las dosis bajas que se emplean en la actualidad se han documentado únicamente un 0,5 % de linfomas no-Hodgkinianos, cifra muy inferior a la relacionada con la inmunosupresión convencional⁷³. La nefrotoxicidad es la complicación más habitual de la ciclosporina⁷⁴, lo que puede hacer peligrar la continuidad del tratamiento con este fármaco. La toxicidad pulmonar es escasa, aunque se ha descrito una disminución de la capacidad de difusión pulmonar para el CO, relacionada con la dosis de ciclosporina utilizada⁷⁵ y se ha observado la aparición de neumonitis intersticial en pacientes con trasplante de médula ósea que eran medicados con ciclosporina y radioterapia⁷⁶. El uso de corticoides en el TC puede activar una tuberculosis latente, por lo que deberá descartarse la presencia del bacilo de Koch ante la sospecha clínica o radiológica⁷⁷. El uso de anticuerpos monoclonales (OKT-3) se ha relacionado, aunque de manera infrecuente, con la aparición de cuadros de broncoespasmo⁷¹ y se ha descrito un episodio de edema de pulmón en un caso de trasplante renal, aunque relacionado también con la sobrecarga de líquidos⁷⁸.

La función pulmonar mejora con el TC. A los nueve meses de la intervención se observa un cambio significativo en la capacidad pulmonar total, en la capacidad vital y en el FEV₁, relacionados con la mejoría en la insuficiencia cardíaca. La PaO₂ mejora paralelamente a los cambios en la relación ventilación/perfusión y la normalización en la PaCO₂ es atribuible a la mejor ventilación alveolar, previamente aumentada por el edema pulmonar. Se observa también una mejora en la presión inspiratoria máxima, que va de acuerdo con los cambios en el estado general y en la fuerza muscular, tras la reincorporación a una vida normal²⁰ (tabla II).

Los programas de rehabilitación que siguen al TC logran mejorar la capacidad de ejercicio y la calidad de vida de estos pacientes. Tras un período de dos años del TC, la mayoría de pacientes pueden realizar correctamente un programa de ejercicio submáximo, con una buena respuesta en la tensión arterial y en la ventilación. El ejercicio máximo se ve limitado por la aparición de síntomas musculares periféricos y no por una respuesta cardíaca incorrecta⁷⁹. La adaptación al ejercicio del corazón denervado es diferente a la del individuo con la respuesta cardíaca original. Las propiedades contráctiles están conservadas, pero la respuesta de la frecuencia y de la presión arterial no están controladas por el estímulo vagal y deben ajustarse por las catecolaminas circulantes^{80, 81}. El VO₂, la concentración de ácido láctico y la ventilación son mayores que en un grupo control⁸¹. Los programas de ejercicio para pacientes con TC deben ser muy graduales y lentamente progresivos, así como aeróbicos y limitados por la aparición de síntomas⁸². Uno de los centros de rehabilitación con mayor experiencia en programas para TC es el Centro de Rehabilitación de Toronto, en cuyo grupo se ha descrito el caso de un paciente con TC, que, muy motivado desde el punto de vista psicológico y convenientemente preparado,

terminó con éxito la marathón de Boston de 1985⁸³.

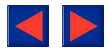
El éxito de los programas de TC se consigue con el esfuerzo colectivo de un grupo de especialistas que controlan cada uno de los aspectos relacionados. Ya sea en manos del anestesiólogo, del intensivista o del cardiólogo, el pulmón no permanece al margen de una historia que tiene al corazón como principal protagonista. Esperemos que, en un futuro inmediato, los programas conjuntos de TCP o de pulmón aislado permitan a la neumología disponer de una perspectiva terapéutica, hasta ahora reservada sólo a otros órganos.

Agradecimientos

El autor agradece a los Dres. M. Gurgui de la Unitat de Malalties Infeccioses y al Dr. J. Sanchis de la Unitat de Funció Pulmonar, ambos del Hospital de la Sta. Creu i Sant Pau, la corrección del manuscrito y a la Srta. Rosa Baquero la transcripción mecanográfica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Barnard CT. The operation. A human cardiac transplant: An interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital. Cape Town. S Afr Med J 1967; 41:1.271-1.274.
2. Lower RR, Shumway NE. Studies on the orthotopic homotransplantation of the canine heart. Surg Forum 1960; 11:18-23.
3. Copeland JG, Emery RW, Levinson MM et al. Selection of patients for cardiac transplantation. Circulation 1987; 75:2-9.
4. Fragomeni LS, Kaye MP. The registry of the International Society for Heart Transplantation: Fifth official report. 1988. J Heart Transplantation 1988; 7:249-253.
5. Schroeder JS, Hunt S. Cardiac transplantation update 1987. JAMA 1987; 258:3.142-3.145.
6. McGregor CGA. Current state of heart transplantation. Brit J Hosp Med 1987; 37:316-318.
7. Evans RW. The economics of heart transplantation. Circulation 1987; 75:63-76.
8. Christopherson LK, Griep RB, Stinson EB. Rehabilitation after cardiac transplantation. JAMA 1976; 236:2.082-2.084.
9. Ballester M, Pons G, Obrador D et al. Ciclosporina en el trasplante cardíaco: un tratamiento en evolución. Med Clin 1986; 86:600-603.
10. Trasplante cardíaco en España 1985-1986. Rev Esp Cardiol. 1987; 40 (supl. II)
11. Evans RW, Manninen DL, Gersh BJ et al. The need for and supply of donor hearts for transplantation. J Heart Transplantation 1984; 4:57-61.
12. Krueger H. Economic analysis of solid transplantation: a review for policy makers. Health Policy 1989; 13:1-17.
13. Garrison Jr LP. The medical costs of heart transplantation. En: Evans RW, Manninen DL, Overcast TD. The National Heart Transplantation Study: Final report. Seattle: Battelle Human Affairs Research Center 1984; 28:1-28.49.
14. Reitz BA, Wallwork JL, Hunt SA et al. Heart-lung transplantation. Successful therapy for patients with pulmonary vascular disease. N Engl J Med 1982; 306:557-564.
15. Griffith BP. Cardiopulmonary transplantation-growing pains. Intern J Cardiol 1987; 17:119-126.



16. Smyth RL, Higenbottam TW, Scott JP, Wallwork J. Transplantation of the lungs. *Respir Med* 1989; 83:459-466.
17. Hutter J, Despins P, Higenbottam TW et al. Heart-lung transplantation: better use of resources. *Am J Med* 1988; 85:4-11.
18. Dark J, Corris PA. The current state of lung transplantation. *Thorax* 1989; 44:689-692.
19. Gibson GJ. Clinical tests of respiratory function. London: MacMillan Press 1984; 240-242.
20. Casan P, Sanchis J. Función pulmonar en el trasplante cardíaco. *Rev Esp Cardiol* 1987; 40(Supl II):79-83.
21. Hales CA, Kazemi H. Pulmonary function after uncomplicated myocardial infarction. *Chest* 1977; 72:350-358.
22. Light RW, George RB. Serial pulmonary function in patients with acute heart failure. *Arch Int Med* 1983; 143:429-433.
23. Pett SB, Wernly JA. Respiratory function in surgical patients. Perioperative evaluation and management. En: Nyhusud LM, ed. *Surgery annual*. Norwalk: Appleton & Lang 1988; 311-329.
24. Addonizio LJ, Gersony WM, Robbins RC et al. Elevated pulmonary vascular resistance and cardiac transplantation. *Circulation* 1987; 76(suppl V):52-55.
25. Rubin L, Mendoza J, Hood M et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (Epoprostenol). Results of a randomized trial. *Ann Intern Med* 1990; 112:485-491.
26. Young JN, Yazbeck J, Esposito G. The influence of acute preoperative pulmonary infarction on the results of heart transplantation. *J Heart Transplantation* 1986; 5:20-22.
27. Hetzer R, Warnecke H, Schuler S. The donor heart: procurement, selection, and preservation. *Transplant Proc* 1986; 18(suppl III):27-30.
28. Baumgartner WA. Evaluation and management of the heart donor. En: Baumgartner WA, Reitz BA, Achuff SC, eds. *Heart and heart-lung transplantation*. Philadelphia: WB Saunders Co 1990; 86-102.
29. Hensley FA, Martin DE, Larach DR, Romanoff ME. Anaesthetic management for cardiac transplantation in North America 1986 survey. *J Cardiothorac Anesth* 1987; 1:420-437.
30. Flaherty JT, Magee PA, Gardner TL et al. Comparison of intravenous nitroglycerin and sodium nitroprusside for treatment of acute hypertension developing after coronary artery bypass surgery. *Circulation* 1982; 65:1.072-1.077.
31. Borel JF, Feurer C, Magnee C et al. Effect of the new antilymphocytic peptide cyclosporin A in animals. *Immunology* 1977; 32:1.017-1.025.
32. Borel JF, Wiesinger D. Studies on the mechanism of action of cyclosporin A. *Br J Pharmacol* 1979; 66:66p-67p.
33. Oyer PE, Stinson EB, Jamieson SW et al. Cyclosporine in cardiac transplantation: a 2 1/2 year follow-up. *Transpl Proc* 1983; 15(suppl):2.546-2.552.
34. Hardesty RL, Griffith BP, Debski RF, Bahnsen HT. Experience with cyclosporine in cardiac transplantation. *Transplant Proc* 1983; 15(suppl):2.553-2.558.
35. Wallwork J, Cory-Pearce R, English TAH. Cyclosporine for cardiac transplantation UK trial. *Transplant Proc* 1983; 15(suppl):2.559-2.566.
36. Copeland JG, Stinson EB. Human heart transplantation. *Curr Prob Cardiol* 1979; 4:4-51.
37. Baumgartner WA, Reitz BA, Oyer PE et al. Cardiac homotransplantation. *Curr Prob Surg* 1979; 16 (suppl 9):1-61.
38. Baldwin JC, Shumway NE. Cardiac transplantation. *Z Cardiol* 1985; 74 (suppl):39-45.
39. Pennock JL, Oyer PE, Reitz BA et al. Cardiac transplantation in perspective for the future. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 83:168-177.
40. Hofflin JM, Potasman J, Baldwin JC et al. Infectious complications in heart transplant recipients receiving cyclosporine and corticosteroids. *Ann Intern Med* 1987; 106:209-216.
41. Jamieson SW, Reitz BA, Oyer PE et al. Current management of cardiac transplant recipients. *Br Heart J* 1979; 42:703-708.
42. Gentry LO, Zeluff BJ. Diagnosis and treatment of infection in cardiac transplant patients. *Surg Clin North Am* 1986; 66 (suppl 3):459-465.
43. Frazier OH, Cooley DA, Painvin GA et al. Cardiac transplantation at the Texas Heart Institute: comparative analysis of two groups of patients (1968-1969) and (1982-1983). *Ann Thorac Surg* 1985; 39:303-307.
44. Frazier OH, Cooley DA. Cardiac transplantation. *Surg Clin North Am* 1986; 66(supl 3):477-489.
45. Remington JS, Gaines JD, Griep RB, Shumway NE. Further experience with infection after cardiac transplantation. *Transplant Proc* 1972; 4(suppl):699-705.
46. Montgomery JR, Barrett FF, Williams Jr TW. Infectious complications in cardiac transplant patients. *Transplant Proc* 1973; 5:1.239-1.243.
47. Cooper DKC, Lanza RP, Oliver S et al. Infectious complications after heart transplantation. *Thorax* 1983; 38:822-828.
48. Schneider JR, Alyono D, Schwarz JR et al. Human cardiac transplantation at the University of Minnesota. *Minn Med* 1984; 67:209-217.
49. Mammana RB, Petersen EA, Fuller JK et al. Pulmonary infections in cardiac transplant patients: modes of diagnosis, complication, and effectiveness of therapy. *Ann Thorac Surg* 1983; 36:700-705.
50. Stinson EB, Bieber CP, Griep RB et al. Infectious complications after cardiac transplantation in man. *Ann Intern Med* 1971; 74:22-36.
51. Trento A, Dummer JS, Hardesty RL et al. Mediastinitis following heart transplantation: incidence, treatment and results. *J Heart Transplant* 1984; 3:336-340.
52. Steffenson DO, Dummer JS, Granick MS et al. Sternotomy infections with *Mycoplasma hominis*. *Ann Intern Med* 1987; 106:204-208.
53. Pearl SN, Weiner MA, Dibbell DG. Sternal infection after cardiac transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 83:632-634.
54. Mill J. *Pneumocystis carinii* and *Toxoplasma gondii* infections in patients with AIDS. *Rev Infect Dis* 1987; 8:1.001-1.004.
55. Gold JWM, Kinderlehrer PA. Nocardiosis. En: Reese RE, Douglas RG, Eds. *A practical approach to infectious diseases*. Boston: Little Brown Co 1986; 503-504.
56. Simpson GL, Raffin TA, Remington JS. Association of prior nocardiosis and subsequent occurrence of nontuberculous mycobacteriosis in a defined immunosuppressed population. *J Infect Dis* 1982; 146:211-219.
57. Faggian G, Livi V, Bortolotti V et al. Itraconazole therapy for acute invasive pulmonary aspergillosis in heart transplantation. *Transplant Proc* 1989; 21(suppl):2.506-2.507.
58. Copeland J, Wieden M, Feinberg W et al. Legionnaire's disease following cardiac transplantation. *Chest* 1981; 79:669-671.
59. Fuller J, Lewinson MM, Kline JR, Copeland J. Legionnaire's disease after heart transplantation. *Ann Thorac Surg* 1985; 39:308-311.
60. Onorato IM, Morens DM, Martone WJ, Stansfield SK. Epidemiology of cytomegalovirus infections: recommendations for prevention and control. *Rev Infect Dis* 1985; 7:479-497.
61. Rubin RH, Wilson EJ, Barret LV, Medearis DN. Primary cytomegalovirus infection following cardiac transplantation in a murine model. *Transplantation* 1984; 37:306-310.
62. Pollard RB, Rand KH, Arvin AM, Merigan TC. Cell-mediated immunity to cytomegalovirus infection in normal subjects and cardiac transplant patients. *J Infect Dis* 1978; 137:541-549.
63. Merigan TC, Lane HC. Cytomegalovirus infection and treatment with ganciclovir. *Rev Infect Dis* 1988; 10(suppl):S-457-S-572.
64. Snyderman DR, Werner BG, Heinze-Lacey B et al. Use of cytomegalovirus immune-globulin to prevent cytomegalovirus disease in renal transplant recipients. *N Engl J Med* 1987; 317:1.049-1.054.
65. Osbord JE. Cytomegalovirus: pathogenicity, immunology, and vaccine initiatives. *J Infect Dis* 1981; 143:618-630.
66. Hammer C, Klauke D, Lersch C et al. Cytoimmunologic monitoring (CIM) for differentiation between cardiac rejection and viral, bacterial, or fungal infections: its specificity and sensitivity. *Transplant Proc* 1989; 21:3.631-3.633.
67. American Thoracic Society. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134:355-363.
68. Gold D, Corey L. Acyclovir prophylaxis for herpes simplex virus infection. *Antimicrob Ag Chemoter* 1987; 31:361-367.
69. American College of Physicians. Health and public policy committee. Pneumococcal vaccine. *Ann Intern Med* 1986; 104:118-120.



70. Simberkoff MS, Cross AP, Al-Ibrahim M et al. Efficacy of pneumococcal vaccine in high-risk patients. Results of a Veterans Adm Coop Study. *N Engl J Med* 1986; 315:1.318-1.327.

71. Cameron DE, Traill TA. Complications of immunosuppressive therapy. En: Baumgartner WA, Reitz BA, Achuff SC Eds. *Heart and heart-lung transplantation*. Philadelphia: WB Saunders Co 1990; 237-248.

72. Dresdale AR, Drusin RE, Lamb J et al. Reduced infection in cardiac transplant recipients. *Circulation* 1985; 72(suppl II):237-240.

73. Penn I. Lymphomas complicating organ transplantation. *Transplant Proc* 1983; 15(suppl 1):2.790-2.797.

74. Kahan BD. Immunosuppressive therapy with cyclosporine for cardiac transplantation. *Circulation* 1987; 75:40-56.

75. Casan P, Sanchis J, Cladellas M et al. Diffusing lung capacity and cyclosporine in patients with heart transplants. *J Heart Transplant* 1987; 6:54-56.

76. Hamilton PJ, Pearson ADJ. Bone marrow transplantation and the lung. *Thorax* 1986; 41:497-502.

77. Baumgartner WA. Infection in cardiac transplantation. *J Heart Transplant* 1983; 3:75-80.

78. Ortho Multicenter Transplant Study Group. A randomized clinical trial of OKT-3 monoclonal antibody for acute rejection of cadaveric renal transplants. *N Engl J Med* 1985; 313:337-342.

79. Kavanagh T, Yacoub M, Mertens D et al. Cardio-respiratory responses to exercise training after orthotopic cardiac transplantation. *Circulation* 1987; 77:162-171.

80. Pope S, Stinson E, Daughters G et al. Exercise response of the denervate heart in long-term cardiac transplant recipients. *Am J Cardiol* 1980; 46:213-218.

81. Savin W, Haskell W, Schroeder J, Stinson E. Cardio-respiratory responses of cardiac transplant patients to graded, symptom-limited exercise. *Circulation* 1980; 62:55-60.

82. Spuires R, Arthur P, Gau G et al. Exercise after cardiac transplantation. *J Cardiac Rehabil* 1983; 3:570-574.

83. Kavanagh T, Yacoub M, Campbell R, Mertend D. Marathon running after cardiac transplantation: a case history. *J Cardiopul Rehabil* 1986; 6:16-20.