

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA
FACULTAT DE MEDICINA
DEPARTAMENT DE CIÈNCIES MORFOLÒGIQUES

HOSPITAL UNIVERSITARI “VALL D’HEBRON”
SERVEI D’ ANATOMIA PATOLÒGICA

TESIS DOCTORAL

**“ESTUDIO MORFOLÓGICO Y MORFOMÉTRICO DE LA BIOPSIA
TRANSBRONQUIAL EN TRASPLANTE PULMONAR Y SU
EVOLUCIÓN CLÍNICO-PATOLÓGICA”**

TESIS PRESENTADA POR:

Eloy Caballero Mendoza,
para optar al grado de Doctor en Anatomía Patológica

DIRECTOR DE TESIS
Joaquim Majó Masferrer

CODIRECTORA DE TESIS
Inés María de Torres Ramírez

Barcelona, febrero de 2004

A mi madre,
quien dio sentido a mi vida

A Dios.

A mi País.

A toda mi familia

Especialmente a Santiago Aurteneche Urigüen
y a toda su familia
A Lucia Saez-Benito Ferrer

Al Dr. Jesús Ancer Rodríguez, a la Dra Oralia Barbosa

Al Hospital Universitario “Dr J.E. González” y
a la Facultad de Medicina de la
Universidad Autónoma de Nuevo León

A todo el personal técnico, de enfermería y secretarial del Servei d’
Anatomía Patològica del Hospital Vall d’Hebron

Especialmente a los directores de mi tesis
Dr. Joaquím Majó y Dra Inés de Torres

A todas mis amigos y amigas conocidos en Barcelona

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Consideraciones generales	2
1.2. Historia del trasplante pulmonar	4
1.3. Situación actual del trasplante pulmonar	7
1.4 Complicaciones en pacientes con de trasplante pulmonar	10
1.4.1 Fallo primario del injerto	10
1.4.2 Respuesta de implantación	10
1.4.3 Dehiscencia de la anastomosis bronquial	12
1.4.4 Estenosis bronquial	13
1.4.5 Infecciones posquirúrgicas al trasplante pulmonar	14
1.4.6 Rechazo del injerto	21
1.4.6.1 Rechazo agudo	23
1.4.6.2 Rechazo crónico	25
1.4.7 Enfermedades linfoproliferativas y otras neoplasias	28
1.4.8 Recurrencia de la enfermedad primaria	29
1.4.9 Complicaciones pleurales	30
1.4.10 Tromboembolismo pulmonar y trombosis venosa	31
1.4.11 Retrasplante	31
1.5 La biopsia transbronquial y endobronquial como método diagnóstico en general.	31
1.6 Utilidad de la biopsia transbronquial en el manejo del trasplante pulmonar	34
1.7 Autopsia de pacientes con trasplante pulmonar	37

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	40
3. MATERIAL Y MÉTODOS	43
4. RESULTADOS	59
4.1 Estudio morfométrico de las BTB	60
4.2 Descripción de la patología que fue causa de TP en este programa	75
4.3 Estudio sobre la evolución en las indicaciones y diagnósticos de las BTB	78
4.4 Comparación entre los subgrupos histórico y reciente	80
4.5 Análisis de los grupos en relación a la indicación de la BTB	82
4.6 Estudio de los subgrupos en relación con los días postrasplante en que fue realizada la BTB	84
4.7 Análisis de los grupos en relación al período en que se realizaron las BTB y a las indicaciones	88
4.8 BTB por trasplante pulmonar	91
4.9 Supervivencia de los grupos histórico y reciente	92
5. DISCUSIÓN	119
5.1 Consideraciones generales	120
5.2 Morfometría de la BTB. Representividad de la BTB	120
5.3 Indicaciones clínicas del trasplante pulmonar	127
5.4 Evolución de las indicaciones y los diagnósticos de las BTB	131
5.5 BTB por trasplante	137
5.6 Supervivencia por grupos histórico y reciente	138
6. CONCLUSIONES	140
7. BIBLIOGRAFÍA	143

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Consideraciones generales

El trasplante pulmonar (TP) en humanos ha demostrado ser una opción terapéutica efectiva en pacientes con diversas enfermedades pulmonares en etapa terminal. Debido al perfeccionamiento de la técnica de reimplantación, esquemas de inmunosupresión, cuidados postoperatorios, entre otros; la mortalidad posquirúrgica ha disminuido y actualmente los problemas están en relación a la detección temprana de complicaciones postrasplante como el rechazo agudo, la infección y el rechazo crónico.

La estrategia actual para el diagnóstico y control de las complicaciones durante el seguimiento de pacientes con trasplante pulmonar incluye la realización de biopsias transbronquiales (BTB). La sensibilidad y especificidad de este procedimiento diagnóstico es variable. Aunque existen estudios sobre la sensibilidad de la BTB, pocos de estos estudios se han realizado en BTB de pacientes con TP. Las anormalidades observadas en la BTB pueden ser determinantes para emitir un diagnóstico e implementar un tratamiento (p.ej. rechazo, infección por CMV y otros) ó pueden sugerir de inmediato otro proceso patológico que deberá ser comprobado por diversos métodos diagnósticos (p.ej. cultivos en caso de infección).

Las limitaciones para emitir un diagnóstico específico por parte del patólogo pueden relacionarse a los artefactos producidos durante la obtención del espécimen (broncoscopia), muestreo inadecuado, sobreinterpretación de artefactos,

variaciones normales o hallazgos inespecíficos. En pacientes con TP se ha sugerido un número de 10 fragmentos como el óptimo de BTB que está directamente relacionado con sensibilidad alta. Aunque es conocido que los hallazgos histopatológicos identificados en BTB de pacientes con TP no son uniformes, existe el postulado ampliamente utilizado de que el 5 es el número de fragmentos considerado como una de las variables más importantes en la sensibilidad de este método diagnóstico. Sin embargo, otros factores como el tamaño de la BTB, el área alveolada, el número de vasos acinares, entre otros no han sido analizados en este grupo de pacientes.

La experiencia clínica y anatomopatológica acumulada en programa de trasplante pulmonar del Hospital Vall d'Hebron nos ha llevado a considerar y por lo tanto a estudiar dos facetas importantes de las BTB. En primer lugar creemos que el valor diagnóstico de las BTB en pacientes con TP podría depender de diversas variables diferentes del número de fragmentos pero relacionadas de forma importante con su representatividad, tales como el área total, área alveolada y número de vasos acinares visibles al examinar una BTB, las cuales serán analizadas en este trabajo.

Por otro lado, pretendemos comprobar la utilidad diagnóstica de las BTB con diferentes indicaciones y en diferentes periodos postrasplante; así como analizar la disminución del número de biopsias de control en la vigilancia actual de los injertos.

1.2 Historia del trasplante de órganos en general y del trasplante pulmonar

Los primeros antecedentes documentados de trasplante de órganos datan de 1000 años antes de Cristo, en Egipto, donde se realizaban injertos de piel; y en la India, 700 años antes de Cristo, donde se utilizaba el trasplante de piel de los glúteos para reconstruir la nariz. Posteriormente, en los primeros años de la cristiandad, a comienzos del siglo IV, se documentó el trasplante milagroso de la pierna de una persona de raza negra sobre el muñón de un feligrés de raza blanca. Este acontecimiento fue atribuido a los médicos y Santos Damián y Cosme. (1)

Los esfuerzos por trasplantar partes de un ser vivo a otro no cesaron y los primeros logros llegaron en el siglo XIX. El primer trasplante autólogo de piel se remota al año de 1823, cuando Carl Bunger lo utilizó para corregir un defecto nasal. Pero el acontecimiento histórico que marcó el curso de la era de los trasplantes fue el descubrimiento por parte de Karl Landstainer, en 1901, de los grupos sanguíneos ABO, quien mostró que era necesaria la compatibilidad entre el donante y el receptor para evitar el rechazo del tejido trasplantado.

La experimentación animal y clínica en el trasplante avanzó de forma paralela. Otro evento importante sucedió con el corazón, órgano que fue trasplantado por primera vez en el año de 1942, cuando Demikjov implantó el corazón de un donante en un receptor que mantenía también el suyo. El sujeto

sobrevivió seis días. Al mismo tiempo se ensayo el trasplante cardiopulmonar y se inició el estudio de agentes inmunosupresores para evitar la pérdida del injerto. (2)

El primer trasplante experimental de pulmón y corazón se realizó en perros por Demikhov VP (2), en el año de 1946, en la ex-URSS; un año después, el mismo Dr. Demikhov informó sobre el primer trasplante pulmonar experimental de lóbulo medio en un perro que sobrevivió 7 días y que murió por dehiscencia de la sutura bronquial. (3)

Durante los años 50 se realizaron estudios para entender la fisiología y mejorar la técnica de re-implantación. En los años 60, el gran avance científico sobre el conocimiento de la inmunología del trasplante culminaron en el primer trasplante pulmonar (TP) realizado en humanos. Dicho procedimiento fue realizado por el Dr. James Hardy en junio de 1963 en la Universidad de Mississippi, en los Estados Unidos de Norteamérica.(4) Entre los años de 1963 a 1978, en todo el mundo, 38 pacientes habían recibido un trasplante pulmonar, 9 sobrevivieron más de dos semanas y solamente dos receptores tuvieron una supervivencia mayor de un mes (5).

La anastomosis bronquial recibió atención especial en la historia del trasplante pulmonar en primer lugar por la experiencia de Demiknow (3) en el primer trasplante experimental y en segundo lugar por ser una de las principales causas de complicaciones durante los primeros años de los trasplantes pulmonares en humanos. (5)

Los métodos de preservación de tejidos también fueron cruciales en el desarrollo del trasplante. Así, tanto los programas Europeos como los Norteamericanos optaron por utilizar métodos de preservación de tejido como la hipotermia, realizando perfusión a través de la vasculatura pulmonar con lo que se logró una preservación celular directa. La administración de presión positiva intermitente durante la obtención de los pulmones y la administración de surfactante disminuyeron las complicaciones después de la implantación de los pulmones. (6)

No fue hasta la década de los 80 cuando se logró el primer TP con éxito en un paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica en Toronto, Canadá, durante el año de 1986, el éxito de este trasplante fue debido a la disposición de esquemas de inmunosupresión efectivas y tolerables y a la optimización de la técnica de circulación bronco pulmonar colateral del injerto y la revascularización bronquial. (7) En consecuencia hubo una expansión de esta modalidad terapéutica para pacientes con enfermedad pulmonar terminal en centros especializados de todo el mundo.

Durante los primeros años del TP, las complicaciones relacionadas con la dehiscencia de la anastomosis bronquial, el daño de reperfusión, las infecciones y el rechazo vascular fueron las principales causas de morbi-mortalidad de los pacientes trasplantados. Muchos estudios e investigaciones se centraron en analizar estas limitaciones, logrando mejorar la supervivencia de los pacientes; además de las mejoras en la técnica quirúrgica, los avances en el cuidado crítico y

el desarrollo de nuevos esquemas de inmunosupresión que también se reflejaron en mayor supervivencia de los pacientes trasplantados.

Otro de los avances que disminuyeron las complicaciones postrasplante fue el mantenimiento de una fracción inspirada de oxígeno de 1.0 durante el obtención de los pulmones, de esta manera se suministraba un medio ambiente rico en oxígeno para la actividad metabólica de los pulmones durante el intervalo de isquemia. Finalmente la administración de prostanoïdes en la circulación pulmonar han demostrado mejorar la función del injerto. (8) Por el momento las técnicas actuales de preservación proveen una función del injerto aceptable después de intervalos de isquemia largos de hasta 6 u 8 horas.

Actualmente, la disminución de la funcionalidad del injerto pulmonar es manifestado por desarrollo a largo plazo del síndrome de bronquiolitis obliterativa, convirtiéndose junto con desarrollo a corto plazo del rechazo agudo y las infecciones en las principales causas de morbi-mortalidad en los receptores de TP. (8)

1.3 Situación actual del trasplante pulmonar

En el inicio del nuevo milenio el TP es considerado como un método terapéutico efectivo para más del 80% de los pacientes cuidadosamente seleccionados en hospitales de excelencia (8). En el registro internacional de la Sociedad Trasplante

de Corazón y Pulmón se han informado hasta el 2003 más de 14,000 TP. (9)

Una de las limitaciones principales en el TP es la disponibilidad de órganos, que se manifiesta con un incremento de pacientes en lista de espera para recibir un órgano, este incremento se ha estimado en Estados Unidos de América de 1 a 1.5 años para trasplante único o trasplante bipulmonar, respectivamente. (8) Mientras que en España el tiempo de espera para recibir un TP se sitúa entre 3 y 6 meses. (10)

Los candidatos a trasplante pulmonar son pacientes con enfermedades pulmonares sin otra opción terapéutica quirúrgica o médica y con supervivencia limitada. Los grupos de enfermedades que son candidatos a trasplantes incluyen a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica no bronquiectásica, a la mucoviscidosis, y otras enfermedades bronquiectásicas, a la fibrosis pulmonar idiopática, a la hipertensión pulmonar sin enfermedad cardíaca congénita, a la hipertensión pulmonar secundaria con enfermedad cardíaca congénita y menos comunes a la fallo orgánico múltiple y el retrasplante por bronquiolitis obliterativa. (11-12)

En niños, el trasplante pulmonar está indicado en enfermedades vasculares cardio-pulmonares, mucoviscidosis, bronquiolitis obliterativa, fibrosis pulmonar y displasia broncopulmonar. (11) La linfangioleiomiomatosis, la deficiencia de alfa 1 antitripsina, la sarcoidosis y la neumonitis intersticial de células gigantes son otras de las indicaciones de trasplante pulmonar.

En la evaluación de los pacientes candidatos para TP es necesario cumplir con las siguientes características(10):

- . enfermedad grave desde el punto de vista clínico y fisiológico
- . tratamientos médico inefectivos
- . esperanza de vida de 2 a 3 años
- . potencial de rehabilitación
- . estado nutricional aceptable
- . perfil psicosocial satisfactorio
- . adecuada cobertura del procedimiento y de los cuidados posquirúrgicos.

La mortalidad durante el primer año después del trasplante esta relacionada con el desarrollo de rechazo agudo, infección y pérdida de la función inmediata del injerto, los cuales contribuyen en aproximadamente un 30% de las muertes. En la actualidad, la complicación crónica más importante que puede desarrollarse a partir de los 6 meses del TP, es el aparición del rechazo crónico de la vía aérea, manifestado por el desarrollo del síndrome de bronquiolitis obliterativa.

La supervivencia de los pacientes con TP en general ha sido estimada recientemente en 70% al primer año y de 59.2% a los cinco años. (9)

Los objetivos actuales en el manejo de los pacientes con TP son la reducción de muertes debidas a infección y el control del rechazo del órgano; y en pacientes con supervivencia mayor, la identificación de rechazo crónico manifestado clínicamente como síndrome de bronquiolitis obliterante e

histológicamente por obliteración de la vía aérea (bronquiolitis obliterativa)

1.4 Complicaciones en pacientes con trasplante pulmonar

1.4.1 Fallo primario del injerto

El fallo primario del injerto es una complicación grave que suele presentarse en el período posquirúrgico temprano, desde 6 a 72 horas postrasplante y hasta 30 días después del trasplante; dicha complicación aparece en aproximadamente un 15% de los pacientes, y está asociada con alta mortalidad, hospitalización prolongada y una recuperación muy delicada en los sobrevivientes. (12)

El diagnóstico de fallo primario de injerto requiere de la ausencia de otras complicaciones, como rechazo, infección o atelectasias. El paciente debe presentar hipoxemia durante las primeras 72 horas postrasplante e infiltrados radiológicos. Además su expresión anatomopatológica es como daño alveolar difuso y algunos autores han sugerido que es probable que el fallo primario del injerto es una respuesta no inmunológica secundaria a la isquemia y reperfusión. (12)

1.4.2 Respuesta de implantación

Durante los primeros días postrasplante e incluso hasta dos semanas después puede ocurrir ventilación inadecuada, disminución de la elasticidad pulmonar,

edema pulmonar no cardiogénico, hipoxemia e hipertensión arterial, todo ello sin relación con rechazo del injerto. Estas alteraciones son generalmente autolimitadas y finalizadas en dos semanas.

La contraparte histológica de estos cambios es la llamada “respuesta de implantación” o “respuesta de reimplantación” que consiste en dilatación de linfáticos y edema distribuidas alrededor de los ejes broncovasculares acompañados de inflamación neutrofílica; además de edema de los septos alveolares e interlobulares, atribuidos a una combinación de trauma quirúrgico, isquemia, desnervación y al daño extenso a las conexiones linfáticas. (13)

El daño por reperfusión, isquemia y manipulación podrían tener un papel importante en la patogénesis de los cambios histológicos observados. El daño anóxico del tejido pulmonar acontece durante el período de isquemia fría debido a una disminución de adenosintrifosfato (ATP) y acumulación de hipoxantina. El restablecimiento del flujo sanguíneo después de la anastomosis de la arteria pulmonar provoca un influjo de oxígeno y el resultado en el tejido dañado es el de generación de radicales libres de oxígeno (14). Por tanto, el daño por reperfusión podría ser el responsable de la formación de extensas membranas hialinas y trombosis intravascular, provocando un aspecto que recuerda al daño alveolar difuso.

Actualmente existen métodos terapéuticos para prevenir el problema del daño de reperfusión que consisten en la administración en el órgano que se

trasplanta de líquidos denominados “soluciones limpiadoras” tales como la solución Euro-Collin ó la solución de la Universidad de Wisconsin. Otros agentes como nitroprusida, dimetilurea y pentoxifilina han sido probados como agentes que mejoran la preservación y disminuyen el edema en el período posquirúrgico temprano. La administración de prostanoïdes en la circulación pulmonar ha demostrado disminuir la severidad e incidencia del daño por reperfusión y mejora la preservación del pulmón (6).

1.4.3 Dehiscencia de la anastomosis bronquial

El perfeccionamiento de la técnica de anastomosis, la utilización de omentopexia y la administración de corticoesteroides disminuyeron la aparición de dehiscencia de la anastomosis bronquial. Posteriormente la técnica de anastomosis bronquial telescópica mostró efectividad similar a la del uso de omentopexia por lo que esta última dejó de utilizarse. Los problemas de fallos en la anastomosis bronquial se relacionaron a los esquemas de inmunosupresión basada en esteroides y a la isquemia relativa de los bronquios del donador seguida a la revascularización del injerto pulmonar. Modificaciones en la técnica del trasplante con revascularización bronquial directa eliminaron este problema.

El aporte de sangre a los bronquios depende de las arterias bronquiales, ramas de la aorta y en parte de las arterias coronarias . Estos vasos son sacrificados durante la extracción de los pulmones del donante con el consecuente estado

relativo de isquemia proximal de la vías aéreas que interfiere con un adecuado riego vascular de la anastomosis bronco-bronquial; además, las frecuentes infecciones posquirúrgicas, el uso de inmunosupresores, la discrepancia en el tamaño entre el bronquio del receptor y el bronquio del donante y factores adicionales de estrés pueden contribuir a la dehiscencia de la anastomosis. La incidencia de esta complicación es de 2% en trasplante combinado corazón-pulmón, de 4 % en trasplante único de pulmón y de 17% después de trasplante pulmonar doble (15).

La dehiscencia parcial de la anastomosis, es tratada con la evacuación del neumotórax asociado y con disminución de la dosis de corticoesteroides. Por otro lado, la dehiscencia total de la anastomosis bronquial si no se soluciona rápidamente puede ser fatal por el desarrollo de mediastinitis aguda. El uso de sirolimus, un potente supresor de la respuesta inmune con propiedades antiproliferativas, utilizado para el control del rechazo pulmonar ha sido asociado el desarrollo de dehiscencia de la anastomosis de la vía aérea (15)

1.4.4 Estenosis bronquial

La estenosis de la vía aérea es otra de las complicaciones en la vía aérea inferior. Aparece varias semanas o meses después del trasplante y se manifiesta por limitación al flujo de aire en la vía aérea, infecciones repetidas de vías respiratorias inferiores y función pulmonar inadecuada. En algunas ocasiones es necesario

realizar retrasplante o la aplicación de “stents”.

Los hallazgos anatomopatológicos en el sitio de la anastomosis muestran tejido de granulación y fibrosis en la submucosa, inflamación aguda y crónica y frecuentemente metaplasia escamosa, así como erosiones focales del epitelio bronquial. El cartílago bronquial puede mostrar fibrosis pericondral y disminución del contorno normal de los discos cartilagosos, calcificación pericondral, eosinofilia, y osificación y/o crecimiento fibrovascular. La intensidad de estos cambios podría depender de la severidad del daño isquémico, así como de la respuesta individual del paciente. Además pueden ser encontrados datos morfológicos de infección y/o rechazo (16)

1.4.5 Infecciones posquirúrgicas del trasplante pulmonar

Existen diversos factores que contribuyen al desarrollo de infecciones en pacientes con TP, entre los que se encuentran la disminución del reflejo de la tos debido a denervación, limpieza mucociliar y linfática alteradas, isquemia de la vía aérea provocada por distorsión de las arterias bronquiales, la intubación prolongada de la vía respiratoria, la colonización del árbol traqueobronquial y la depresión respiratoria posquirúrgica. La disminución del tejido linfoide asociado a la mucosa bronquial secundaria a la inmunosupresión del injerto pulmonar también ha sido sugerido como un factor predisponente (18).

La infección pulmonares son la causa más común de morbimortalidad en pacientes con trasplante pulmonar (19). La mayoría de las infecciones aparecen durante los primeros seis meses postrasplante y hasta un 40% de las complicaciones posquirúrgicas en pacientes con trasplante pulmonar son causadas por infecciones. Las infecciones bacterianas suelen ser las más frecuentes (65%) y aparecen en los primeros meses, seguidas de infecciones virales y micóticas que ocurren entre el primer y el tercer mes. Después de tres meses los pacientes pueden desarrollar neumocistosis e infecciones micóticas.(20)

El estudio de los infiltrados pulmonares y la rápida identificación de los microorganismos es primordial para dirigir la terapia antimicrobiana. Además el diagnóstico diferencial entre infección y rechazo es demostrada básicamente por el estudio del tejido pulmonar en biopsia transbronquial. La epidemiología, profilaxis y tratamiento de las infecciones en pacientes con TP son áreas críticas que continúan en investigación.

La relación que el pulmón trasplantado tiene con el medio ambiente ha sido sugerida como un factor que incrementa las infecciones en los pacientes con TP, explicando de esta manera la alta frecuencia (50-85%) de morbimortalidad asociada a infecciones graves.

La mayoría de las infecciones se manifiestan clínicamente en relación al injerto como bronconeumonía, empiema, mediastinitis o disección de la aorta. Menos comunes son la sinusitis, hepatitis o sepsis generalizadas

1.4.5.1 Infecciones bacterianas

Se ha descrito que, en general, las infecciones bacterianas ocurren durante los primeros cuatro meses con un pico de incidencia mayor en la segunda semana postrasplante; hasta en un 60-90% son causadas por estafilococo y bacilos gram negativos. (18)

Los microorganismos más frecuentemente cultivados de las muestras de tejido o lavado broncoalveolar incluyen a: *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, *Enterobacter* y mezclas de microorganismos Gram negativos. Los hallazgos histopatológicos incluyen infiltrados por macrófagos, linfocitos, células plasmáticas y polimorfonucleares en los espacios alveolares e intersticiales y en las paredes epiteliales. Además algunas bacterias pueden ser identificadas por técnicas de histoquímica en los tejidos analizados.(18-20)

1.4.5.2 Infecciones virales

La infección por citomegalovirus (CMV) ocupa el segundo lugar y es la primera causa de infección grave que aparece después de la suspensión del tratamiento profiláctico con ganciclovir (21). La mayoría de los casos de infección por CMV son asintomáticos, sin embargo algunos pacientes presentan síndromes virales sistémicos caracterizados por fiebre, linfocitosis atípica, leucopenia, trombocitopenia y elevación de los niveles séricos de enzimas

hepáticas. La neumonitis por CMV, definida por el cultivo del virus del tejido pulmonar o la demostración histopatológica de las clásicas inclusiones intranucleares (con o sin inclusiones citoplasmáticas) virales en células epiteliales, mesenquimales o endoteliales, solamente es demostrable en la mitad de los casos. (22)

La identificación de infección por CMV en los pacientes con TP es de gran importancia debido a la asociación que se ha sugerido en el desarrollo de rechazo vascular agudo y de bronquiolitis obliterante. Actualmente la disposición de técnicas de inmunohistoquímica comerciales para CMV que permiten la identificación del virus con una sensibilidad de 86% y especificidad de 84% y el uso de técnicas de hibridación in situ incrementa la sensibilidad a 95% y especificidad a 99%. Sin embargo, aun existe el problema para distinguir entre una infección latente de una enfermedad citolítica clínicamente sintomática. (19)

Las infecciones por adenovirus manifestadas como traqueobronquitis o neumonía y la infección por *Herpes simplex* pueden ser asintomáticas en los pacientes trasplantados pero ocasionalmente puede manifestarse por lesiones vesículas orales o perianales, esofagitis e incluso como neumonía. Generalmente las infecciones pulmonares de etiología viral muestran un cuadro histopatológico de bronquiolitis y daño alveolar difuso. Otros hallazgos morfológicos en etapas tempranas incluyen, imágenes de congestión vascular y edema, membranas hialinas e infiltrados inflamatorios por células mononucleares. Posteriormente la hiperplasia de pneumocitos con núcleos grandes y nucleolos prominentes y

eosinófilos pueden simular inclusiones virales (23)

La infección por *Herpes simplex* generalmente produce una traqueobronquitis con úlceras necróticas cubiertas con material necrótico, la identificación de núcleos ligeramente grandes con nucleoplasma basófilo y apariencia de “vidrio despulido”, posteriormente la identificación inclusiones virales hialinizadas y eosinófilas rodeadas por un halo claro sugieren la infección por herpes simple. La identificación por técnicas de inmunohistoquímica y por microscopía electrónica de las partículas virales confirman el diagnóstico de esta infección.(24)

Existe evidencia serológica de infección activa por el virus Epstein-Barr en pacientes con trasplante de pulmón-corazón. La implicación de este virus en la patogénesis de enfermedad linfoproliferativa postrasplante pulmonar se encuentra en investigación. (25) Otros virus que ha sido identificados en pacientes con TP son rinovirus, parainfluenza y virus sincicial respiratorio (26)

1.4.5.3 Infecciones por hongos

Las infecciones por hongos en pacientes con trasplante pulmonar se presentan con un pico de mayor incidencia entre el décimo día y dos meses postrasplante. La infección por *Aspergillus spp.* es la responsable de más de la mitad de las infecciones micóticas en pacientes con TP. Estas infecciones son

atribuidas al estado de inmunosupresión de estos pacientes, además de la administración de antibióticos de amplio espectro. (27)

La infección por *Aspergillus* puede ocasionar colonización de la vía aérea, generalmente sin relevancia clínica, o bien, la infección por *A. Fumigatus* puede causar úlceras, pseudo membranas, traqueobronquitis, infección alrededor de la anastomosis pudiendo llegar a ser agresiva y sintomática ó asintomática.(18-19)

Infecciones activas por *Candida albicans* se han reportado en menos del 10% de los pacientes con trasplante de corazón-pulmón. Más raras son las infecciones por *Coccidioides* o *Criptococos* y otros hongos. (28) Estas infecciones generalmente se presentan durante el primer mes postrasplante. La presentación típica es como sepsis diseminada, pero puede presentarse como inflamación granulomatosa broncocéntrica de la vía aérea, mediastinitis o aortitis.(28)

1.4.5.4 Infestaciones por parásitos

La infestación por *Pneumocystis carini* aparece durante el primer año postrasplante, logró constituir el 85% de la infestaciones parasitarias postrasplante, y un porcentaje alto de hasta 65% eran asintomáticos o tenían una enfermedad sintomática leve con tos y coriza y radiografía de tórax normal. Sin embargo, en la actualidad esta incidencia ha disminuido considerablemente debido a la administración profiláctica de timetropin-sulfametoxazol. Los síntomas

observados en pocos casos incluyen fiebre, disnea e infiltrados pulmonares. La sensibilidad diagnóstica de la biopsias transbronquial varia de un 74 a un 94%

Las técnicas de plata-metenamina de Gomori, el Papanicolau y la tinción con azul de toluidina son útiles para la demostración de las formas quísticas. Los quistes miden entre 5 y 7 micras, son redondas y/o ovales o con formas colapsadas visibles claramente. Las tinciones de Wright, PAS y Gram pueden demostrar tanto las formas quísticas como los trofozoitos. Afortunadamente la infestación por *P. Carinii* es cada vez menos frecuente debido el uso rutinario de terapia antimicrobica (20,29,30)

Existen informes de infestación por Toxoplasma en casos de trasplante de corazón-pulmón, pero no en trasplante de pulmón. Esta generalmente se presenta entre las 3 y 6 semanas posquirúrgicas y afecta al cerebro, corazón y pulmón. El diagnóstico antemortem puede sospecharse por títulos séricos altos anti-Toxoplasma, sin embargo el estudio anatomopatológico con BTB no puede ayudar a realizar el diagnóstico.(20)

1.4.6 Rechazo pulmonar

El rechazo del injerto es la más importante limitación de supervivencia a mediano y largo tiempo de los pacientes con TP. El pulmón es uno de los órganos más grandes que se trasplanta, además de tener una vasculatura muy extensa que es perfundida por la sangre antes de ser bombeada por el corazón, tiene un sistema inmune intrínseco y experimenta constantemente la exposición a agentes infecciosos extrínsecos que pueden causar reacciones inflamatorias, sobreexpresión de aloantígenos en el epitelio bronquial y la activación de linfocitos T. (31)

El rechazo agudo es una respuesta inmunológica normal y específica del huésped a antígenos extraños (el injerto) que sucede típicamente entre las 3 y 6 semanas postrasplante. La identificación por parte de huésped de los antígenos extraños sucede a través del sistema mayor de histocompatibilidad, y la activación de una respuesta inmunológica intensa es efectuada por parte de los linfocitos T.

El daño al injerto es regulado principalmente por células T citotóxicas (CD8+), que provocan directamente lisis de las células endoteliales y parenquimatosas, además, las células T cooperadoras (CD4+) que promueven una reacción de hipersensibilidad retardada con reclutamiento y activación de macrófagos. Los macrófagos además de tener importancia en el rechazo agudo, por la secreción de varias citocinas, también participan en la fase de reparación del

daño y en el desarrollo de bronquiolitis obliterativa, debido a la producción de factores de crecimiento y activación de fibroblastos.

El rechazo pulmonar es una de las complicaciones más importantes en los pacientes con TP, debido a la importancia que tiene esta complicación y a sus consecuencias fatales, varios métodos han sido estudiados para su identificación temprana.

Las radiografías de tórax muestran anormalidades en tres cuartas partes de los casos con rechazo agudo cuyo episodio aparece durante el primer mes postrasplante. La radiografía es normal en aproximadamente el 80% de los episodios tardíos de rechazo pulmonar. Las anormalidades radiológicas más frecuentes en el rechazo agudo son la aparición de infiltrados localizados alrededor de hilio y en los lóbulos inferiores de los pulmones, líneas septales y derrame pleural, sin embargo estas imágenes también son observadas en daño pulmonar por reperfusión y en la neumonitis por CMV. La tomografía computarizada de alta resolución muestra también resultados poco sensibles e inespecíficos en el diagnóstico de rechazo agudo. (32)

La espirometría es uno de los métodos más útiles en el diagnóstico presuntivo del rechazo pulmonar agudo, sin embargo los resultados pueden ser similares a los identificados en casos de infección.

Debido a que los criterios clínicos, radiológicos y fisiológicos no ayudan

en la diferenciación de rechazo agudo de la infección; la BTB ha sido considerada como el único método confirmatorio del diagnóstico de rechazo agudo.

1.4.6.1 Rechazo pulmonar agudo

La incidencia del rechazo agudo es mayor durante los primeros 100 días después del TP. Las manifestaciones clínicas del rechazo pulmonar agudo son inespecíficas y se pueden confundir con las de infección, por lo que el único método que permite distinguir entre estas dos complicaciones ha sido la biopsia transbronquial (BTB).

Debido a que el método óptimo para identificar el rechazo es la BTB ; los criterios anatomopatológicos para la graduar el rechazo pulmonar fueron instituidos por la Sociedad Internacional para Trasplante de Corazón y Pulmón en 1990. (Tabla 1) (33) La utilización de esta clasificación ha logrado una uniformidad en la graduación del rechazo y un lenguaje común en estudios científicos y publicaciones; además permite la posibilidad de realizar comparaciones entre diversos estudios en el injerto pulmonar y tener una uniformidad en los criterios histopatológicos.

En resumen, la identificación de infiltrados linfocitarios perivasculares o en casos más graves su identificación además en el intersticio o en los espacios aéreos alveolares permiten realizar el diagnóstico de rechazo agudo. Los grados de

rechazo agudo tienen relación con la intensidad de los infiltrados mononucleares perivasculares y su extensión a los septos alveolares, a la submucosa y a la lámina propia de los bronquios y bronquiolos por célula mononucleares, que en grados intensos produce necrosis del epitelio respiratorio y úlceras

En 1995, un grupo internacional de patólogos expertos realizaron una revisión de la clasificación original, propuesta en 1990. El resultado de esta reunión publicado por el Grupo de Estudio de Rechazo Pulmonar fue la elaboración de una nueva actualización de la clasificación de rechazo del injerto. (Tabla 2) (34)

La clasificación revisada de 1995 sobre el rechazo pulmonar esta dividida en cinco grados que se describen en la tabla 2. En este artículo se hacen algunas recomendaciones para el análisis de la biopsia transbronquial (34):

1. son necesarios al menos cinco fragmentos de parénquima pulmonar con 100 sacos alveolares
2. para el diagnóstico de rechazo crónico el espécimen debe incluir bronquiolos pequeños
3. es necesaria la realización de cortes seriados teñidos con hematoxilina y eosina
4. pueden ser indispensables la realización de técnicas de histoquímica para la demostración de colágena o de agentes infecciosos
5. es conveniente tener el resumen de la historia clínica y los diagnósticos de BTB previas

La mayoría de los receptores experimentan al menos un episodio de rechazo agudo relacionado al ajuste de la dosis en el esquema de inmunosupresión. El rechazo pulmonar agudo puede presentarse durante el período postoperatorio temprano así como varios años después del trasplante. Sin embargo, el mayor riesgo de presentar rechazo agudos es durante el primer año. El rechazo pulmonar agudo leve puede aparecer sin sintomatología o puede simular una infección de las vías respiratorias inferiores o bronquitis. El espectro de las manifestaciones clínicas es inespecífico e incluye tos, disnea, febrícula, estertores crepitantes, infiltrados pulmonares y disminución de la oxigenación o de la función pulmonar. (20)

1.4.6.2 Rechazo pulmonar crónico

El rechazo pulmonar crónico es un síndrome clínico-patológico de inadecuada función del injerto caracterizada histológicamente por bronquiolitis obliterativa (BO) y fisiológicamente por limitación en el flujo de aire en la vía aérea. Este proceso patológico puede desarrollarse a los tres meses del trasplante aunque generalmente aparecen al final del primer año postrasplante (35)

Se ha informado una prevalencia de BO mayor de 54% en pacientes con TP y un índice de mortalidad de 50% (35). A pesar del desenlace fatal de este síndrome y de su alta prevalencia, la inmunopatología de este síndrome es poco

conocida. Varios factores se ha sugerido como promotores del desarrollo de BO, sin embargo, el factor de riesgo mas significativo es la bronquitis/bronquiolitis linfocítica, otros factores como la infección por CMV, otras infecciones y el HLA necesitarán confirmación futura.(36)

Debido al impacto que el síndrome de BO tiene en los pacientes con TP se han realizado diversos estudios con el fin de comprender los mecanismos patogénicos relacionados con este síndrome. Así, se han estudiado fenómenos inmunitarios relacionados con inflamación crónica en BO, inicialmente se consideró a las infecciones y en particular a la infección por citomegalovirus (CMV) como uno de los factores patogénicos involucrados en el desarrollo de BO. También se ha informado un incremento de linfocitos CD 8 +, elevada expresión del complejo mayor de histocompatibilidad de tipo II (HLADR) en las paredes de la vía aérea, entre otros.(37)

Además, un indicador del desarrollo de BO es el depósito de colágena en la vía aérea, sugiriendo que podría tratarse del estadio final de un proceso fibrótico y es quizá la manifestación de reparación de un proceso inflamatorio activo.

Debido a que el proceso de inflamación a fibrosis sucede como un mecanismo complejo, se ha sugerido la posibilidad de que factores de crecimiento y algunas citocinas como el factor de crecimiento derivado de las plaquetas y el factor de crecimiento transformante β podrían tener efectos importantes durante el desarrollo de la fibrosis (35)

Los criterios diagnósticos de BO han sido definidos por la Working Formulation para diagnóstico de rechazo pulmonar (34). La identificación del depósito de tejido conectivo denso, hialino y eosinófilo en la submucosa de las vías aéreas pequeñas con la consecuente obstrucción total o parcial de la luz bronquiolar. El depósito de tejido cicatrizal puede adoptar una disposición excéntrica o concéntrica. La mucostasis e histiocitos espumosos en los espacios aéreos distales son comunes. Por lo anterior, la broncoscopia fibro-óptica con biopsia transbronquial y lavado broncoalveolar son considerados métodos efectivos para la identificación de infección y/o rechazo pulmonar crónico en pacientes asintomáticos. (38)

Actualmente el informe anatomopatológico del diagnóstico de bronquiolitis obliterativa debe incluir si este proceso es activo o inactivo, es decir, si tiene infiltrados inflamatorios o no, respectivamente. (34)

Debido a que los cambios relacionados con BO suceden en el bronquiolo y a que su importancia pronóstica es de vital importancia considerar que el estudio de mecanismos relacionados con la reparación en el epitelio respiratorio podrían estar relacionados con el desarrollo de BO. La identificación temprana de células o mediadores bioquímicos relacionados con la BO, como el miofibroblasto o algunas citocinas podrían explicar los mecanismos del desarrollo clínico del síndrome de BO (36,39-40)

Otra forma menos común del rechazo crónico es el rechazo vascular crónico (esclerosis vascular acelerada del injerto) que se identifica por la presencia de engrosamiento fibroso de la pared de arterias y venas . La etiopatogenia de este proceso es desconocido y se considera que es un proceso subclínico infrecuente. (41)

1.4.6 Enfermedad linfoproliferativa postrasplante y otras neoplasias.

El grupo de enfermedades de los linfocitos desarrolladas después del trasplante son conocidas colectivamente como enfermedad linfoproliferativa postrasplante. Los pacientes con trasplante de órganos sólidos tienen un incremento de la incidencia de cáncer. En pacientes con trasplante de riñón o corazón la prevalencia de enfermedad linfoproliferativa post-trasplante ha sido calculada alrededor de un 6%. (42) Estas enfermedades están compuestas por un grupo morfológico heterogéneo de proliferaciones linfoides de clonalidad variable y que tienen asociación con la infección por el virus Epstein Barr (43).

La prevalencia de la enfermedad linfoproliferativa postrasplante en el trasplante pulmonar es de 2.5%, aunque hay reportes entre 6 a 20 %. Sin embargo, en poblaciones de pacientes con TP donde la seropositividad de EBV es baja, la prevalencia de esta entidad, también lo es (44). La mayoría de los casos se desarrollan durante el primer año. El injerto pulmonar es el sitio comúnmente afectado y generalmente se manifiesta como nódulo único o nódulos múltiples, el

tratamiento es reducción de la inmunosupresión y terapias adyuvante que incluyen resección quirúrgica, radiación, quimioterapia, gancilovir, alfa-interferón, anticuerpos monoclonales anti-células B y retrasplante. Las muertes de estos enfermos suceden en pacientes no respondedores al tratamiento, a complicaciones de la terapia o al desarrollo de bronquiolitis obliterante (43).

Los linfomas y otras neoplasias malignas son extremadamente raras en estos pacientes y se necesitan estudios epidemiológicos y más experiencia para conocer su impacto en estos pacientes.

1.4.8 Recurrencia de la enfermedad primaria

En la actualidad existen pocos casos de enfermedades pulmonares que pueden recurrir después del trasplante pulmonar, la mayoría de estos casos han sido como “informes de caso”. Algunas de las enfermedades que han mostrado recidiva son: la sarcoidosis, la linfangioleiomiomatosis, la histiocitosis de células de Langerhans, la proteinosis alveolar pulmonar, la neumonitis intersticial de células gigantes, la granulomatosis por talco y la panbronquiolitis difusa. (20,) Generalmente su diagnóstico es un como un hallazgo incidental en pacientes con o sin nuevos síntomas y su aparición es una grave complicación postrasplante.

1.4.9 Complicaciones pleurales.

El derrame pleural es la complicación más frecuente después del trasplante pulmonar y es ocasionado por un incremento en la permeabilidad capilar-alveolar y a la irregularidad de los vasos linfáticos secundaria al procedimiento quirúrgico del trasplante pulmonar. El líquido pleural generalmente es exudativo y aparece durante los primeros 10 días post-trasplante y posteriormente desaparece. El líquido pleural contiene material proteináceo y linfocitos. Otras complicaciones más raras son el desarrollo de neumotórax y empiema, este último se ha asociado a sepsis y muerte (46,47,48)

1.4.10 Tromboembolismo pulmonar y trombosis venosa

Las complicaciones vasculares en el injerto son muy raras, sin embargo el sitio de anastomosis es quizá la localización más común donde pueden aparecer éstas. El embolismo pulmonar puede aparecer en pacientes con trasplante pulmonar y esta complicación no ha mostrado predilección por ningún grupo de pacientes en particular. Aunque algunos estudios informan que aproximadamente un 3% de los pacientes trasplantados con etiología de fibrosis pulmonar idiopática mueren por un evento tromboembólico no hay evidencia suficiente para utilizar la terapia antitrombótica en estos pacientes. (49-50)

La trombosis de las venas pulmonares es una rara complicación del TP. La aparición de hipoxemia, edema pulmonar e inestabilidad en las horas posteriores al trasplante, unido a la aparición de infiltrados en las radiografías de tórax, pueden orientar el diagnóstico. (50)

1.4.11 Retrasplante

Las causas más comunes de retrasplante son el fallo primario del injerto, complicaciones de las vías aéreas intratables y el rechazo crónico. Los resultados en general son malos comparados con los trasplantes primarios. Existen muchas controversias éticas sobre la realización de un retrasplante debido a la pobre supervivencia de la mayoría de los casos. (20)

1.5 La biopsia transbronquial y endobronquial como método diagnóstico en general

La biopsia transbronquial (BTB) es utilizada como un método no invasivo y seguro para la obtención de tejido y además puede evitar la realización de una toracotomía. En pacientes adecuadamente seleccionados las complicaciones son mínimas; en menos de 5% pueden presentar neumotórax y en 2% pueden presentar sangrado clínicamente significativo (51-53)

El muestreo adecuado de tejido pulmonar es importante para incrementar la

capacidad de diagnóstico de enfermedades pulmonares localizadas o difusas, además es importante en la clasificación de procesos neoplásicos, enfermedades intersticiales, infecciones y rechazo pulmonar; los cuales son necesarios para la selección de tratamientos adecuados y/o establecer pronóstico. La capacidad diagnóstica de la biopsia transbronquial puede aumentar con la realización simultánea de lavado bronquioalveolar y cultivos microbiológicos, además de la correlación clínica, radiológica y funcional de los pacientes con enfermedades pulmonares (54)

Las biopsias endobronquiales y transbronquiales son utilizadas en el diagnóstico de neoplasias, infecciones y de algunas enfermedades intersticiales del pulmón. (55) El diagnóstico puede ser mejorado cuando la información de la biopsia es integrada con el examen citológico y cultivos de microbiología. Aunque el tejido obtenido a través de la BTB es pequeño la información que de esta se obtiene es sorprendente.

La sensibilidad diagnóstica del procedimiento está influenciada por diversos factores, entre los que se encuentran:

1. La naturaleza y localización del proceso patológico,
2. La habilidad y experiencia del broncoscopista,
3. El tipo de pinzas,
4. El uso de fluoroscopia,
5. Número y tamaño de las muestras,
6. Complicaciones durante el procedimiento y

7. La sobreinterpretación de artefactos por el procedimiento y hallazgos normales o inespecíficos (54)

El tejido que es obtenido en la BTB es generalmente de 1 a 2 fragmentos que miden de 1 a 2 mm. La mayor capacidad diagnóstica de la BTB es en procesos difusos, a diferencia de las lesiones nodulares periféricas donde tiene menos capacidad diagnóstica. Diversos estudios muestran gran variabilidad en la sensibilidad y especificidad de este método diagnóstico (55-57)

Algunas las variables que permiten realizar un diagnóstico mas preciso por parte del patólogo, son: 1) el conocimiento de las estructuras normales y variaciones normales, 2) las alteraciones producidas por el uso de pinzas, y) el apropiado uso de técnicas de histoquímica.

En general, un diagnóstico específico puede realizarse cuando existe una buena correlación con la clínica y la radiología. Además de tener un buen muestreo por parte del broncoscopista, donde pueda existir la confiabilidad de que los resultados de una pequeña muestra puedan ser aplicados al resto del parénquima pulmonar.(55)

Los criterios para considerar una BTB como adecuada dependen en gran medida de la patología de base del paciente, y del contenido de parénquima alveolado y pared bronquial. Sin embargo, al analizar las BTB cuya indicación fue la de identificar un tumor, las variables de parénquima alveolado y pared bronquial

resultan poco trascendentales. Otra situación donde este criterio es poco útil es en la identificación de infecciones, donde puede ser identificado algún microorganismo en exudados y restos de tejido. (55)

En relación a la definición de biopsia adecuada, Katzenstein sugiere que es necesario al menos un fragmento de parénquima pulmonar alveolado (54), por otro lado Fraire AE y colaboradores consideran que es necesario al menos 20 alvéolos, y que las posibilidades de realizar un diagnóstico de infección se incrementa al tener mas espacios alveolares y que el número de alvéolos no cambia la posibilidad cuando se trata de diagnosticar tumores (58)

En general la sensibilidad diagnóstica de la BTB depende de la patología pulmonar del paciente, (55) y el diagnóstico de la BTB puede ser específico en algunos casos pero en otros el diagnóstico es inespecífico. En ambas situaciones, la correlación entre la clínica y los hallazgos radiológicos pueden ayudar al realizar un diagnóstico o bien a considerar la realización de una biopsia a cielo abierto.

1.6 Utilidad de la biopsia transbronquial en el manejo del trasplante pulmonar.

Las complicaciones que aparecen después de un trasplante pulmonar son vigiladas a través de la evaluación de biopsias transbronquiales de tejido pulmonar, donde es

posible realizar además del diagnóstico de rechazo o infección, otros diagnósticos.

La importancia de la interpretación de las BTB en el TP, ha finalizado en la realización de la clasificación internacional para el diagnóstico de rechazo basada en el estudio morfológico en un contexto de información clínica adecuada que concluye en el manejo óptimo del paciente con trasplante pulmonar.

Además, debido a que la infección y el rechazo pueden aparecer simultáneamente y que no existe métodos clínicos y/o radiológicos que permitan realizar su distinción, la diferenciación entre estos diagnósticos es de vital importancia para la implementación de una terapia adecuada.

La BTB es considerada como el mejor método para el diagnóstico de rechazo pulmonar agudo (20), además permite diagnosticar otros procesos patológicos concomitantes que son frecuentes en pacientes sometidos a TP,. Aunque se ha informado hasta un 10% de complicaciones y ocasionalmente muertes asociadas a este procedimiento (59).

La International Society for Health and Lung Trasplantation apoyó a las reuniones para establecer guías sobre la estandarización de la nomenclatura y el diagnóstico histológico de rechazo. El resultado de estas reuniones, fue el desarrollo en 1990, de la Working Formulation para la Clasificación del Rechazo del Injerto Pulmonar (Tabla 1) (33).

Esta clasificación fue utilizada y revisada hasta el año 1995, cuando se definió más claramente la nomenclatura. Se realizaron recomendaciones sobre el manejo de la muestra y se consideró que al menos cinco fragmentos de tejido con 100 espacios alveolares eran lo mínimo imprescindible para emitir un diagnóstico confiable (34). También se consideró que el espécimen debería incluir pared bronquiolar.

Otras de las recomendaciones incluyen la realización de cortes histológicos seriados (al menos tres) a distintos niveles para el estudio con hematoxilina y eosina; la realización de tinciones de histoquímica como la tricrómica para evaluar la fibrosis de la submucosa y las tinciones de Gram, PAS, metenamina de plata, entre otras, para la identificación de microorganismos. (34)

Aunque es conocido que los hallazgos anatomopatológicos identificados en BTB de pacientes con TP no son uniformes, existe el postulado de que el número de fragmentos sea una de las variables más importantes en la sensibilidad de este método diagnóstico (59-60)

Si bien existen guías cuantitativas microscópicas de representatividad para determinar la utilidad de biopsias de otros órganos como el riñón, el hígado, la próstata, etc; en BTB de pacientes con TP existen pocos estudios (60-66) que analicen las diversas variables relacionadas con la calidad (tejido apto para ser evaluado) y cantidad de tejido necesario para realizar un diagnóstico preciso.

1.7 Autopsia de pacientes con trasplante pulmonar

Los hallazgos pos-mortem son útiles para comprender mejor las complicaciones que acompañan al trasplante pulmonar. Los estudios de autopsia han permitido conocer que las infecciones son la principal causa de muerte en pacientes con TP seguido del rechazo crónico, complicaciones quirúrgicas, enfermedad linfoproliferativa postrasplante y otras que son menos frecuentes como trombosis venosa pulmonar o el daño por reperfusión por isquemia, (67-70)

El riesgo de muerte el período posquirúrgico temprano ha mejorado a partir de 1992; la supervivencia muestra una disminución principalmente en período posquirúrgico temprano (1 mes) y generalmente esta asociada a fallo del injerto no específico e infecciones. (67) Las infecciones fatales por bacterias Gram negativas ha sido informadas como causa de muerte durante los primeros 30 días postrasplante.(68)

Tabla 1. "Working Formulation" para la clasificación y graduación del rechazo pulmonar 1990

- A. Rechazo agudo
 - 0. Grado 0. Sin anomalías significativas
 - 1. Grado 1. Rechazo agudo mínimo
 - a. con evidencia de inflamación bronquiolar
 - b. sin evidencia de inflamación bronquiolar
 - c. con inflamación en la vía aérea
 - d. ausencia de bronquiolos
 - 2. Grado 2. Rechazo agudo leve
 - a. con evidencia de inflamación bronquiolar
 - b. sin evidencia de inflamación bronquiolar
 - c. con inflamación en la vía aérea
 - d. ausencia de bronquiolos
 - 3. Grado 3. Rechazo agudo moderado
 - a. con evidencia de inflamación bronquiolar
 - b. sin evidencia de inflamación bronquiolar
 - c. con inflamación en la vía aérea
 - d. ausencia de bronquiolos
 - 4. Grado 4. Rechazo agudo grave
 - a. con evidencia de inflamación bronquiolar
 - b. sin evidencia de inflamación bronquiolar
 - c. con inflamación en la vía aérea
 - d. ausencia de bronquiolos
 - B. Daño activo de la vía aérea
 - 1. bronquitis linfocítica
 - 2. bronquiolitis linfocítica
 - C. Rechazo crónico de la vía aérea
 - 1. bronquiolitis obliterante subtotal
 - a. activo
 - b. inactivo
 - 2. bronquiolitis obliterante total
 - a. activo
 - b. inactivo
 - D. Rechazo crónico vascular
 - E. Vasculitis
-

Tabla 2. Revisión de la “Working Formulation” para la clasificación y graduación del rechazo pulmonar (1995).

<i>A. Rechazo agudo</i>	con/sin	<i>B. Inflamación de la vía aérea</i>
0. Grado 0 Sin rechazo		Bronquitis/bronquiolitis
1. Grado 1 Mínimo		linfocítica
2. Grado 2 Leve		
3. Grado 3 Moderado		
4. Grado 4 Grave		
<i>C. Rechazo crónico de vía aérea</i>		
Bronquiolitis obliterativa		
a. activo		
b. inactivo		
<i>D. Rechazo crónico vascular (esclerosis vascular acelerada del injerto)</i>		

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis

1. Debido a la heterogeneidad regional que caracteriza a los procesos patológicos pulmonares relacionados con el trasplante pulmonar, la posibilidad de realizar un diagnóstico específico en las biopsias transbronquiales podría depender además del número de fragmentos de otras variables histológicas.
2. Existe la tendencia a disminuir la realización de BTB de control durante el período postrasplante tardío (más de 45 días) con una disminución concomitante de diagnósticos anatomopatológicos inespecíficos

Objetivo general

Identificar las variables morfométricas en las BTB que estén relacionadas con la sensibilidad diagnóstica de este método y realizar un análisis de la evolución de las indicaciones clínicas y diagnósticos anatomopatológicos en las BTB en el programa de trasplante pulmonar del Hospital Vall d'Hebron de Barcelona.

Objetivos específicos

1. Realizar un estudio morfométrico de BTB de pacientes con trasplante pulmonar con el objeto de obtener una guía sobre la cantidad de tejido y la representatividad de éste, necesarias para establecer un diagnóstico específico.
2. Evaluar los procesos patológicos asociados al trasplante pulmonar que son diagnosticados por biopsia transbronquial durante dos períodos del programa de trasplante pulmonar (grupo histórico y grupo reciente)
3. Analizar por separado los diagnósticos de las BTB realizadas por indicación clínica y las BTB cuya indicación fue control o seguimiento.
4. Realizar un análisis de las indicaciones y diagnósticos de las BTB relacionadas con el período postrasplante en que fueron realizadas (período postrasplante temprano y período postrasplante tardío)

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 Tipo de estudio

Se diseñaron dos estudios:

1. Estudio morfométrico descriptivo y comparativo de las BTB diagnósticas y las no diagnósticas
2. Estudio retrospectivo longitudinal y comparativo sobre la evolución de las indicaciones clínicas y diagnósticos anatomopatológicos de las BTB

3.2 Selección de la muestra

1. Para el estudio morfométrico se analizaron las 158 BTB con indicaciones clínicas que fueron realizadas entre los años de 1998 al 2003.
2. Para el estudio global sobre la evolución de las indicaciones clínicas se incluyeron las 828 BTB realizadas en los 241 casos de TP realizados durante los 13 años del programa de trasplante pulmonar del Hospital Vall d'Hebron de Barcelona, 4 estos procedimientos fueron retrasplantes.

3.3 Obtención de datos

Se diseñó una base de datos con el programa Microsoft Office 2000 SR-1 Profesional en los procesadores de datos Access y Excel versiones 2000 que incluyó la información clínico-patológica relacionada con las muestras remitidas durante 13 años al Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitari Vall d'Hebron, de la Universitat Autònoma de Barcelona, de cada uno de los pacientes del trasplante pulmonar. (Apéndice 1)

Apéndice 1. Información clínica y anatomopatológica de las BTB que fueron incluidas en la base de datos

Número de trasplante		
Fecha de trasplante		
Edad al momento del trasplante		
Tipo de trasplante	Codificado	Unipulmonar
		Bipulmonar
		Retrasplante
Nombre y apellidos		
Número de historia clínica		
Material remitido al servicio de anatomía patológica	Codificado	Especímenes pretrasplante
		Especímenes de órganos no pulmonares
		Especímenes pulmonares
Diagnóstico clínico	Codificado	EPOC/enfisema
		Fibrosis pulmonar idiopática
		Fibrosis quística
		Deficiencia de α 1 antitripsina
		Bronquiectasias
		Linfangioleiomiomatosis
		Retrasplante
		Histiocitosis X
		Otros (hemosiderosis, silicosis, proteinosis, síndrome de Kartagener, neumonitis intersticial de la infancia)
Diagnóstico anatomopatológico en pulmón explantado	Codificado/ subcodificado	Fibrosis pulmonar
		Enfisema
		Hipertensión pulmonar
		Bronquiectasias
		Linfangioleiomiomatosis
Supervivencia	Cálculo automático	Fecha de defunción menos fecha de trasplante
Fecha de biopsia		
Número de biopsia		
Año de biopsia		
Número de días desde el trasplante	Cálculo automático	(fecha de biopsia menos fecha de trasplante)
Finalidad de la biopsia	Codificado	Diagnóstica (paciente con clínica)
		Control y seguimiento (paciente estable)
Tipo de biopsia	Codificado	Quirúrgica
		Biopsia bronquial
		Biopsia transbronquial
Indicación clínica	Codificado	Rechazo pulmonar
		Infección
		Rechazo vs infección
		Lesión de preservación

		Rechazo agudo vs infección vs lesión de preservación
		Síndrome de distres respiratorio del adulto
		Rechazo crónico vs infección
		Rechazo crónico
		Otros
Diagnóstico anatomopatológico en biopsia transbronquial	Codificado	Material inadecuado o insuficiente
	Codificado / subcodificado	Rechazo agudo (A1-A4 con o sin bronquiolitis obliterativa)
	Codificado / subcodificado	Rechazo crónico (activo o inactivo)
	Codificado / subcodificado	Infección o sugestivo de infección (bacteriana, viral ó micótica)
	Codificado / subcodificado	Daño alveolar difuso (en fase exudativa o proliferativa)
	Codificado	Neumonía organizada
	Codificado / subcodificado	Lesión de preservación (en fase exudativa, organizativa o en resolución)
	Codificado	Aspiración
	Codificado	Alteraciones morfológicas inespecíficas
	Codificado	Bronquiolitis no específica
		Otros

3.4 Estudio morfométrico

Para la realización del estudio morfométrico se analizaron 158 BTB de pacientes con TP realizados entre enero de 1998 y febrero del 2003, y que tenían alguna indicación clínica documentada en la petición; las BTB realizadas por control o seguimiento no fueron consideradas para la realización del estudio morfométrico.

Los tejidos obtenidos mediante BTB fueron fijados en formaldehído al 10% y embebidos en parafina. De 8 cortes histológicos secuenciales a 5 micras, los impares se tiñeron con hematoxilina-eosina (H&E). El estudio morfométrico

fue realizado en la preparación histológica teñida con H&E más representativa del diagnóstico final.

La imagen de la preparación seleccionada fue digitalizada y capturada mediante una cámara Pixera Profesional VSC 1.2 conectada a un microscopio de la marca Zeiss Axioskop 2 y conectada a un ordenador Macintosh powerbook G3. El análisis morfométrico se realizó con el programa computarizado NIH-image 1.6. del National Institute of Health

En cada BTB se cuantificó en el estudio óptico a diversos aumentos (1.25x, 5x, 10x y 40x) las siguientes variables:

1. Número total de fragmentos hísticos
2. Número de fragmentos hísticos con parénquima alveolado,
3. Número de fragmentos de epitelio bronquial/bronquiolar
4. Número de vasos intraacinares.

Se obtuvieron, en cada imagen digitalizada con el programa NIH-Image, las siguientes variables:

1. Área total de la biopsia (excluidos: agregados de fibrina y sangre),
2. Área alveolada (excluidos: pared bronquial/bronquiolar, cartílago, arterias preacinares y tejido fibromuscular)
3. Área de pared bronquial/bronquiolar.

Los resultados obtenidos con el programa NIH-Image fueron expresados en milímetros cuadrados (Figura 1)

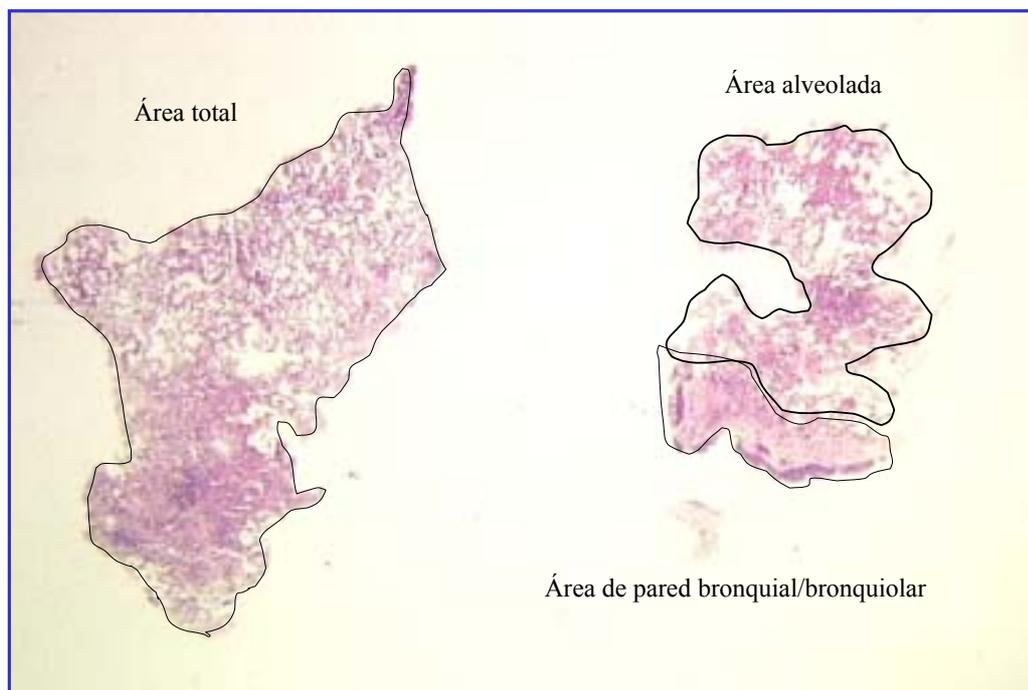
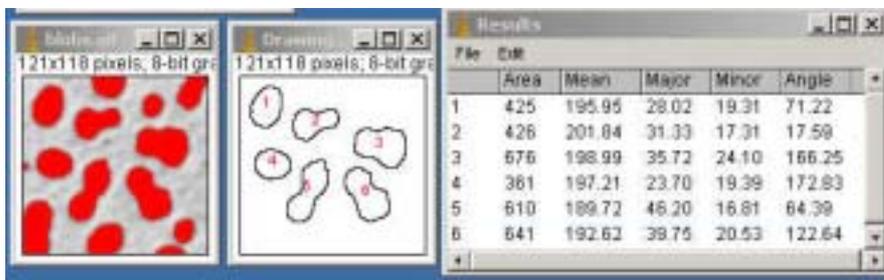
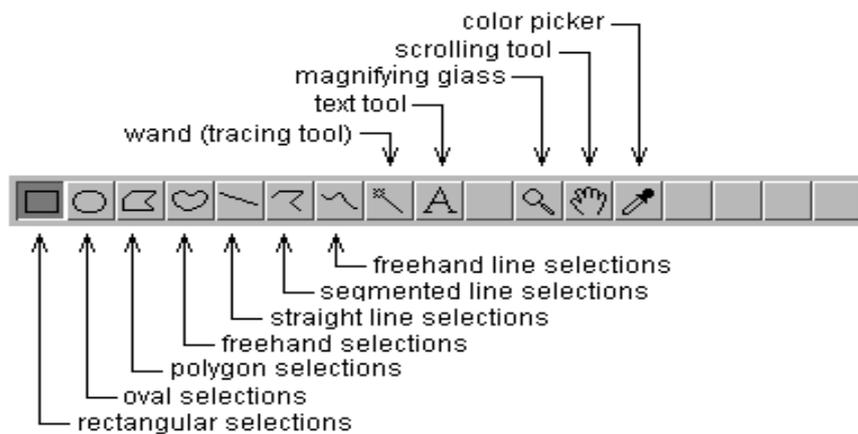


Figura 1. Ejemplo de la selección de las diversas mediciones realizadas en la BTB, área total, área alveolada y área de pared bronquial/bronquiolar. El programa NIH-image realiza, previa programación, la conversión del área seleccionada de píxeles a mm^2

3.5 Estudio sobre la evolución de las indicaciones y diagnósticos de las BTB

Con el objeto de conocer la evolución de las indicaciones y sus respectivos diagnósticos anatomopatológicos en las 828 BTB realizadas en los 241 casos de TP, decidimos estudiar esta misma población desde tres puntos de vista

1. El primer tipo de división se realizó teniendo en cuenta teniendo en cuenta la fecha del TP. Así los dos grupos obtenidos fueron:

1.1. ***Grupo histórico (GH)*** que incluyó a aquellos pacientes y sus respectivas biopsias, que fueron trasplantados de 1990 a 1997 (los primeros 7 años del programa de trasplante pulmonar del Hospital Vall d'Hebron)

1.2. ***Grupo reciente (GR)*** que incluyó a los pacientes y sus respectivas biopsias que fueron trasplantados de 1998 a marzo del 2003 (los siguientes 5.5 años).

2. La segunda forma de dividir el grupo fue según las indicaciones clínicas que motivaron su realización y fueron sintetizados en dos grupos

2.1. ***BTB de control y/o seguimiento*** de un proceso patológico previamente diagnosticado según protocolo de clínico de programa (pacientes clínicamente estables).

2.2 **BTB con indicación clínica**, por deterioro de la función pulmonar, identificada por clínica ó con disminución de las pruebas de función pulmonar (pacientes clínicamente enfermos)

3. El tercer modo de dividir las BTB, fue considerando el día en que fue realizadas la BTB

3.1 **El grupo postrasplante temprano** que incluyó las BTB que fueron realizadas durante los primeros 45 días postrasplante

3.2 **El grupo postrasplante tardío** que incluyó las BTB que fueron realizadas después de 45 días del trasplante.

Posteriormente combinamos estas divisiones con objeto de obtener un mejor análisis. Así por ejemplo, podíamos obtener información sobre indicaciones y diagnósticos de BTB del GH por indicación clínica (paciente clínicamente enfermo) en el período tardío, y fácilmente compararlos con las BTB del GR con la misma indicación y período en que fue realizada la BTB.

Ordenando de diferente forma los tres tipos de divisiones podíamos estratificar rápidamente los resultados y agruparlos fácilmente. Los cuadros I y II (páginas 54 y 55) muestran ejemplos de los subgrupos de estratificación y divisiones.

3.6 Metodología clínica

Todas las biopsias fueron realizadas bajo anestesia neuroléptica. Después de un lavado bronco-alveolar, se procedió a la obtención de una a seis biopsias transbronquiales de los lóbulos medio e inferior del pulmón derecho o del lóbulo inferior y lingula del pulmón izquierdo. Las BTB fueron obtenidas con fórceps de biopsia pulmonar (® Radial Edge, Pulmonary biopsy fórceps, modelo 1556, Boston Scientific International) con quijadas de bordes lisos de diámetro externo de la rama de la pinza de 1.8mm (Figura 2)

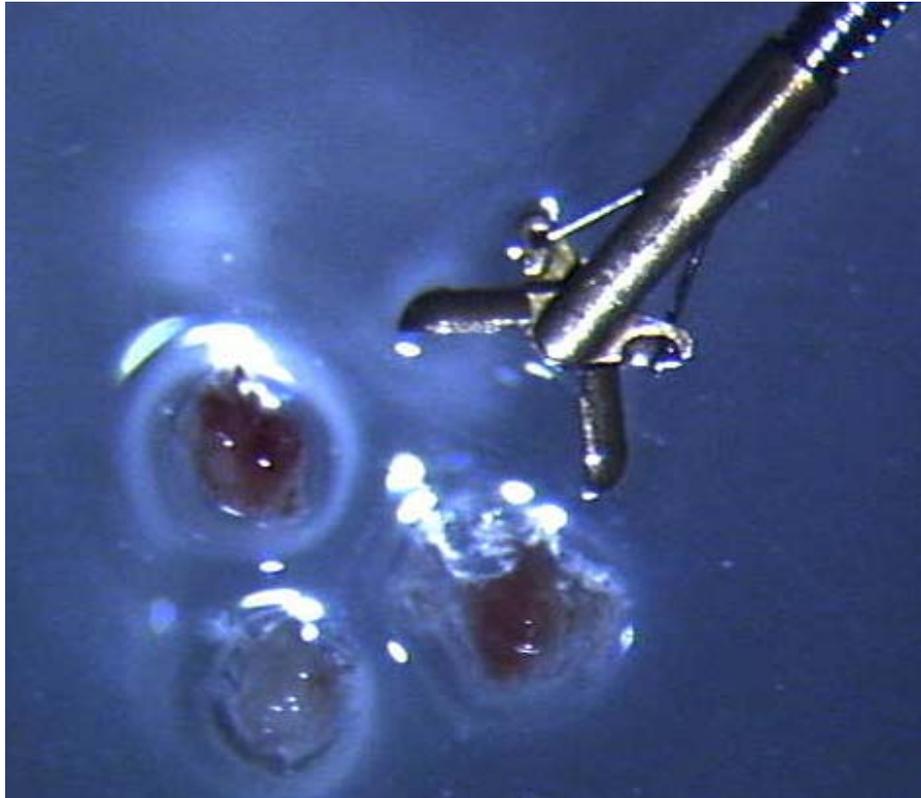


Figura 2. Fotografía del fórceps de biopsia y espécimen de parénquima pulmonar recientemente obtenido (® Radial Edge, Pulmonary biopsy fórceps, modelo 1556, Boston Scientific International)

3.7 Diagnósticos y clasificación histopatológica

Los casos con diagnóstico histopatológico de rechazo agudo fueron clasificados según la clasificación revisada en 1995 de la Working Formulation (tabla 2) para el diagnóstico de rechazo del injerto pulmonar, la cual gradúa el rechazo del injerto en: A) rechazo agudo grados 1 a 4, B) con o sin inflamación de la vía aérea, C) rechazo crónico activo o inactivo y D) rechazo crónico vascular.

(Figuras 3a –3f)

Los resultados de las biopsias con diagnóstico de rechazo realizadas antes de 1996 y en las cuales se había utilizado la clasificación de 1990 de la Working Formulation fueron reclasificadas nuevamente utilizando la Working Formulation de 1995 (Tabla 2)

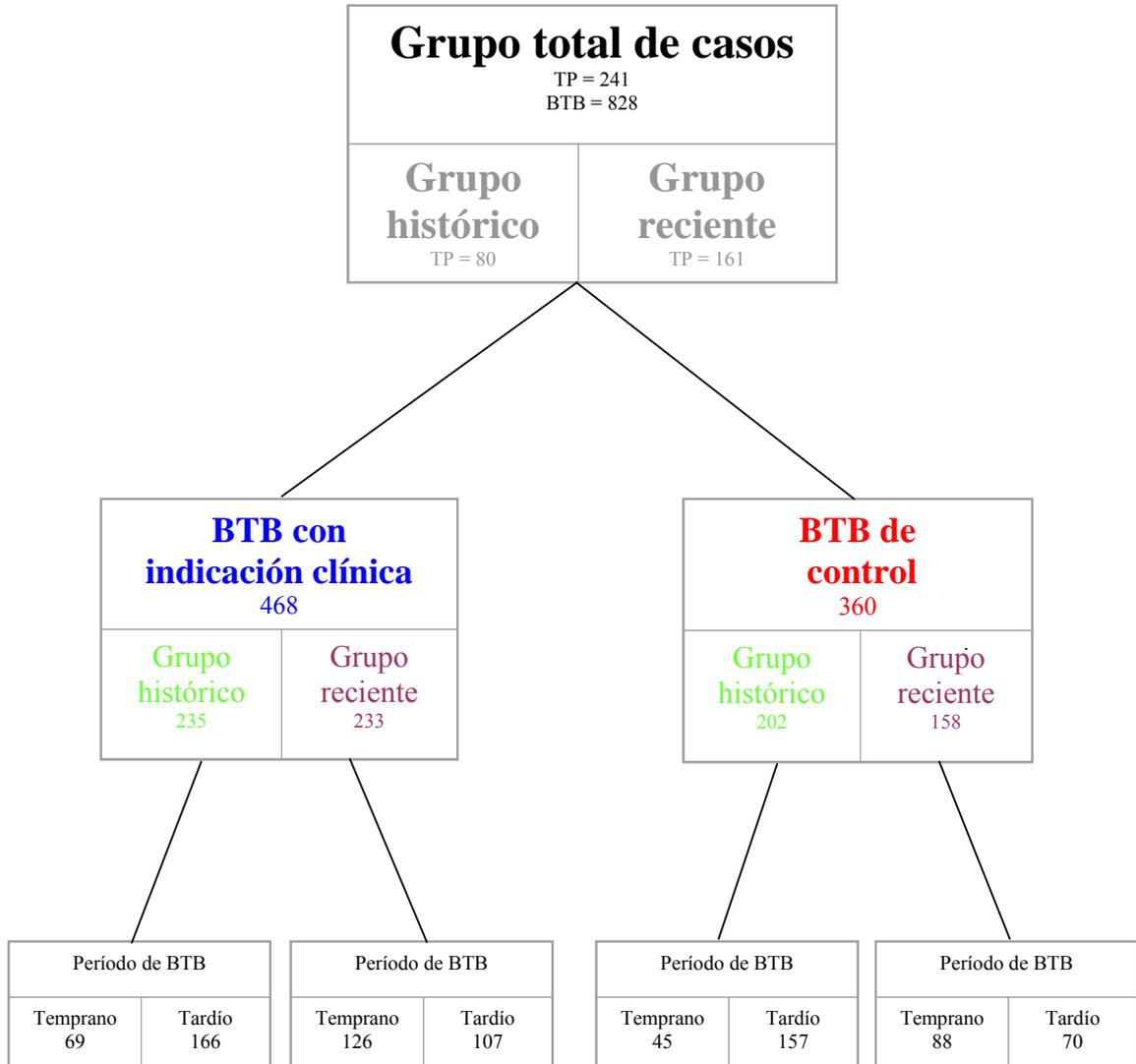
El diagnóstico de infección bacteriana fue realizado al observar inflamación neutrofílica ó granulomatosa, apoyado y/o demostrando el microorganismo con técnicas de histoquímica (PAS, metenamina de plata, Giemsa, Ziehl-Nielsen) y/o fue confirmado por cultivos microbiológicos.

El diagnóstico de infección viral por citomegalovirus (CMV) se realizó cuando se observaron cuerpos de inclusión viral en células epiteliales y/o endoteliales asociadas con infiltrados inflamatorios leucocitarios bronquiales/bronquiolares, intra-alveolares o intersticiales y con la demostración

del virus con técnicas de inmunohistoquímica (anticuerpos monoclonales anti-CMV clona DDG9, CCH2, DAKO). (Figura 4)

Las biopsias consideradas como alteraciones morfológicas inespecíficas (alteraciones inespecíficas) fueron catalogadas así en base a la imposibilidad de realizar un diagnóstico específico o sugestivo; en una muestra cuyo tejido no mostraba artefactos y que poseían áreas de parénquima alveolado y vasos que podían ser evaluados

Cuadro I. Modelo de estratificación.



Cuadro II. Modelo de estratificación

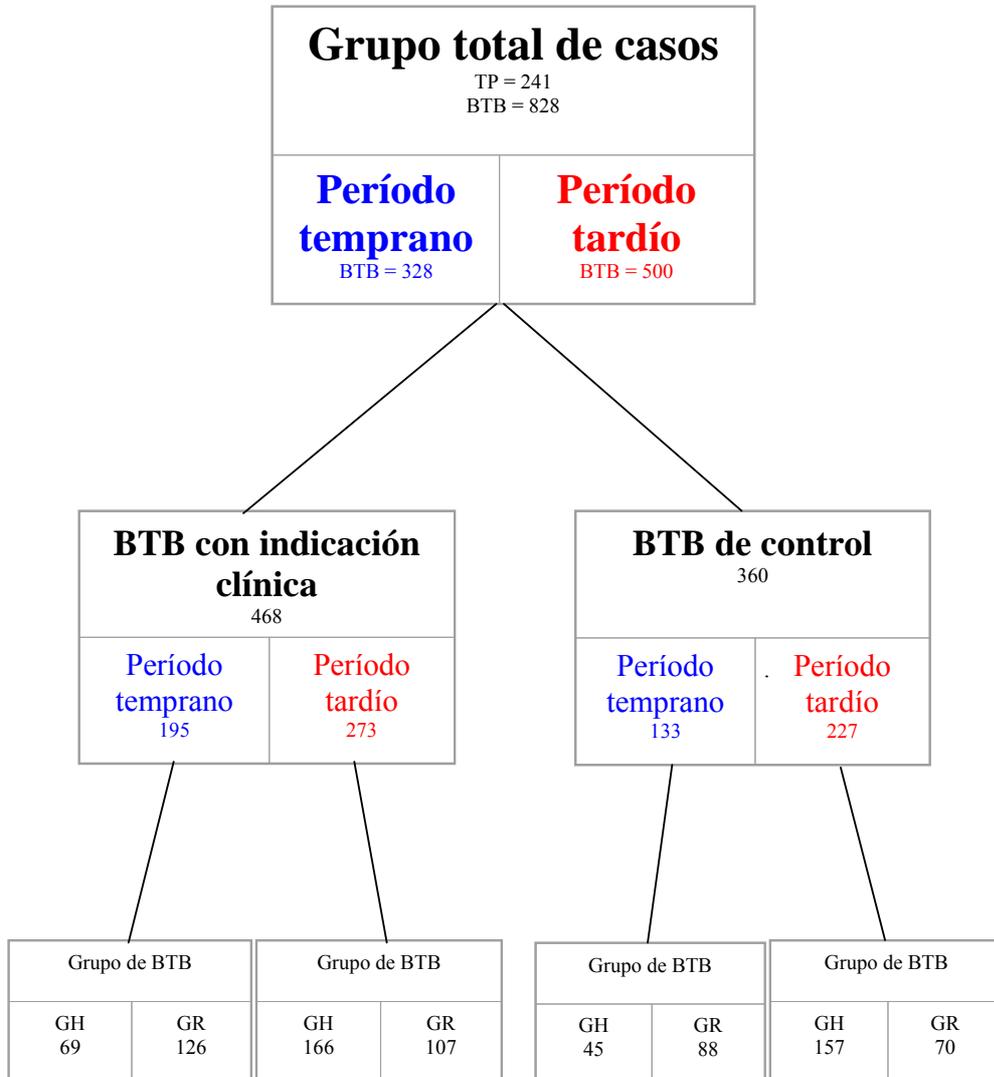


Figura 3 Figuras microscópicas de diversos grados de rechazo agudo y de bronquitis/bronquiolitis (H&E, x10, x20, x40)

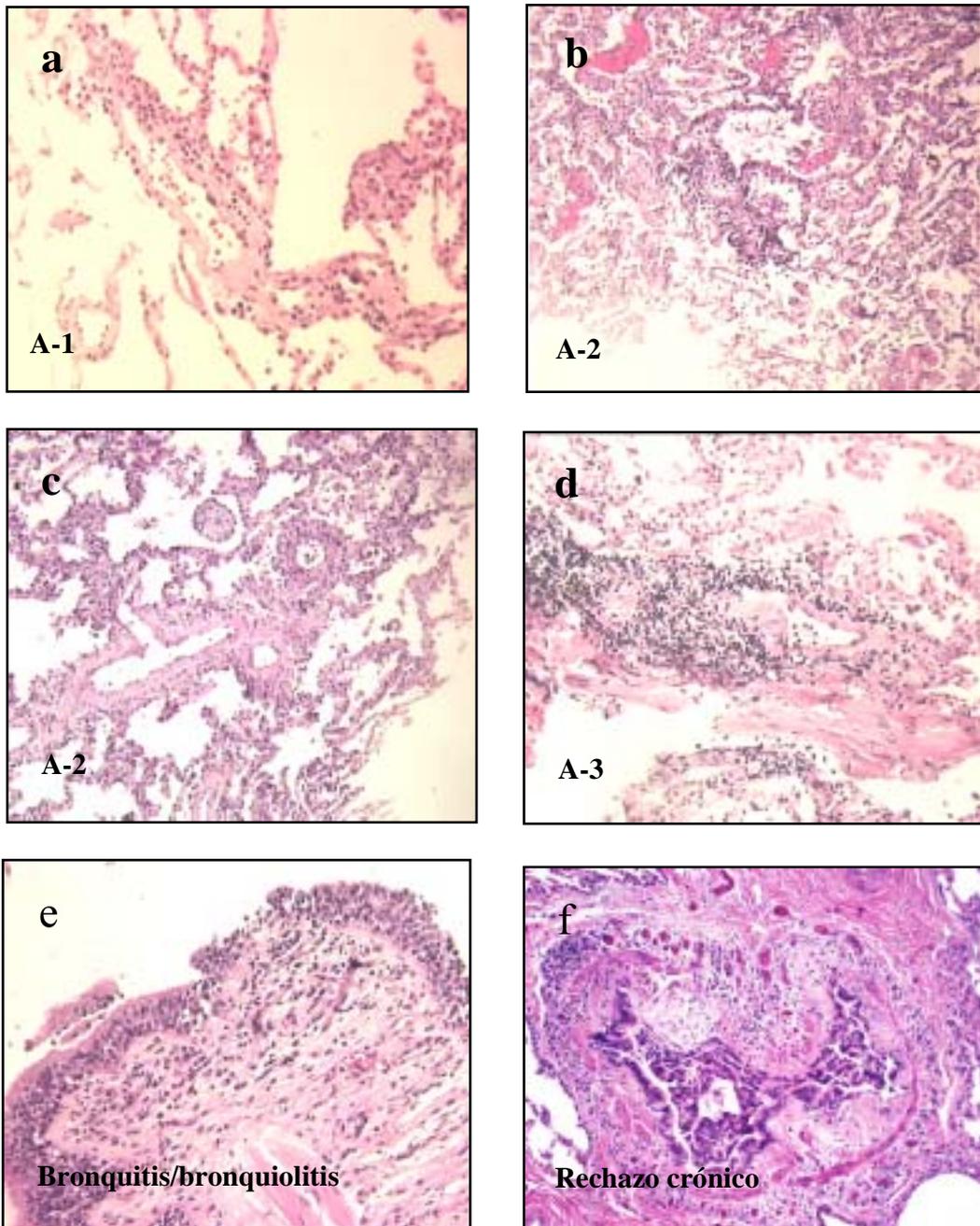
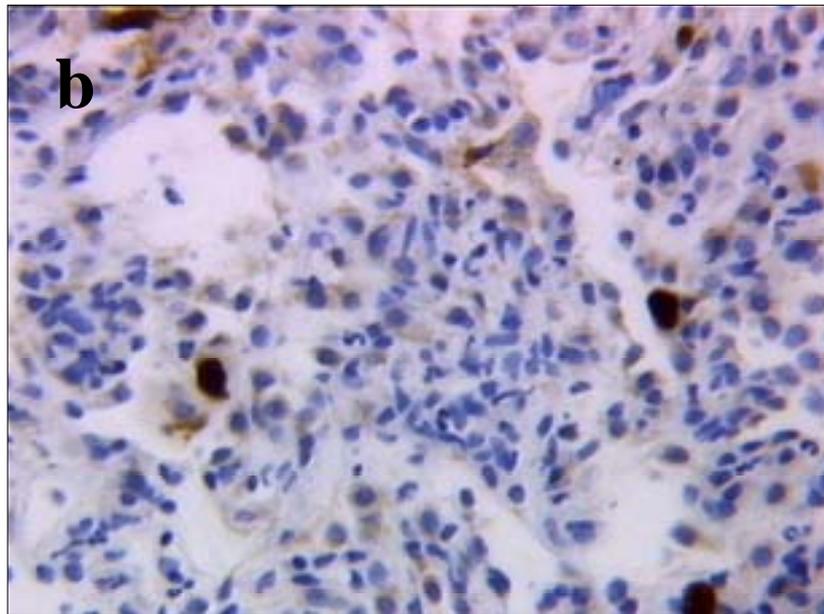
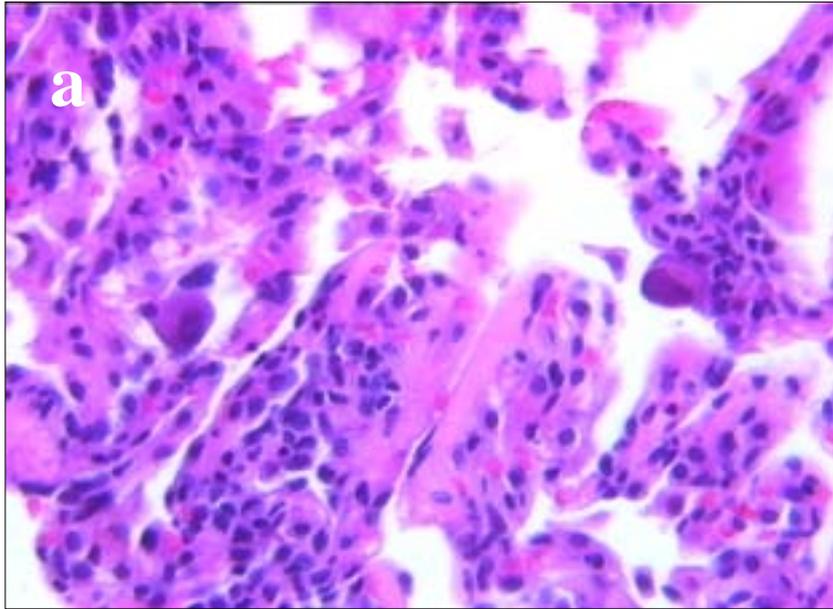


Figura 4. Inclusiones nucleares virales sugestivas de infección por CMV (a) y demostración con inmunohistoquímica (b) de infección por citomegalovirus.



Manejo de datos y metodología estadística

La información de la base de datos realizada en el programa Microsoft Excel fue codificada y exportada al programa estadístico SPSS para Windows versión 10.1 para el análisis de los resultados. Con la prueba de Kruskal-Wallis (KW) y Chi cuadrada (χ^2) se compararon los grupos, y mediante el coeficiente de correlación de Pearson se analizaron la relación entre diversas variables morfométricas. Los valores de significancia inferiores a 0.05 fueron considerados como estadísticamente significativos.

La supervivencia fue calculada con el programa SPSS con las curvas de Kaplan- Maier.

La sensibilidad y especificidad fueron calculadas utilizando la fórmula:

	Resultado de la BTB		total
	Anormal	normal	
BTB en pacientes clínicamente enfermos	A	b	a + b
BTB de control y/o seguimiento en pacientes clínicamente estables	C	d	c + d
total	a + c	b + d	a+b+c+d

$$\text{Sensibilidad} = a/a+c$$

$$\text{Especificidad} = d/ c+d$$

4. RESULTADOS

4.1 Estudio morfométrico de las BTB

De todas las BTB realizadas en los pacientes, seleccionamos para el estudio morfométrico las BTB realizadas en el grupo reciente. A partir del año 1998 y hasta marzo del año 2003 se realizaron 160 trasplantes y en ellos 409 BTB. Las BTB fueron divididas según su indicación clínica, en biopsias de control, biopsias de seguimiento de un proceso previamente diagnosticado (biopsias en pacientes clínicamente estables) y biopsias realizadas en pacientes clínicamente enfermos.

Para el estudio morfométrico fueron eliminadas todas aquellas BTB cuya indicación había sido seguimiento de un proceso patológico previamente diagnosticado o biopsias de control, es decir, las BTB de pacientes clínicamente estables.

Los diagnósticos anatomopatológicos de las BTB realizadas en pacientes clínicamente enfermos fueron diversos, sin embargo, los mas frecuentes fueron agrupados basados en los diagnósticos histopatológicos de 1) rechazo vascular de acuerdo a los criterios revisados de la Working Formulation (65 casos), 2) infección, sugerida por la respuesta inflamatoria o cambios citopáticos y confirmada por la identificación de los gérmenes por técnicas de histoquímica, inmunohistoquímica y/o cultivo (49 casos) y 3) alteraciones morfológicas inespecíficas (alteraciones inespecíficas) (44 casos).

Las 158 BTB seleccionadas para el estudio morfométrico fueron realizadas 124 ± 208 días postrasplante. En este grupo de casos, el 92.4% tuvieron indicación clínica de rechazo, infección y/o rechazo vs infección y el 7.6% tuvieron alguna otra indicación clínica

Las BTB del grupo con RA fueron realizadas entre 139 ± 251 días postrasplante, mientras que las BTB con alteraciones inespecíficas (AI) fueron realizadas 174 ± 229 días postrasplante y los casos de infección o sugestivo de infección 61 ± 65 días postrasplante.

Los resultados morfométricos por series están expuestos en la Tabla 3 (página 64). El número de fragmentos de BTB del grupo en general fue en promedio de 3 ± 1.4 . En el grupo de RA el número de fragmentos de BTB fue 2.9 ± 1.3 , en los casos con infección de 3.2 ± 1.6 y en el grupo de alteraciones inespecíficas fue de 2.8 ± 1.1 (Figura 5), estos resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, si se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar la cantidad de fragmentos con parénquima alveolado que fue el grupo de RA fue 2.3 ± 1.3 , comparado con el grupo de infección que tenía 1.7 ± 1.2 y el grupo de alteraciones inespecíficas que tenía 1.7 ± 1.1 (Figura 6)

Por otro lado, los casos de rechazo agudo demostraron estadísticamente tener además de una mayor cantidad de fragmentos con parénquima pulmonar, una mayor área total de 8.7 ± 4.2 (Figura 7), con mayor área alveolada de 5.5 ± 3.7

(Figura 8) y una mayor cantidad de vasos acinares 8.0 ± 4.7 en comparación con las otras dos series. (Figura 9)

El grupo de BTB con alteraciones inespecíficas fue el más modesto en fragmentos (2.8 ± 1.1) (Figura 5) , y a su vez fue el que mostró unos fragmentos con escasa AT (5.9 ± 4.2), (Figura 7) con poca AA (2.6 ± 2.7) (Figura 8) y escasos vasos (4.7 ± 3.9) (Figura 9). Las diferencias con el grupo de infección son escasas y estadísticamente no significativas (Tabla 3)

Cabe resaltar que en algunos casos diagnósticos o sugestivos de infección, la BTB no contenía parénquima alveolado (Figura 5 y 8), lo cual también ocurre en algunos casos de alteraciones inespecíficas pero nunca en las BTB de RA.

En la correlación de variables (Tabla 4) encontramos diferencias estadísticamente significativa entre área alveolada y número de vasos con valor de $r=0.535$ $p<0.01$ en RA, $r=0.781$ $p<0.01$ en el grupo de INF y $r=0.513$ $p<0.01$ en el grupo de alteraciones inespecíficas (Figuras 10 a 12)

La sensibilidad diagnóstica de la indicación clínica de rechazo o infección fue de 75%, con una especificidad de 80%. La sensibilidad de la indicación clínica de rechazo exclusivamente o de infección no mostró capacidad diagnóstica demostrada estadísticamente.

Al realizar el estudio estadístico en los casos de rechazo agudo en relación al grado de intensidad del rechazo, no se encontraron diferencias significativas entre las variables de número de fragmentos, número de fragmentos con parénquima, número de vasos, número de vasos afectados, área total, área alveolada y número de fragmentos de pared bronquiolar. (Figura 13 a Figura 19 y Tabla 5).

Tabla 3. Promedios y desviación estándar de las variables morfométricas analizadas en las series de biopsias con diagnósticos de rechazo agudo, infección y alteraciones inespecíficas

SERIE	NF	NFA	AT†	AA†	NV	AB†
RECHAZO AGUDO	2.9±1.3	2.3±1.1 *	8.7±4.2 *	5.5±3.7 *	8.0±4.7 *	0.35±.2
INFECCIÓN	3.2±1.5	1.7±1.1	7.2±4.7	3.3±3.4	4.9±4.7	0.12±0.16
ALTERACIONES INESPECÍFICAS	2.8±1.1	1.7±1.1	5.9±4.2	2.6± 2.7	4.7±3.9	0.10±0.3

† Área en mm²

* P< 0.05

NF: número de fragmentos; NFA: número de fragmentos con parénquima alveolado; AT: área total; AA: área alveolada; NV: número de vasos; AB: área de epitelio y pared bronquiolar

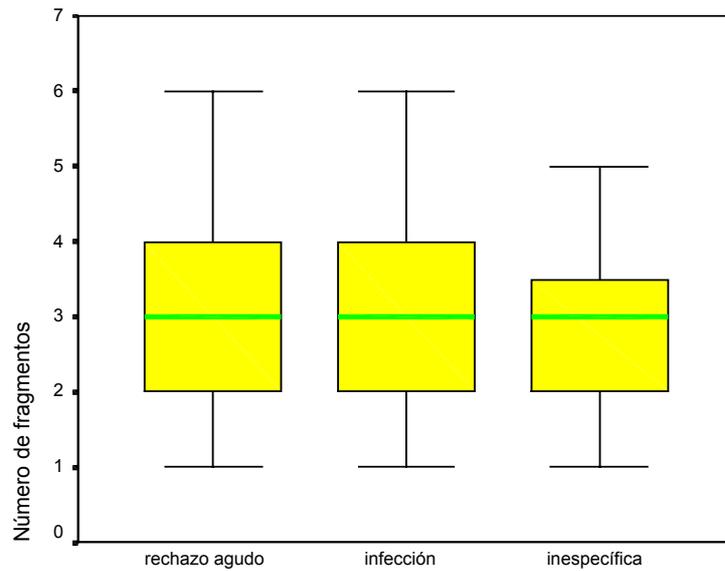


Figura 5. Número de fragmentos en los grupos de biopsias transbronquiales con diagnósticos de rechazo agudo, infección y alteraciones inespecíficas, respectivamente.

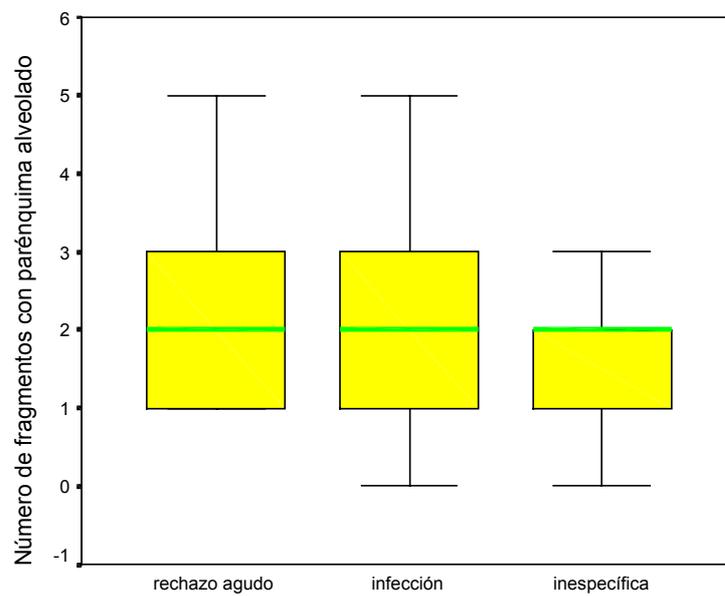


Figura 6. Número de fragmentos con parénquima alveolado en los grupos de biopsias transbronquiales con diagnósticos de rechazo agudo, infección y alteraciones inespecíficas, respectivamente.

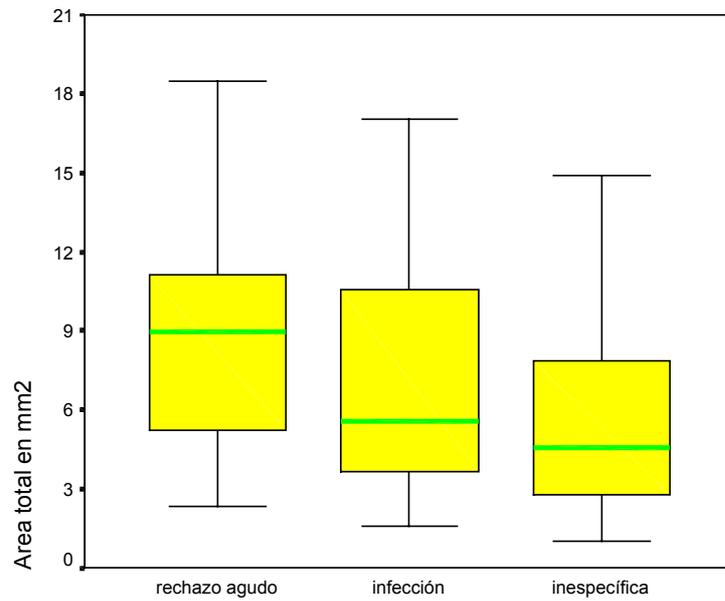


Figura 7. Área total en mm² en los grupos de biopsias transbronquiales con diagnósticos de rechazo agudo, infección y alteraciones inespecíficas, respectivamente.

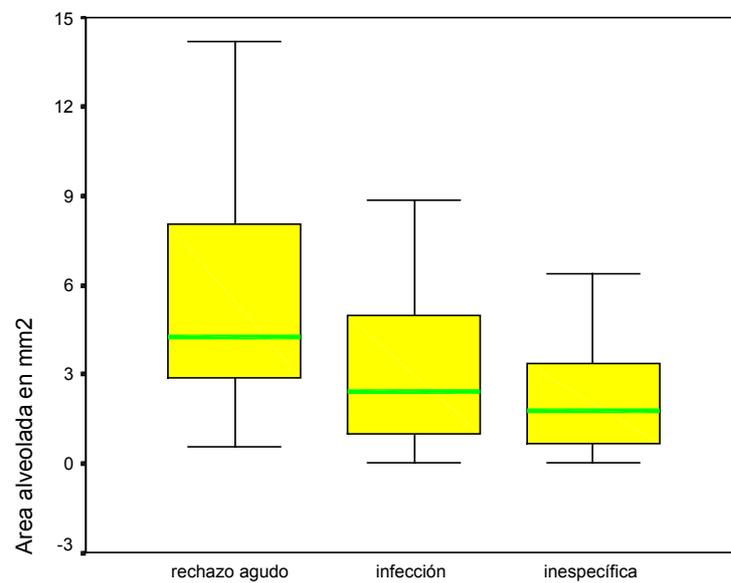


Figura 8. Área alveolada en mm² en los grupos de biopsias transbronquiales con diagnósticos de rechazo agudo, infección y alteraciones inespecíficas, respectivamente.

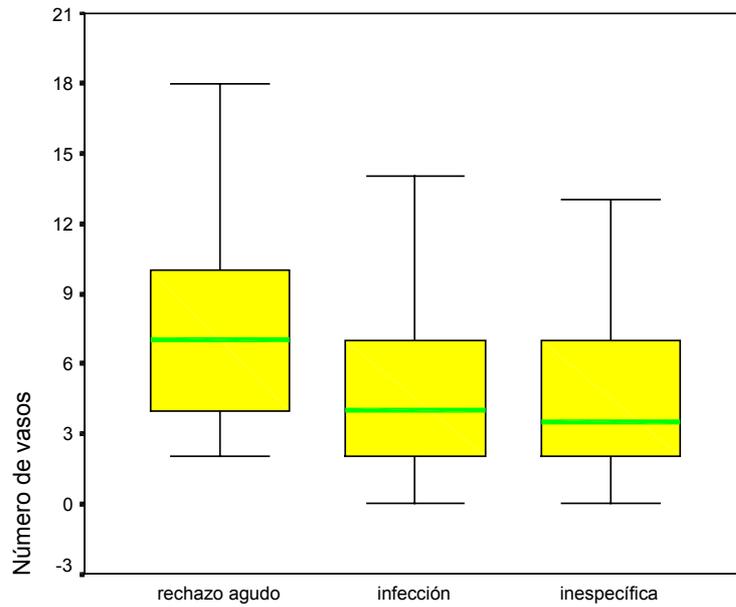


Figura 9. Número de vasos en los grupos de biopsias transbronquiales con diagnósticos de rechazo agudo, infección y alteraciones inespecíficas, respectivamente.

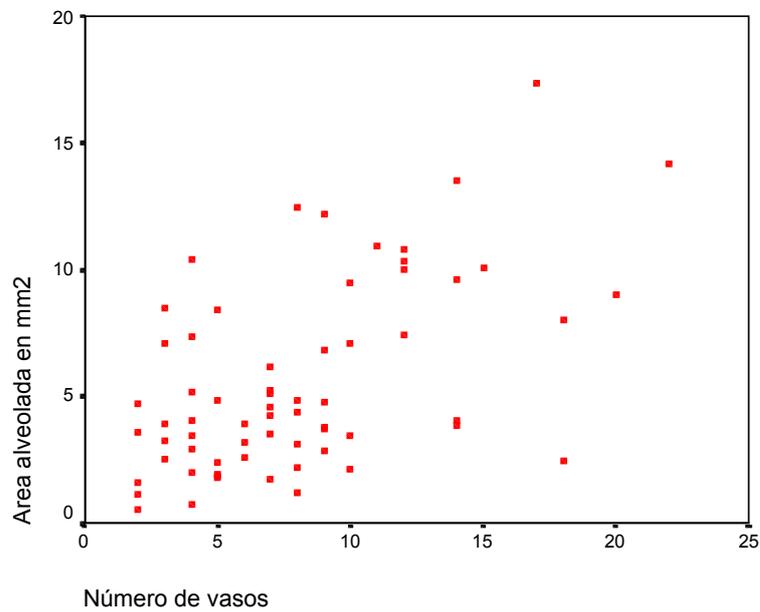


Figura 10. Correlación entre el área alveolada y el número de vasos en el tejido en el grupo de rechazo agudo ($r=.535$ $p< 0.01$)

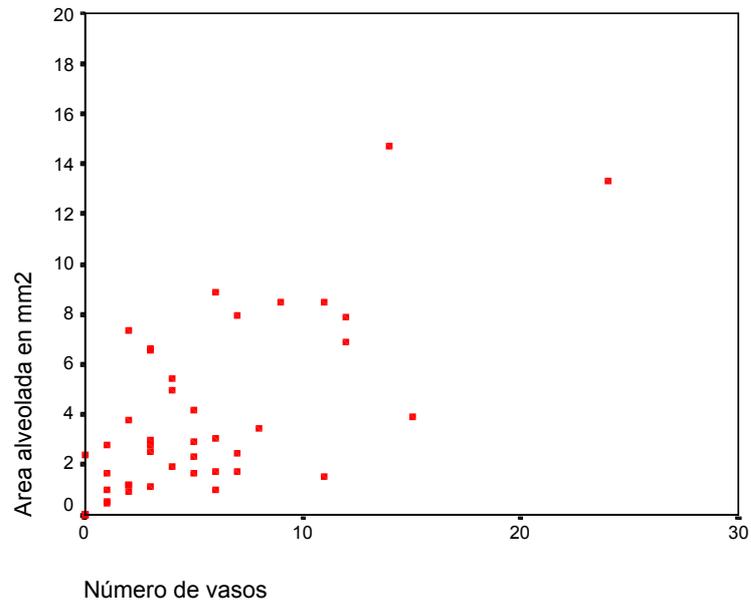


Figura 11. Correlación entre el área alveolada y el número de vasos en el tejido en el grupo de infección ($r=.731$ $p< 0.01$)

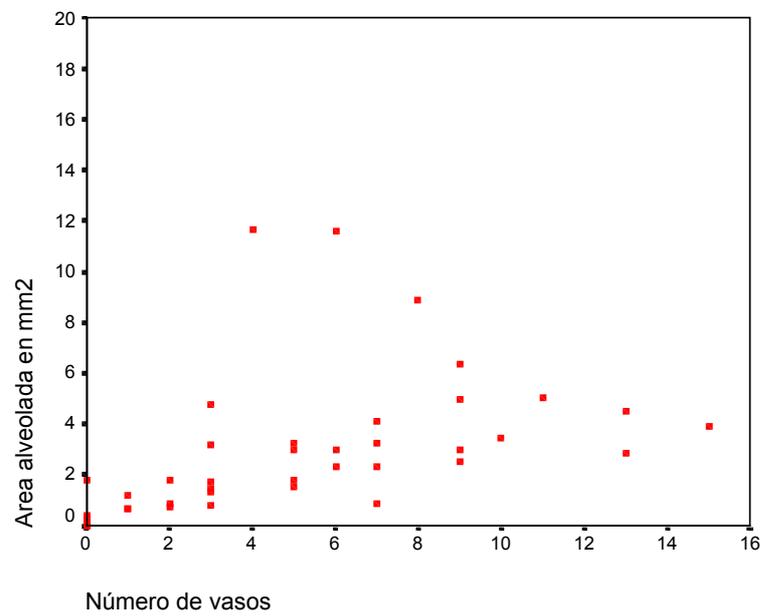


Figura 12. Correlación entre el área alveolada y el número de vasos en el tejido en el grupo de biopsias con alteraciones inespecíficas ($r=.513$ $p< 0.01$)

Tabla 4. Correlaciones entre las diversas variables morfométricas en los tres grupos de diagnósticos

Grupo	Variable	r	p
Rechazo agudo	NF vs AT	.230	NS
	NF vs AA	.410	NS
	AT vs NV	.661	.01
	AA vs NV	.535	.01
Infección	NF vs AT	.367	.09
	NF vs AA	.285	.04
	AT vs NV	.685	.01
	AA vs NV	.731	.01
Alteraciones inespecíficas	NF vs AT	.318	NS
	NF vs AA	.210	NS
	AT vs NV	.246	NS
	AA vs NV	.513	.001

NF: número de fragmentos; AT: área total; AA: área alveolada; NV: número de vasos

Tabla 5. Promedios y desviación estándar de las variables morfométricas analizadas en las biopsias con diagnósticos de rechazo agudo según el grado.

GRADO	NF	NFA	AT†	AA†	NV	% VA
A-1	3.0±1.2	2.2±1.0	7.1±3.3	4.2±3.3	5.8±2.9	59.0±31.7
A-2	2.9±1.8	2.4±1.6	8.8±4.5	6.0±4.0	8.2±4.9	59.9±27.9
A-3	3.4±0.9	2.8±1.1	10.2±3.6	7.6± 2.7	9.3±5.8	61.0±22.0

† Área en mm²

NF: número de fragmentos; NFA: número de fragmentos con parénquima alveolado; AT: área total; AA: área alveolada; NV: número de vasos; %VA: porcentaje de vasos con perivascularitis linfocitaria.

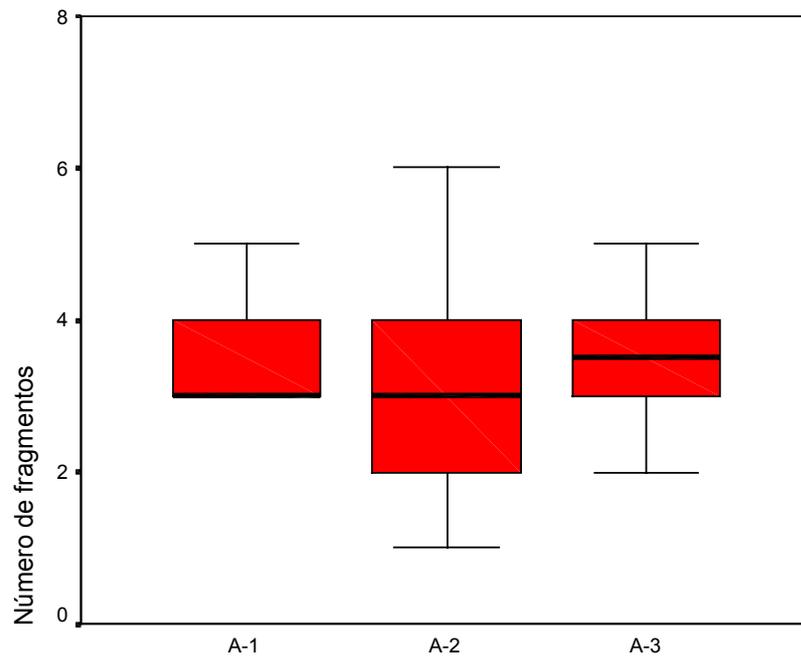


Figura 13. Promedio y desviación estándar del número de fragmentos en BTB según el grado de rechazo agudo

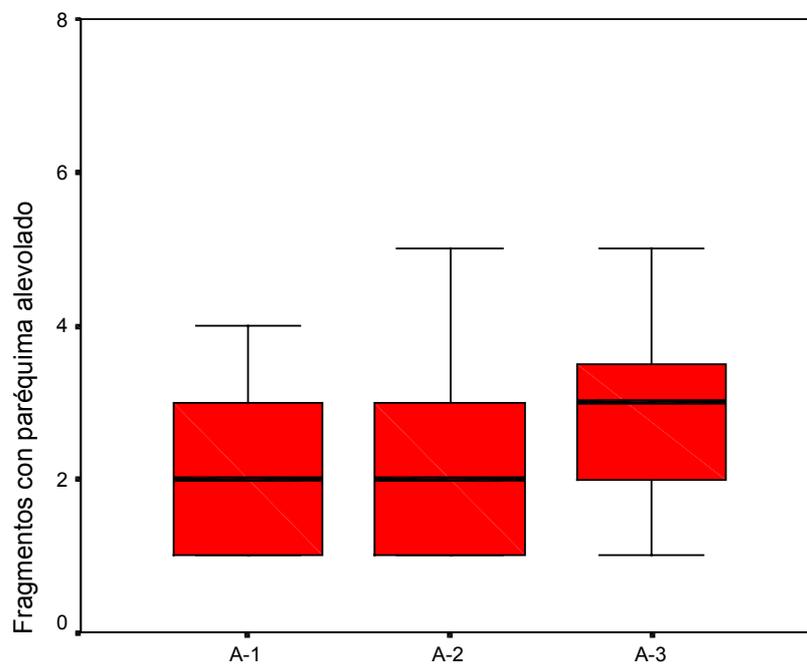


Figura 14. Promedio y desviación estándar del número de fragmentos con parénquima alveolado en BTB según el grado de rechazo agudo

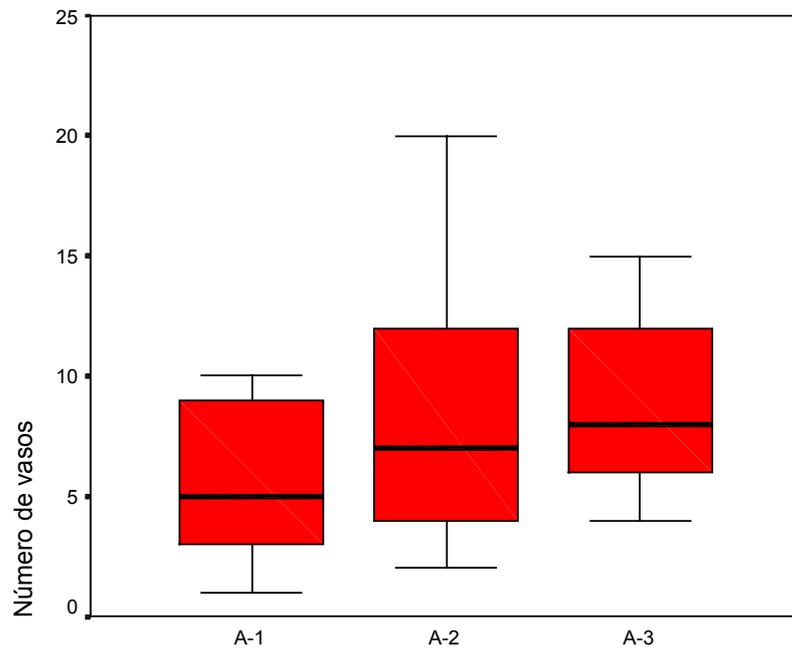


Figura 15. Promedio y desviación estándar del número de vasos intracrinares en BTB según el grado de rechazo agudo

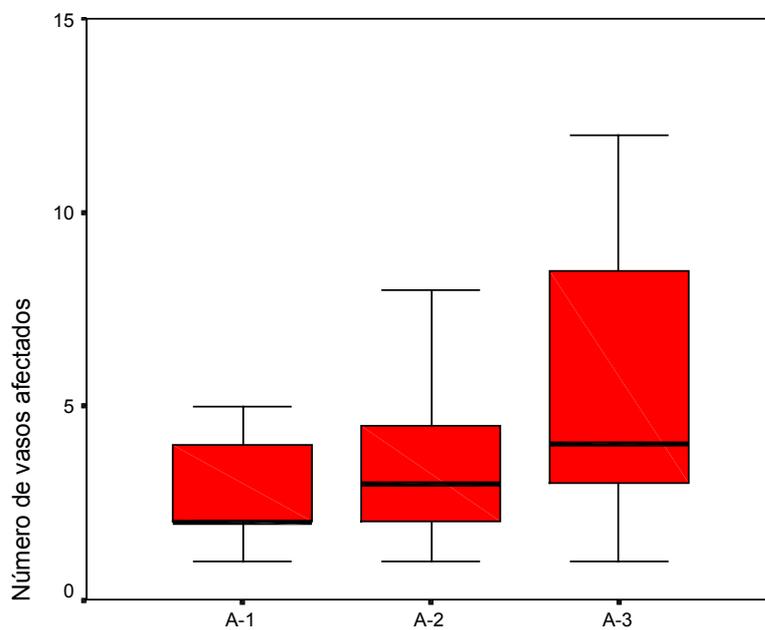


Figura 16. Promedio y desviación estándar del número de vasos intracrinares con endotelialitis en BTB según el grado de rechazo agudo

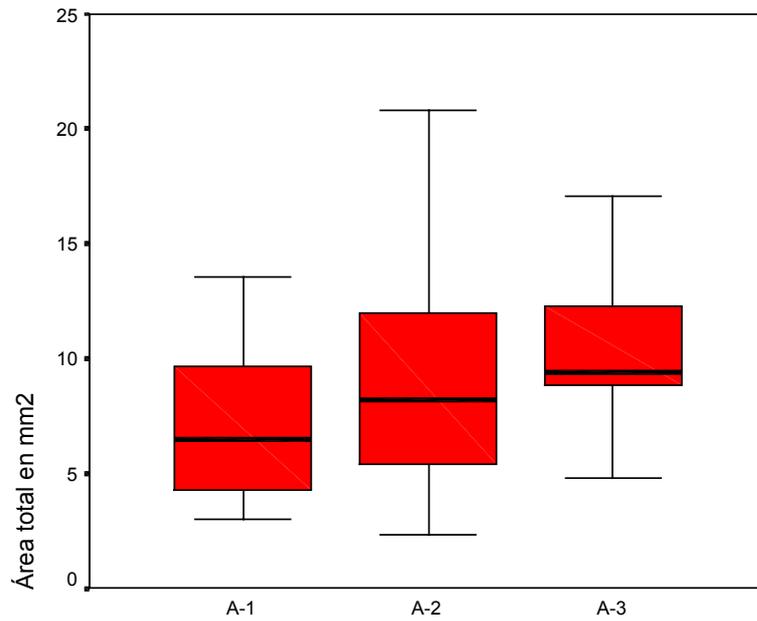


Figura 17. Promedio y desviación estándar del área total de parénquima en BTB según el grado de rechazo agudo

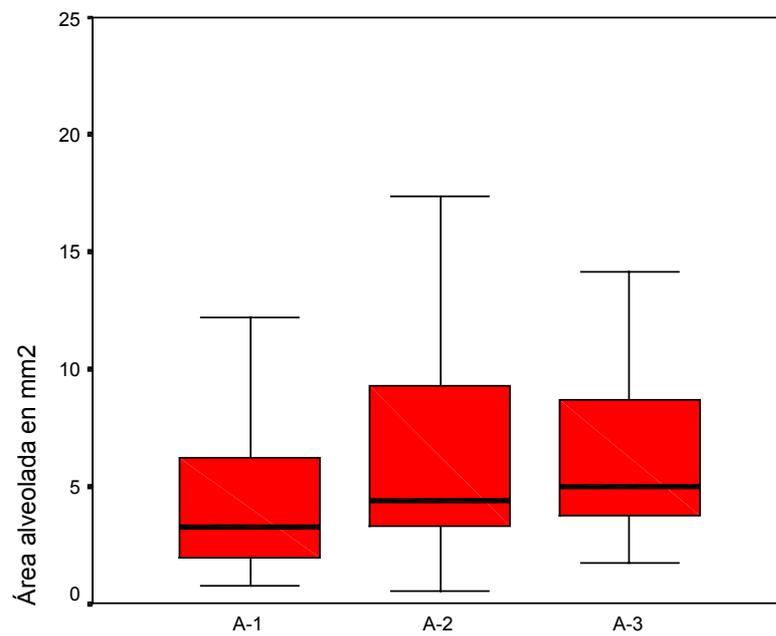


Figura 18. Promedio y desviación estándar del área alveolada en BTB según el grado de rechazo agudo

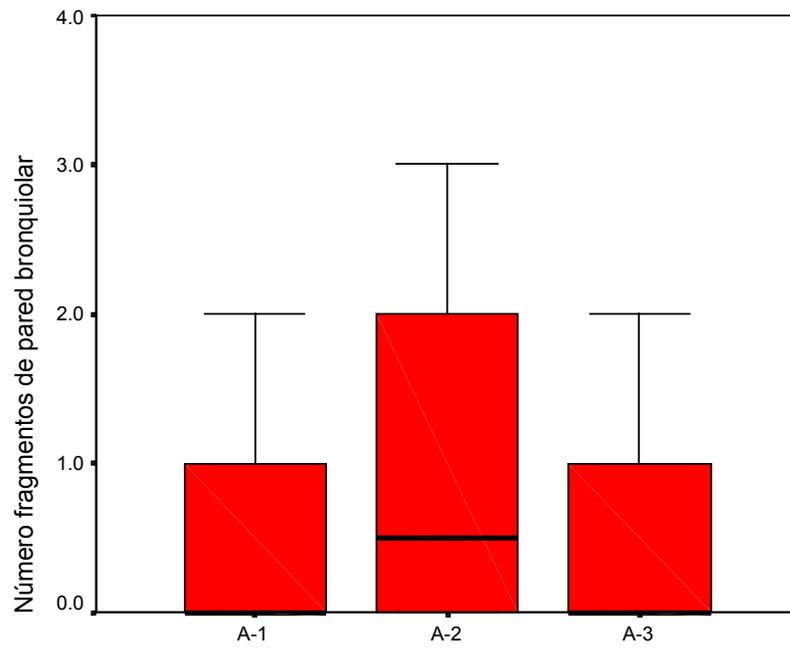


Figura 19. Promedio y desviación estándar del número de fragmentos de pared bronquiolar en BTB según el grado de rechazo agudo

4.2 Descripción de la patología que fue causa de TP en este programa.

Si bien el programa de TP de trasplante pulmonar del Hospital Vall d'Hebron se inició con trasplantes unipulmonares, a partir de 1992 se introdujo el trasplante bipulmonar, el cual se ha convertido en el tipo de TP más frecuente. Así, de los 241 trasplantes pulmonares realizados en el Hospital Vall d'Hebron del año 1990 al 2003, se han realizado 161 TP bipulmonares y 80 casos de trasplante unipulmonar y 4 casos de retrasplante, estos últimos incluidos en los 80 casos de trasplantes unipulmonares. La distribución de casos de TP y BTB según el modelo de comparación entre grupos se puede observar en el Cuadro I.

En los pacientes trasplantados se realizaron 828 BTB postrasplante, 40 biopsias bronquiales, 45 biopsias transbronquiales pretrasplante y de otros órganos; además de las 241 piezas quirúrgicas que correspondían a los pulmones explantados (unipulmonar, bipulmonar y resecciones atípicas de pulmones implantados).

4.2.1 Indicaciones clínicas y tipos de trasplante pulmonar.

Las indicaciones clínicas de los trasplantes analizados por grupos están resumidos en la Tabla 6. Las indicaciones tomando en cuenta el tipo de trasplante, están expuestos en la Tabla 7.

Las indicaciones clínicas de los pacientes con TP incluyeron varias entidades y las más frecuentes fueron EPOC/enfisema; seguido de fibrosis pulmonar idiopática. Los casos en que se realizó trasplante pulmonar y que tenían diagnóstico clínico de EPOC/enfisema fueron 77 (31.9%) de los 241 del grupo total de trasplantes; de estos 77 casos de TP, 61 casos (79.2%) fueron realizados en el GR y 16 casos (20.8%) fueron realizados en el GH. (Tabla 4).

Los pacientes con diagnóstico de EPOC/enfisema que recibieron trasplante unipulmonar fueron 18, mientras que 58 pacientes recibieron trasplante bipulmonar; (Tabla 7) la proporción de casos de EPOC/enfisema que fueron trasplantados se incrementó de 18.8% en el GH (15 casos) a 37.9% en el GR (61 casos).

Por otro lado, el número de TP realizados en pacientes con diagnóstico clínico de fibrosis pulmonar idiopática (FPI) fue 68 (28.2%) de los 241 trasplantes ; la proporción de casos trasplantados en los grupos fue de 22 (27.5%) en el GH y 46 (28.6%) en el GR. (Tabla 6) En este grupo con diagnóstico clínico de FPI, 51 pacientes recibieron trasplante unipulmonar y 17 trasplante bipulmonar. Es de destacar que esta patología, inicialmente paradigma de trasplante unipulmonar, muestra un auge continuo del tratamiento con trasplante bipulmonar. (Tabla 7)

Los 32 (13.27%) casos con diagnóstico clínico de fibrosis quística recibieron exclusivamente trasplantes bipulmonares (Tabla 7) ; de estos pacientes 11 (13.8%) pertenecieron al GH y 21 (13%) al GR. (Tabla 6). Otro grupo de

patología en que solo es aceptado el trasplante bipulmonar es el de bronquiectasias (no asociadas a mucoviscidosis) las cuales han disminuido de número y porcentaje en cuanto a patología trasplantada en el GR.

La relación entre el tipo de trasplante pulmonar (uni o bipulmonar), con el diagnóstico clínico, así como su proporción en el grupo histórico y en grupo reciente muestran que se realizan una mayor cantidad de trasplantes bipulmonares en el GR. (Tabla 7)

4.2.2 Diagnósticos anatomopatológicos en pulmones explantados.

Los diagnósticos anatomopatológicos más frecuentes en los pulmones explantados fueron: la fibrosis pulmonar idiopática, el enfisema y las bronquiectasias constituyendo el 86%; y el 14% restante fue integrado por los diagnósticos de linfangioleiomiomatosis, hipertensión pulmonar primaria, asbestosis, neumonitis crónica de la infancia, histiocitosis X y retrasplantes por rechazo crónico o DAD. (Tabla 8).

Un caso con diagnóstico clínico de hemosiderosis y otro de EPOC/enfisema fueron diagnosticados en el estudio histopatológico de linfangioleiomiomatosis.

4.3 Estudio sobre la evolución de las indicaciones y diagnósticos de las BTB.

4.3.1 Distribución de las biopsias transbronquiales en el grupo general

En todos los pacientes con trasplante pulmonar incluidos en este estudio se realizaron hasta febrero del año 2003 un total de 828 biopsias transbronquiales (BTB).

La mayor parte de estas BTB se realizaron durante los primeros 4 meses postrasplante, con un pico máximo de procedimientos entre la primera y la tercera semana postrasplante. (Figura 20)

Al analizar el mismo histograma por grupos, observamos una acentuación hacia las primeras semanas en el GR, mientras que el efecto contrario se observó en el histograma del GH. (Figura 21 y Figura 22)

4.3.2 Indicaciones clínicas y diagnósticos anatomopatológicos en todas las biopsias transbronquiales

Las indicaciones clínicas de las 828 BTB del grupo total, fueron: 468 (56.5%) BTB con indicación clínica de algún proceso patológico (por ejemplo: infección, rechazo, etc) y 360 (43.5%) BTB con indicación de control o seguimiento de algún proceso patológico previamente diagnosticado. (Cuadro 1)

En el grupo total de BTB las indicaciones de control, rechazo agudo e infección sumaron en conjunto 785, es decir el 94.8%, el resto lo constituyeron otras indicaciones clínicas como daño alveolar difuso, insuficiencia respiratoria, entre otros que sumaron en conjunto 43 casos, un 5.2 % del total de las BTB. (Tabla 9). La proporción de biopsias de control o seguimiento fue de 43.5, la de rechazo vs infección fue de 24.2%, la de rechazo agudo fue de 14.7%, la de infección fue de 12.4 y el 5.2% fue por síndrome de distres respiratorio del adulto, rechazo crónico y lesión de preservación. (Figura 23)

Los diagnósticos anatomopatológicos realizados en las BTB del grupo general, independientemente de la indicación clínica, mostraron un diagnóstico específico en 606 BTB, el 73.1% del total de las BTB. (Tabla 10) Entre los diagnósticos mas frecuentes se encontró el rechazo agudo, la infección o sugestivo de infección y la neumonía organizativa con 23.2%, 20% y 9.2%, respectivamente.

Por otro lado las 222 BTB restantes, el 26.9%, tuvieron un diagnóstico donde se identificaron alteraciones morfológicas inespecíficas o que el material fue considerado como inadecuado o insuficiente para diagnóstico. (tabla 10)

El rechazo agudo fue el diagnóstico anatomopatológico más frecuente en las BTB del grupo general con 192 casos, constituyendo un 23.2%; fue seguido por su frecuencia el diagnóstico de infección o sugestivo de infección con 166

casos, un 20% del total de BTB y el de alteraciones morfológicas inespecíficas con 140 casos, el 16.9%. (Tabla 10)

4.4 Comparación entre los grupos histórico y reciente

4.4.1 Indicaciones clínicas y diagnósticos anatomopatológicos las biopsias transbronquiales del grupo histórico

En el GH, los trasplantes realizados durante los primeros 7 años (trasplante 1 a 80) se realizaron un total de 437 BTB; de estas BTB, 235 (53.8%) tuvieron la indicación clínica de sospecha de algún proceso patológico y 200 (46.2%) fueron realizadas por control o seguimiento de algún proceso patológico previamente diagnosticado. (Tabla 11 y Figura 24)

Los diagnósticos anatomopatológicos realizados en las BTB del GH mostraron un diagnóstico específico en 301 BTB, que correspondían al 68.8% del total de las BTB. Las restantes 136 BTB que correspondían al 31.2% del total de las BTB del GH, tuvieron un diagnóstico anatomopatológico donde se identificaron alteraciones morfológicas inespecíficas o donde el material fue considerado como inadecuado o insuficiente para diagnóstico. (Tabla 12 y Figura 25)

La infección o sugestivo de infección fue el diagnóstico más frecuente en el GH constituyendo un 20.1%, con 88 de los casos y fue seguido en frecuencia, el diagnóstico rechazo agudo con 73 casos, un 16.7% del total de BTB. (Tabla 12)

4.4.2 Indicaciones clínicas y diagnósticos anatomopatológicos las biopsias transbronquiales del grupo reciente

En el GR, los trasplantes realizados de 1998 al 2003 (trasplante 81 a 241) que fueron 161 casos, se realizaron 391 BTB, de estas BTB, 231 (59.1%) tuvieron la indicación clínica de sospecha de algún proceso patológico y 160 (40.9%) fueron realizadas por control o seguimiento de algún proceso patológico previamente diagnosticado. (Tabla 11 y Figura 24)

Los diagnósticos anatomopatológicos realizados en las 391 BTB del GR mostraron un diagnóstico específico en 305 BTB, el 78.8% del total de las BTB. Las BTB restantes fueron 86, y correspondían al 21.2% del total, estas BTB tenían un diagnóstico donde se identificaban alteraciones morfológicas inespecíficas o el material fue considerado como inadecuado o insuficiente para diagnóstico. (Tabla 12 y Figura 25)

El rechazo agudo fue el diagnóstico más frecuente del GR constituyendo 119 casos, un 30.4% de los casos de este grupo y fue seguido por su frecuencia el diagnóstico de infección o sugestivo de infección con 78 casos, un 19.9% del total de BTB del GR. (Tabla 12)

4.4.3 Análisis estadístico

Al comparar los GH y GR con la prueba de χ^2 se demostró un incremento estadísticamente significativo en los diagnósticos de rechazo agudo y de bronquitis/bronquiolitis y una disminución estadísticamente significativa de los diagnósticos de material inadecuado o insuficiente, de lesión por preservación y rechazo en resolución. (Tabla 12)

Por otra parte, destaca la ausencia de diferencias estadísticamente significativas al comparar las indicaciones de las BTB de ambos grupos (tabla 11)

4.5 Resultados del análisis de los grupos en relación a la indicación de la BTB

4.5.1 BTB con indicación clínica “paciente clínicamente enfermo”

Las BTB con alguna indicación clínica (excluidas las BTB de control y seguimiento) fueron en total 468, es decir el 56.5% del total de BTB realizadas en los todos los pacientes con TP.

Las indicaciones clínicas de rechazo agudo, infección e infección versus rechazo agudo fueron las más frecuentes en este grupo alcanzando el 90% y 91% en el GH y en el GR respectivamente. El resto lo constituyeron otros diagnóstico clínicos. (Tabla 13 y figura 26)

Teniendo en cuenta a todo el grupo de BTB con indicación clínica, los diagnósticos anatomopatológicos más frecuentes fueron el de infección con 24.6%, seguido del rechazo agudo con 22.6% y el de alteraciones morfológicas inespecíficas con 16%. (Tabla 14)

El análisis de los diagnósticos anatomopatológicos de las BTB que tuvieron alguna indicación clínica en el GH mostró que un 10.2% de casos con material insuficiente para diagnóstico, un 15.3% de casos de rechazo agudo, un 25.1% de casos de infección, un 19.1% de casos con alteraciones morfológicas inespecíficas y 3.4% de casos con bronquitis/bronquiolitis. (Figura 27)

Por otro lado, en el GR los diagnósticos anatomopatológicos de las BTB mostraron un 6.9% de casos con poco material para diagnóstico, un 30% de casos de rechazo agudo, un 24% de casos de infección, un 12.9% de casos con alteraciones morfológicas inespecíficas y 9% de casos con bronquitis/broquiolitis (Tabla 14 y Figura 27)

Al comparar con la prueba de χ^2 los diagnósticos anatomopatológicos en las BTB con indicación clínica en los GH y GR, observamos un incremento estadísticamente significativo de casos con rechazo agudo y de bronquitis/bronquiolitis; además de una disminución estadísticamente significativa de los diagnósticos de rechazo en resolución. (Tabla 14)

4.5.2 BTB de control o seguimiento “paciente clínicamente estable”

Teniendo en cuenta todas las BTB realizadas por control o seguimiento en los 241 trasplantes que fueron 360 BTB; el diagnóstico más frecuente fué el rechazo agudo con 23.9%, seguido de alteraciones morfológicas inespecíficas con 18.1% y la infección o sugestivo de infección con 14.2%. (Tabla 15)

Al comparar los diagnósticos por grupos histórico versus reciente (Tabla 16 y Figura 28) destaca un incremento estadísticamente significativo de los diagnósticos de RA (de 18.3% a 31%) y de bronquitis/bronquiolitis (de 7% a 31%), mientras que se observó una disminución estadísticamente significativa de los diagnósticos de material inadecuado o insuficiente, (de 15.3% a 7%) y de rechazo en resolución (de 20.3% a 3.8%) (Tabla 16 y Figura 28)

4.6 Resultados del análisis de los subgrupos en relación con los días postrasplante en que fue realizada la BTB

Al analizar la distribución de las biopsias desde el punto de vista del día posterior al TP en que fue realizada la BTB, se encontró que en el grupo en general 328 BTB (40.8%) fueron realizadas en el período postrasplante temprano (durante los primeros 45 días postrasplante) y 500 BTB (59.2%) fueron realizadas en el período postrasplante tardío (después de 45 días del trasplante)

4.6.1 Período temprano (inferior a 45 días)

En el GH, donde se realizaron 114 BTB en el período postrasplante temprano, 69 BTB (60.5%) tuvieron alguna indicación clínica y 45 BTB (39.5%) fueron realizadas con la indicación de control o seguimiento de algún proceso patológico previamente diagnosticado. (Tabla 17)

Por otro lado, en el GR donde se realizaron 214 BTB durante el período postrasplante temprano, 126 BTB (58.9%) tuvieron alguna indicación clínica y 88 BTB (41.1%) fueron realizadas por control o seguimiento. (Tabla 17).

Destaca la disminución de la indicación clínica de rechazo que del 26% en el GH paso a 15% en el GR. El resto de indicaciones clínicas tuvieron una proporción similar en ambos grupos. (Figura 29)

Los diagnósticos más frecuentes en las BTB durante el período postrasplante temprano del grupo histórico fueron: el rechazo con 26.3% y la infección o sugestivo de infección con 23.7%; las alteraciones morfológicas inespecíficas fueron 10.5 y el material considerado como inadecuado o insuficiente fue de 8.8% (Tabla 18)

Los diagnósticos que mostraron variaciones en su proporción fueron el rechazo agudo, la bronquitis/bronquiolitis, y el DAD. El resto de diagnósticos fue similar en ambos grupos. (Figura 30)

Los indicaciones clínicas de las BTB realizadas en el período postrasplante temprano del grupo reciente mostraron un 41% de casos con indicaciones de control o seguimiento de un proceso patológicos previamente diagnosticado, un 56 % con sospecha de infección, rechazo agudo o infección versus rechazo agudo y un 3% con otras indicaciones clínicas (Tabla 17)

Los diagnósticos anatomopatológicos de las BTB realizadas durante el período postrasplante temprano del GR mostraron que 11 casos (5.1 %) fueron material inadecuado para diagnóstico o insuficiente, 23 (10.7%) casos con alteraciones morfológicas inespecíficas y 180 (84.2%) tuvieron diversos diagnósticos anatomopatológicos específicos, entre los más frecuentes fueron 83 (38.8%) con rechazo agudo, 44 (20.6%) con infección, entre otros. (Tabla 18)

Al comparar con la prueba de χ^2 los diagnósticos anatomopatológicos en las BTB de los GH y GR realizadas durante el período postrasplante temprano observamos un incremento estadísticamente significativo de los casos con rechazo agudo y de bronquitis/bronquiolitis; además de una disminución estadísticamente significativa de los diagnósticos de daño alveolar difuso y de rechazo en resolución. (Tabla 18)

4.6.2 Período tardío (más de 45 días)

La indicación clínica mas frecuente fue la de control y/o seguimiento con 45.4%, mientras que las indicaciones clínicas de rechazo agudo, infección o rechazo agudo versus infección sumaron del 47.8% y otras indicaciones clínicas constituyeron el 6.8 % (Tabla 19). Se observó una incremento de la proporción de indicaciones clínicas de rechazo crónico y el resto no mostró variaciones. (Figura 31)

Al analizar este período según los GH y GR, encontramos que existe una disminución estadísticamente significativa de las BTB de control y un incremento estadísticamente significativo de las indicaciones por infección . (Tabla 19).

Los diagnósticos anatomopatológicos de las BTB durante el período postrasplante tardío de GH mostraron 45 casos (13.9%) con material inadecuado o insuficiente para diagnóstico, 43 casos con rechazo agudo (13.3%) y 61 casos (18.9%) con infección o sugestivo de infección, y 69 casos (21.4%) fueron considerados con alteraciones morfológicas inespecíficas, entre otros. (Tabla 20)

Los diagnósticos anatomopatológicos que mostraron un incremento estadísticamente significativas con la prueba de χ^2 al comparar el GH con el GR de las BTB realizadas durante el período postrasplante tardío fueron, el rechazo agudo y la bronquitis/bronquiolitis. Por otra parte, el diagnóstico que mostró una

disminución estadísticamente significativa, fue el rechazo en resolución (Figura 32)

4.7 Resultados del análisis de los subgrupos en relación al período postrasplante y a las indicaciones

4.7.1 Análisis de las BTB realizadas en relación el período postrasplante temprano (inferior a 45 días) con alguna indicación clínica “pacientes clínicamente enfermos”

Las BTB realizadas durante el período postrasplante temprano y que tenían indicación clínica fueron 195; 69 en el GH y 126 en el GR. (Tabla 21) Se observaron variaciones importantes en los casos con indicación de rechazo agudo y menos importantes en indicaciones de infección y de rechazo vs infección (Figura 33)

Los diagnósticos anatomopatológicos en el grupo de BTB realizadas durante el período postrasplante temprano y que tenían alguna indicación clínica “pacientes clínicamente enfermos” en GH y GR (Tabla 22) mostraron un incremento significativo de la proporción de casos de rechazo agudo de 21.7% a 37.3% y un 5 % de incremento de casos de bronquitis/bronquiolitis que en el GR. También se observó una disminución significativa con la prueba de χ^2 de la proporción de casos de DAD de 14.5% (GH) a 8.7% (GR) y de neumonía

organizada de 7.2% (GH) a 1.6% (GR) y de rechazo en resolución de 7.2% a (GH) a 0% (GR). (Figura 34 y Tabla 22)

4.7.2 Análisis de las BTB realizadas en el periodo postrasplante tardío (superior a 45 días) con alguna indicación clínicas “paciente clínicamente enfermo”

Las BTB realizadas durante el período postrasplante tardío y que tenían alguna indicación clínica (paciente clínicamente enfermo) fueron 273; 166 en el GH y 107 en el GR. (Tabla 23) Se observaron variaciones importantes en los casos con indicación de rechazo vs infección y menos importantes en indicaciones de infección y de rechazo vs infección. La indicación clínica de rechazo crónico mostró un incremento de 6% a 12.1%. (Figura 35)

Los diagnósticos anatomopatológicos en el grupo de BTB realizadas durante el período postrasplante tardío y que tenían alguna indicación clínica en GH y GR (Tabla 24) mostraron un incremento estadísticamente significativo con la prueba de χ^2 de la proporción de casos de rechazo agudo de 12.7% en el GH a 21.5% en el GR, y de los casos de bronquitis/bronquiolitis, de 4.8% (GH) a 14% (GR). También se observó una disminución de la proporción de casos (aunque no estadísticamente significativos) de las BTB con diagnóstico de material inadecuado de 12.7% (GH) a 7.5% (GR); de rechazo en resolución de 10.8% (GH) a 5.6% (GR) y de alteraciones morfológicas inespecíficas de 22.9 (GH) a 15.9% (GR). (Figura 36)

4.7.3 Diagnósticos anatomopatológicos en BTB con indicación de control o seguimiento “pacientes clínicamente estables” durante el período temprano y tardío

En el período postrasplante temprano fueron realizadas 133 BTB con indicación de control o seguimiento; 45 fueron realizadas en el GH y 88 en el GR. Los diagnósticos anatomopatológicos más frecuentes fueron similares en ambos grupos. Se identificó un incremento estadísticamente significativo de los casos de bronquitis/bronquiolitis de 0% (GH) a 17% (GR), y una disminución estadísticamente significativa de los diagnósticos de material inadecuado o insuficiente de 15.5% (GH) a 3.4% (GR) y de daño alveolar difuso de 8.9% (GH) a 0% (GR). (Tabla 25 y Figura 37)

En el período tardío fueron realizadas 227 BTB con indicación de control, de las cuales 157 se realizaron en el GH y 70 en el GR. Los diagnósticos anatomopatológicos considerados como alteraciones morfológicas inespecíficas mostraron un incremento estadísticamente significativo con la prueba de χ^2 de 19.7% (GH) a 27.1% (GR), los de daño alveolar difuso también mostraron un incremento estadísticamente significativo de 0% (GH) a 2.9% (GR) y el de bronquitis/bronquiolitis de 3.8% (GH) a 7.1% (GR). Mientras que los casos de rechazo en resolución mostraron una disminución estadísticamente significativa, de 23.6% (GH) a 7.1% (GR). (Tabla 26, Figura 38)

Los diagnósticos que no mostraron diferencias estadísticamente significativas fueron el RA con 14% (GH) versus 18.6% (GR) y los de material inadecuado o insuficiente con 15.3% (GH) versus 11.4% (GR).(Tabla 26, Figura 38)

4.8 BTB por trasplante pulmonar

El promedio de BTB por TP en todo el grupo de trasplantes, fue de 3.4 por cada trasplante. No obstante, al dividir el grupo general en los subgrupos histórico y reciente, encontramos diferencia estadísticamente significativa entre el subgrupo histórico tuvo un promedio de 5.4 por trasplante y el grupo reciente se realizaron en promedio de 2.4 por trasplante. (Cuadro III)

Al analizar este cociente observamos importantes diferencias estadísticamente significativas entre los GH y GR, ya sea en el número de BTB con indicación clínica (pacientes clínicamente enfermos) como en las BTB con indicaciones de control o seguimiento (pacientes clínicamente estables), debido fundamentalmente a las BTB del período postrasplante tardío (superior a 45 días), las cuales en el grupo de indicaciones clínicas pasan de 2.07 BTB por trasplante en el GH a 0.66 BTB por trasplante en el GR y en el grupo de control y/o seguimiento, van de 1.96 BTB por trasplante a 0.43 BTB por trasplante en el GR. (Cuadro III)

4.9 Supervivencia en los grupos histórico y reciente.

Las curvas de supervivencia a 700 días fueron similares en los pacientes del GH y del GR, (Figura 39) sin que se demostraran diferencias estadísticamente significativas. La supervivencia acumulada al primer año de 57% y al segundo año de 43%.

Tabla 6. Indicaciones clínicas en los 241 trasplantes pulmonares realizados en el grupo histórico y en el grupo reciente

Diagnóstico clínico	Grupo histórico (1990 a 1997)	Grupo reciente (1998 a 2003)	Total de trasplantes
EPOC/enfisema	16 (20.1%)	61 (37.9%)	77 (31.9%)
Def. α 1 AT	4 (5.0%)	2 (1.2%)	6 (2.5%)
FPI	22 (27.5%)	46 (28.6%)	68 (28.2%)
FQ	11 (13.8%)	21 (13.0%)	32 (13.3%)
Bronquiectasias	11 (13.8%)	7 (4.3%)	18 (7.4%)
HTPP	6 (7.5%)	10 (6.2%)	16 (6.6%)
LAM	6 (7.5%)	4 (2.5%)	10 (4.1%)
Retrasplante por rechazo crónico, DAD	2 (2.5%)	2 (1.2%)	4 (1.7%)
Histiocitosis X	1 (1.3%)	3 (1.9%)	4 (1.7%)
Otros †	1 (1.3%)	5 (3.1%)	6 (2.5%)
Total	80 (33.2%)	161 (66.8%)	241 (100%)

† Neumonitis intersticial crónica de la infancia, sarcoidosis, proteinosis, hemosiderosis y síndrome de Kartagener.

Tabla 7. Indicaciones clínicas y tipos de trasplante pulmonar realizados entre 1990 y 2003 en los subgrupos de trasplantes (GH: grupo histórico; GR: grupo reciente)

Diagnóstico Clínico	Trasplante uni pulmonar	GH	GR	Trasplante bi pulmonar	GH	GR	Total
EPOC/enfisema	19	6	12	58	9	49	77 (31.9%)
FPI	51	21	30	17	1	16	68 (28.2%)
Fibrosis quística				32	11	21	32 (13.3%)
Def. α 1 at	1	1		5	3	2	6 (2.5%)
HTPP				16	6	10	16 (6.6%)
Bronquiectasias				18	11	7	18 (7.4%)
LAM	3	3		7	3	4	10 (4.1%)
Rechazo crónico y DAD †	4	2	2				4 (1.7%)
Histiocitosis X	1	1		3		3	4 (1.7%)
Otros	1	1		5		5	6 (2.5%)
Total	80	36	44	161	44	117	241 (100%)

†casos con trasplante pulmonar en los que se realizó un retrasplante

Tabla 8. Diagnósticos anatomopatológicos de los pulmones explantados en el grupo general.

Diagnóstico anatomopatológico	n	%
Fibrosis pulmonar idiopática	69	28.6
Enfisema / bronquitis / bronquiolitis	82	34.0
Bronquiectasias	57	23.7
Linfangioleiomiomatosis	9	3.7
Rechazo crónico y/o DAD	4	1.2
Otros †	20	8.7

†hipertensión pulmonar primaria, asbestosis, neumonitis intersticial crónica de la infancia, histiocitosis X

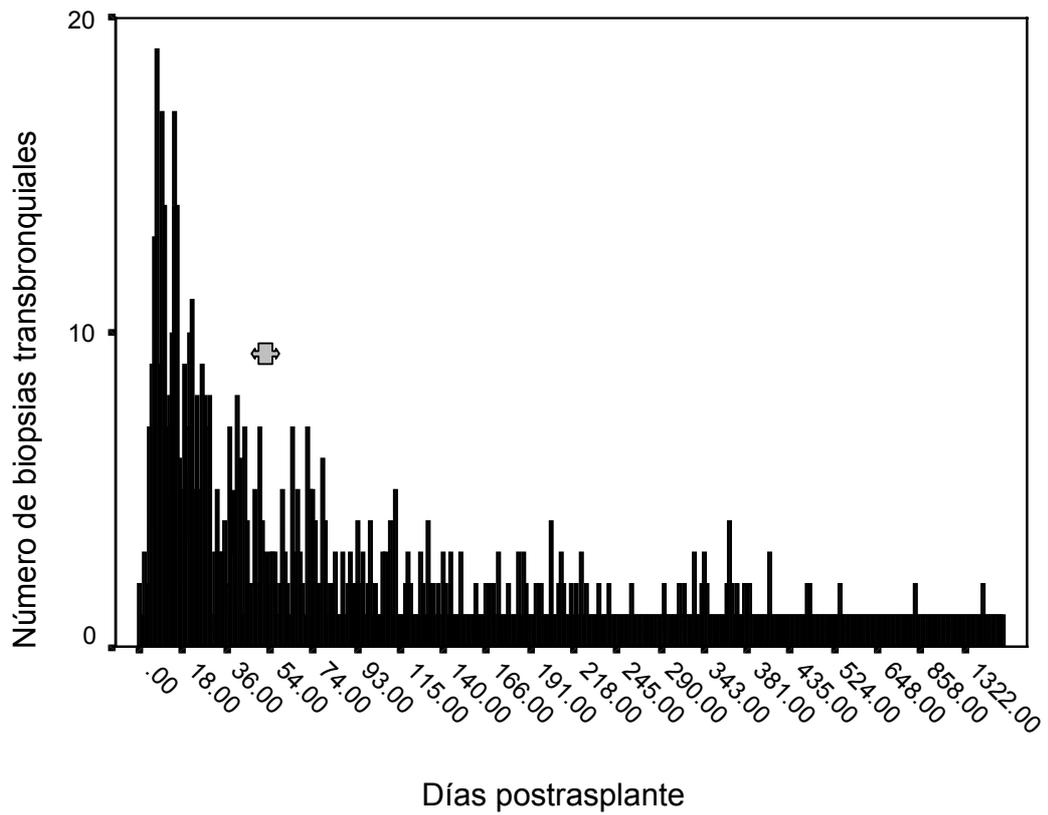


Figura 20. Días postrasplante en que se realizaron todas las biopsias transbronquiales en todos los pacientes con trasplante pulmonar.

La flecha indica la separación de períodos postrasplante temprano y tardío

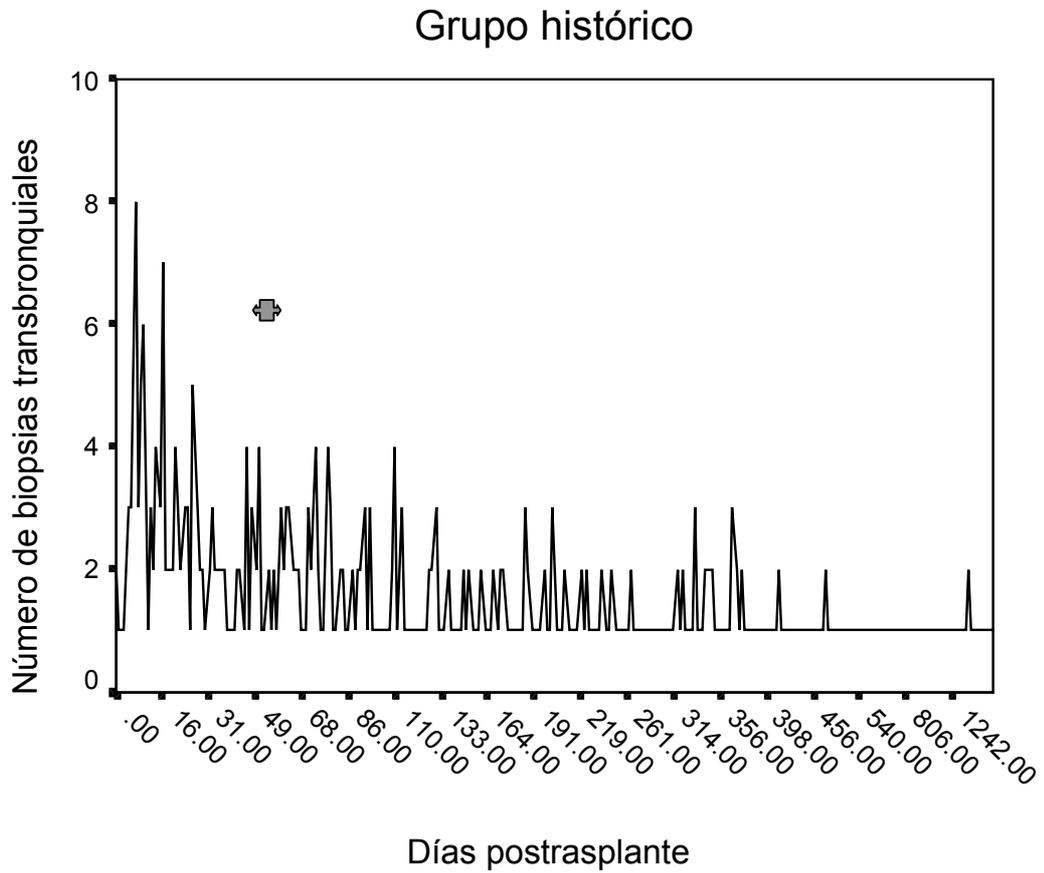


Figura 21. Representación gráfica del número de biopsias transbronquiales realizadas en el grupo histórico

La flecha indica la separación de periodos postrasplante temprano y tardío

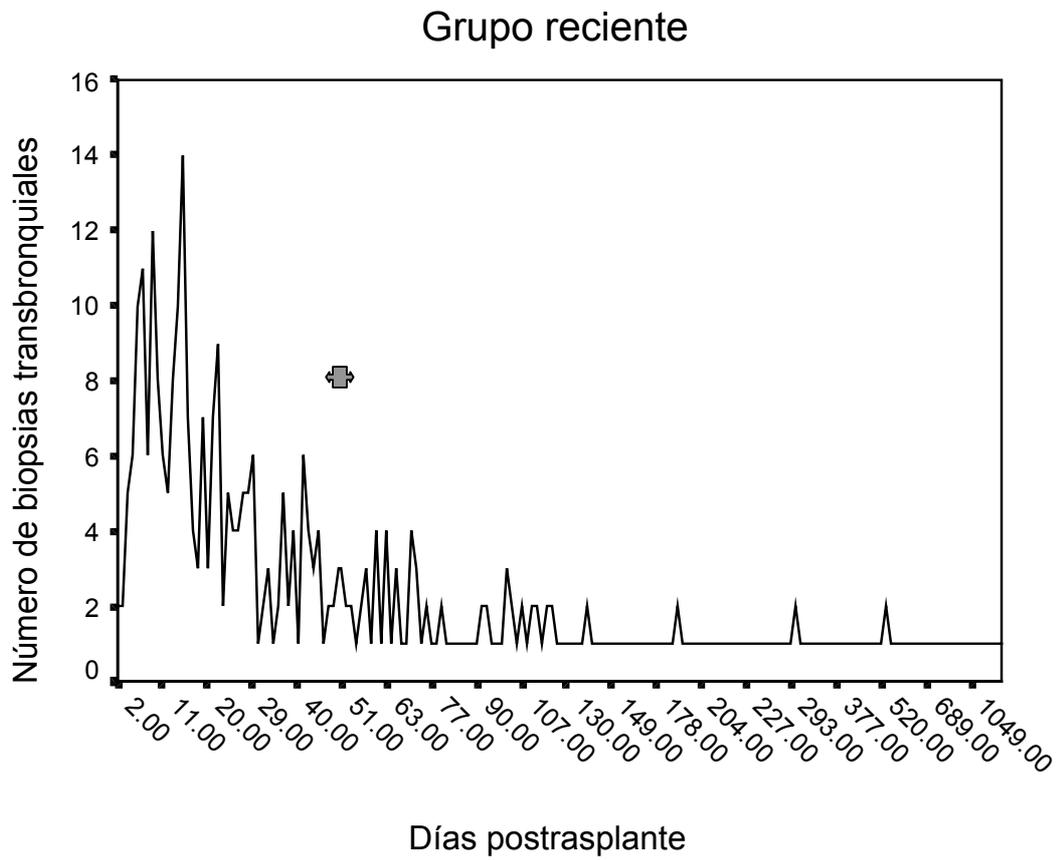


Figura 22. Representación gráfica del número de biopsias transbronquiales realizadas en el grupo reciente

La flecha indica la separación de períodos postrasplante temprano y tardío

Tabla 9. Indicaciones clínicas de BTB realizadas postrasplante en el grupo general

Indicación clínica	Número de BTB	Porcentaje
Control y seguimiento	360	43.5
Rechazo vs infección	200	24.2
Rechazo agudo	122	14.7
Infección	103	12.4
Otras	43	5.2
Total	828	100

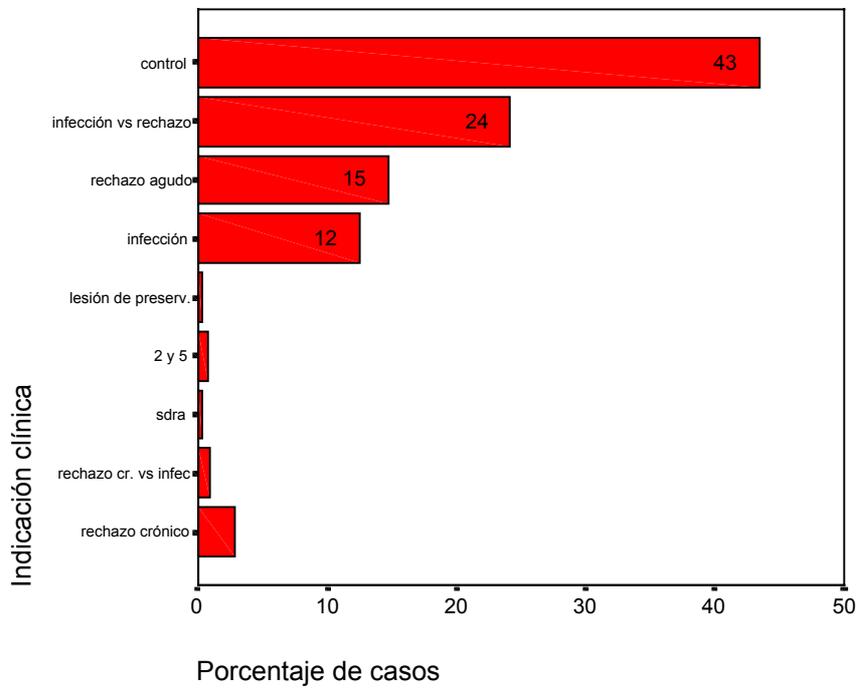


Figura 23. Histograma que muestra la proporción de indicaciones clínicas de las BTB realizadas en los 241 casos de trasplante pulmonar.

2 y 5 : infección vs rechazo agudo vs lesión de preservación

Tabla 10. Diagnósticos anatomopatológicos en las BTB realizadas postrasplante en todos los pacientes

Diagnóstico anatomopatológico	Número	Porcentaje
Material inadecuado o insuficiente	82	9.9
Rechazo agudo	192	23.2
Rechazo crónico	43	5.2
Infección o sugestivo de infección	166	20.0
Daño alveolar difuso	33	4.0
Alteraciones morfológicas inespecíficas	140	16.9
Neumonía organizada	20	2.4
Rechazo en resolución	76	9.2
Otros	76	9.2
Total	828	100

Tabla 11. Indicaciones clínicas de BTB realizadas en los grupos histórico y reciente

Indicación clínica	GH		GR	
	n	%	N	%
Control y seguimiento	200	46.2	160	40.9
Rechazo vs. infección	101	23.1	96	24.6
Rechazo agudo	65	14.9	57	14.6
Infección	48	11.0	56	14.3
Otras	21	4.8	22	5.6
Total	437	100	391	100

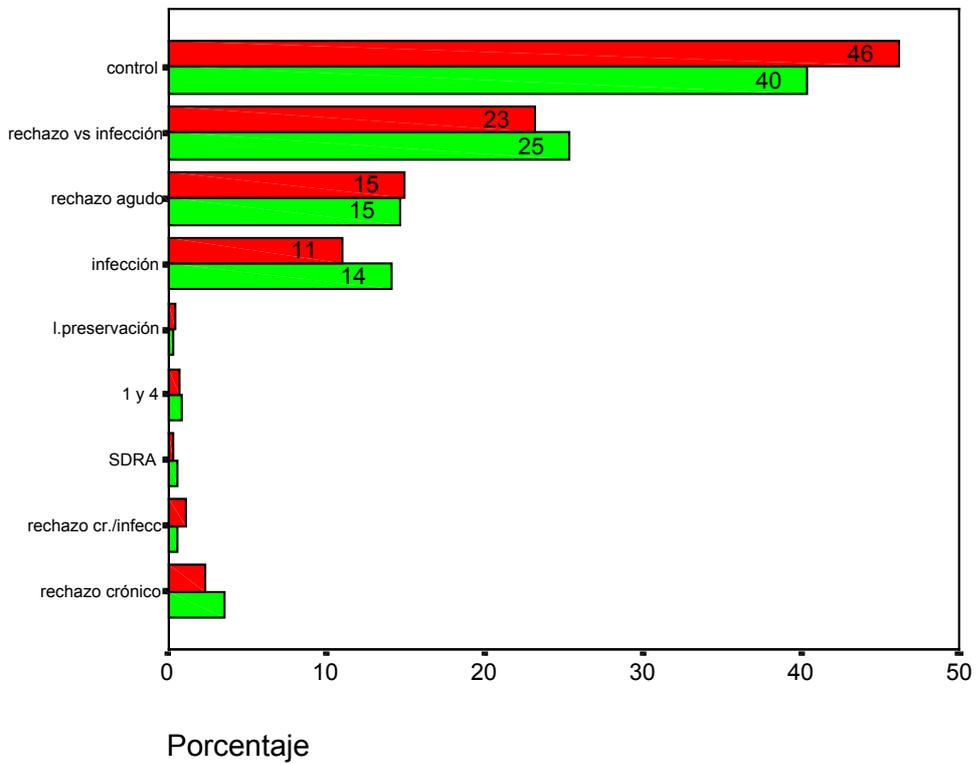


Figura 24. Histograma que muestra la proporción de las indicaciones clínicas de las BTB en los grupos histórico (en rojo) y reciente (en verde) de las 828 BTB

1 y 4 : infección vs rechazo agudo vs lesión de preservación

Tabla 12. Diagnósticos anatomopatológicos de las BTB en los grupos histórico y reciente

Diagnóstico AP	GH		GR	
	n	%	N	%
Material inadecuado o insuficiente	55	12.6	27	6.9
Rechazo agudo *	73	16.7	119	30.4
Rechazo crónico	24	5.5	19	4.9
Infección o sugestivo de infección	88	20.1	78	19.9
Daño alveolar difuso	18	4.1	15	3.8
Alteraciones morfológicas inespecíficas	81	18.5	59	15.1
Neumonía organizada	11	2.4	9	2.3
Rechazo en resolución *	64	14.6	12	3.1
Bronquitis/bronquiolitis *	15	3.4	41	10.5
Otros	8	2.3	12	3.1
Total	437	100	391	100

* $\chi^2 < p 0.05$

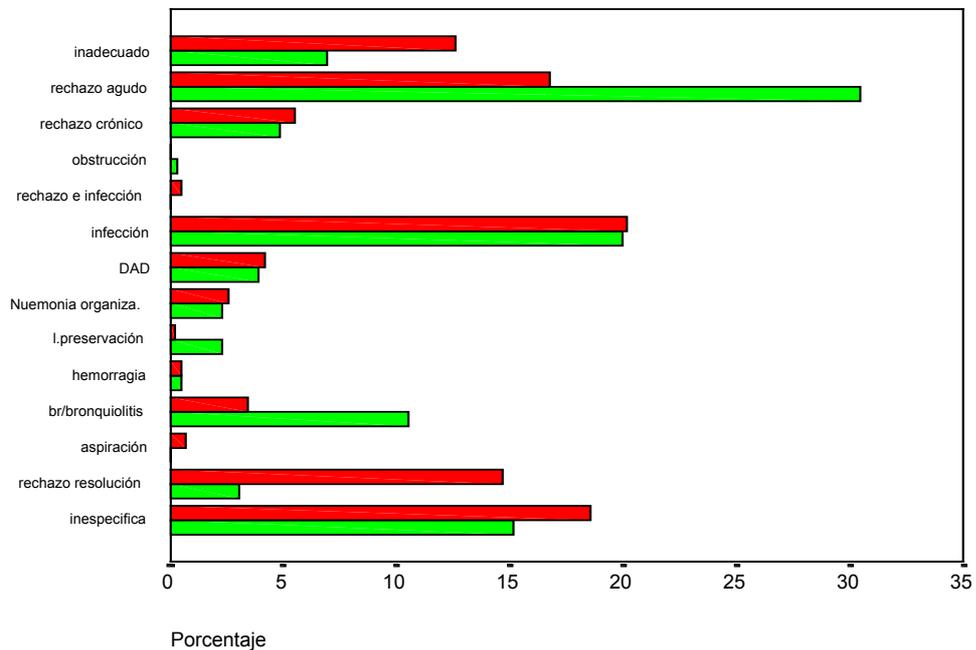


Figura 25. Histograma que muestra la comparación de los diagnósticos anatomopatológicos en las BTB de los grupos histórico (rojo) y del grupo reciente (verde)

Tabla 13. Indicaciones clínicas de las BTB de pacientes clínicamente enfermos de los grupos histórico y reciente

Indicación clínica	GH		GR	
	N	%	N	%
Rechazo vs. infección	101	43.0	99	42.5
Rechazo agudo	65	27.7	57	24.5
Infección	48	20.4	55	23.6
Otrast†	21	8.9	22	9.4
Total	235	100	233	100

† lesión de preservación, SDRA, rechazo crónico

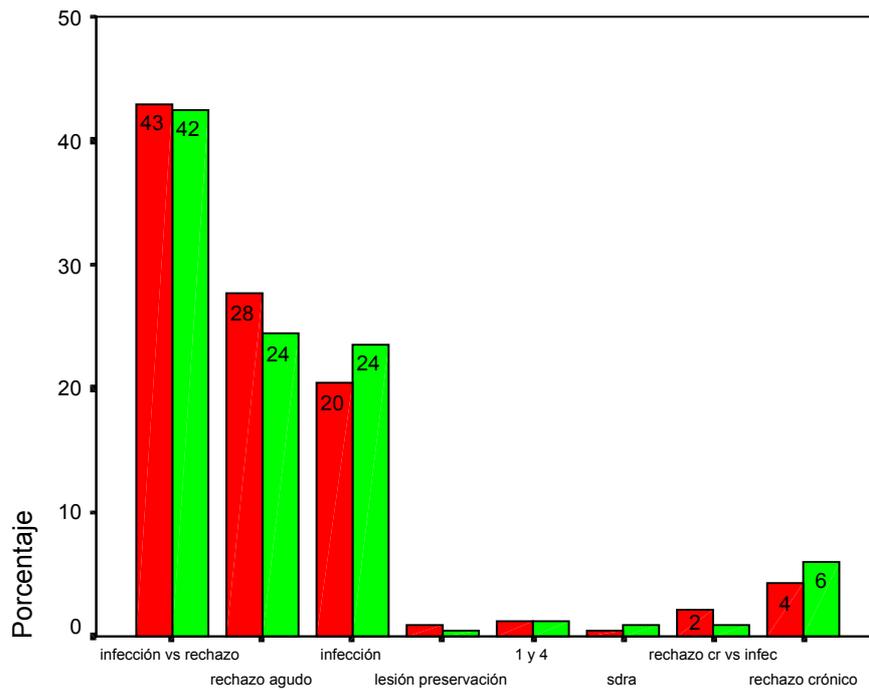


Figura 26. Histograma del porcentaje de BTB realizadas exclusivamente por indicaciones clínicas, en el grupo histórico (en rojo) y grupo reciente (en verde)

1 y 4 : infección vs rechazo agudo vs lesión de preservación

Tabla 14. Diagnósticos anatomopatológicos en BTB realizadas por indicación clínica (pacientes clínicamente enfermo) del grupo histórico y en el grupo reciente

Diagnóstico anatomopatológico	GH		GR	
	n	%	n	%
Material inadecuado o insuficiente	24	10.2	16	6.9
Rechazo agudo *	36	15.3	70	30
Infección o sugestivo de infección	59	25.1	56	24
Daño alveolar difuso	14	6	13	5.6
Alteraciones morfológicas inespecíficas	45	19.1	30	12.9
Neumonía organizada	7	3	4	1.7
Rechazo en resolución *	23	19.1	6	2.6
Bronquitis/bronquiolitis *	8	3.4	21	9
Otros †	19	8	17	7.2
Total	235	100	233	100

* $\chi^2 < p 0.05$

† Lesión de preservación, hemorragia, aspiración

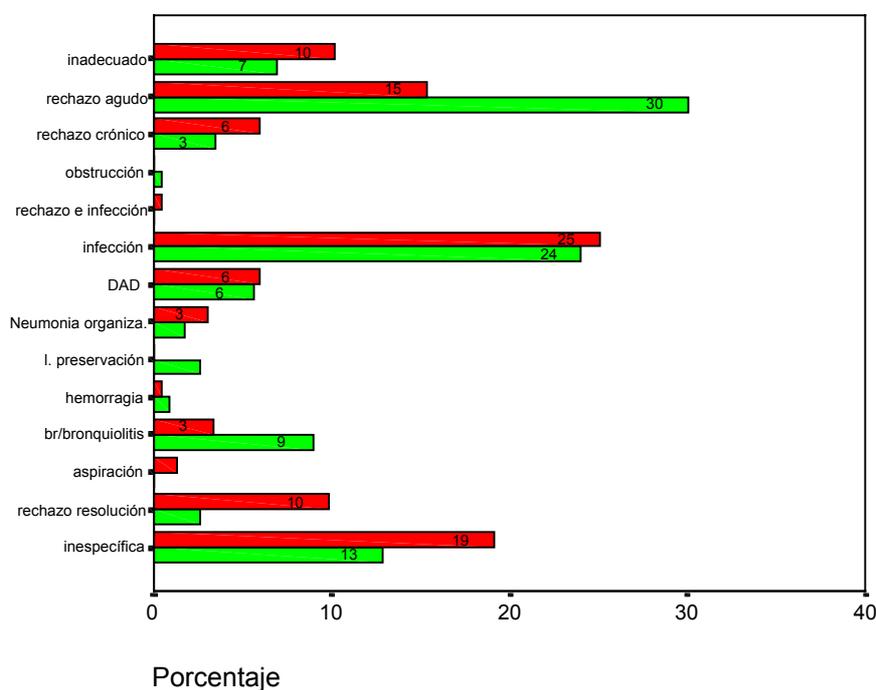


Figura 27. Histograma con los diagnósticos anatomopatológicos de BTB realizadas exclusivamente por indicaciones clínicas, en el grupo histórico (en rojo) y grupo reciente (en verde)

Tabla 15. Diagnósticos anatomopatológicos en las BTB realizadas por control o seguimiento de un proceso patológico previamente diagnosticado (pacientes clínicamente estables)

Diagnóstico anatomopatológico	Número	Porcentaje
Material inadecuado o insuficiente	42	11.7
Rechazo agudo	86	23.9
Infección o sugestivo de infección	51	14.2
Consistente con rechazo crónico	21	5.8
Daño alveolar difuso	6	1.7
Alteraciones morfológicas inespecíficas	65	18.1
Neumonía organizada	9	2.5
Rechazo en resolución	47	13.1
Bronquitis/bronquiolitis	27	7.5
Otros †	6	2.5
Total	360	100

† Lesión de preservación, hemorragia y aspiración

Tabla 16. Diagnósticos anatomopatológicos en biopsias de control y seguimiento en los grupos histórico y reciente

Diagnóstico anatomopatológico	GH		GR	
	n	%	n	%
Material inadecuado o insuficiente *	31	15.3	11	7.0
Rechazo agudo *	37	18.3	49	31.0
Infección o sugestivo de infección	29	14.4	22	13.1
Daño alveolar difuso	4	2.0	2	1.3
Alteraciones morfológicas inespecíficas	36	17.8	29	18.4
Neumonía organizada	4	2.0	5	3.2
Rechazo en resolución *	41	20.3	6	3.8
Bronquitis / bronquiolitis *	7	3.5	20	12.7
Otros †	13	6.4	14	9.5
Total	202	100	158	100

* $\chi^2 < 0.05$

† Lesión de preservación, hemorragia y aspiración

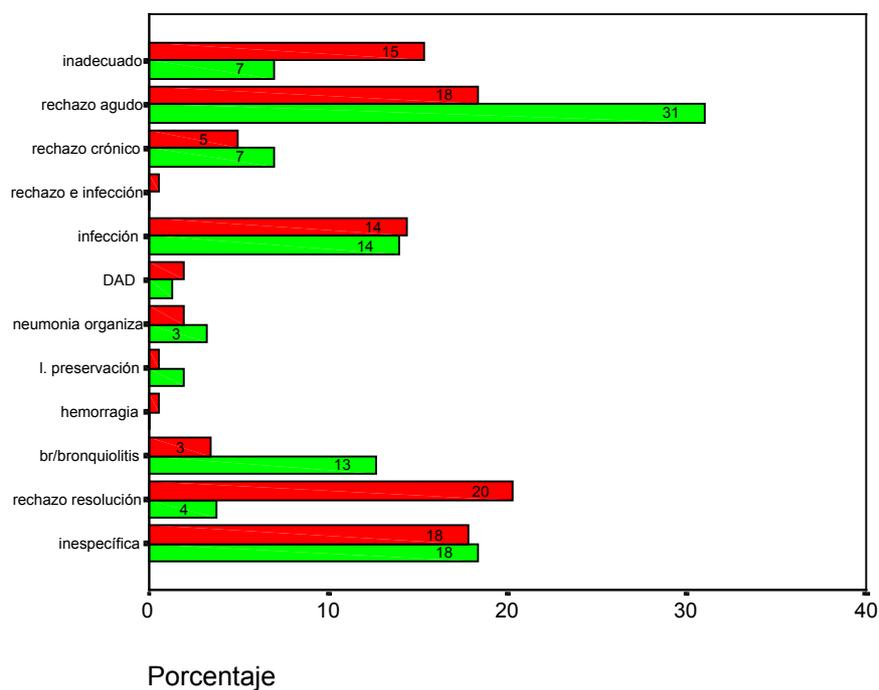


Figura 28. Diagnósticos anatomopatológicos de BTB realizadas por control y/o seguimiento, en el grupo histórico (en rojo) y grupo reciente (en verde)

Tabla 17. Indicaciones clínicas de BTB realizadas durante el período postrasplante temprano (inferior a 45 días) del grupo histórico y del grupo reciente

Indicación clínica	GH		GR	
	n	%	n	%
Control y seguimiento	45	39.5	88	41.1
Rechazo vs infección	26	22.8	61	28.5
Rechazo agudo	30	26.3	33	15.4
Infección	10	8.8	26	12.1
Otrast†	3	2.7	6	2.9
Total	114	100	214	100

† lesión de preservación, SDRA, rechazo crónico

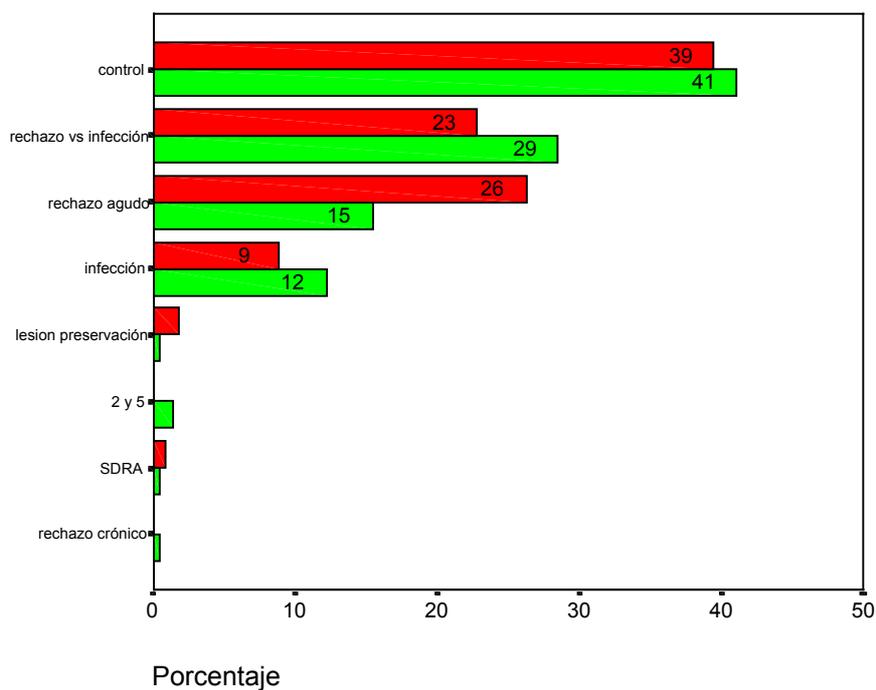


Figura 29. Histograma que muestra las indicaciones clínicas de las BTB realizadas durante el período temprano en los grupos histórico (en rojo) y reciente (en verde).

2 y 5: infección vs rechazo agudo vs lesión de preservación

Tabla 18. Diagnósticos anatomopatológicos en las BTB realizadas durante el periodo postrasplante temprano (inferior a 45 días) de los grupos histórico y reciente

Diagnóstico anatomopatológico	GH		GR	
	N	%	N	%
Material inadecuado o insuficiente	10	8.8	11	5.1
Rechazo agudo *	30	26.3	83	38.8
Infección o sugestivo de infección	27	23.7	44	20.6
Daño alveolar difuso *	14	12.3	11	5.1
Alteraciones inespecíficas	12	10.5	23	10.7
Neumonía organizada	7	6.1	6	2.8
Bronquitis/bronquiolitis *	1	0.9	21	9.8
Rechazo en resolución *	9	7.9	2	0.9
Otros †	4	3.5	13	6.2
Total	114	100	214	100

* $\chi^2 < 0.05$

† Lesión de preservación, hemorragia y aspiración

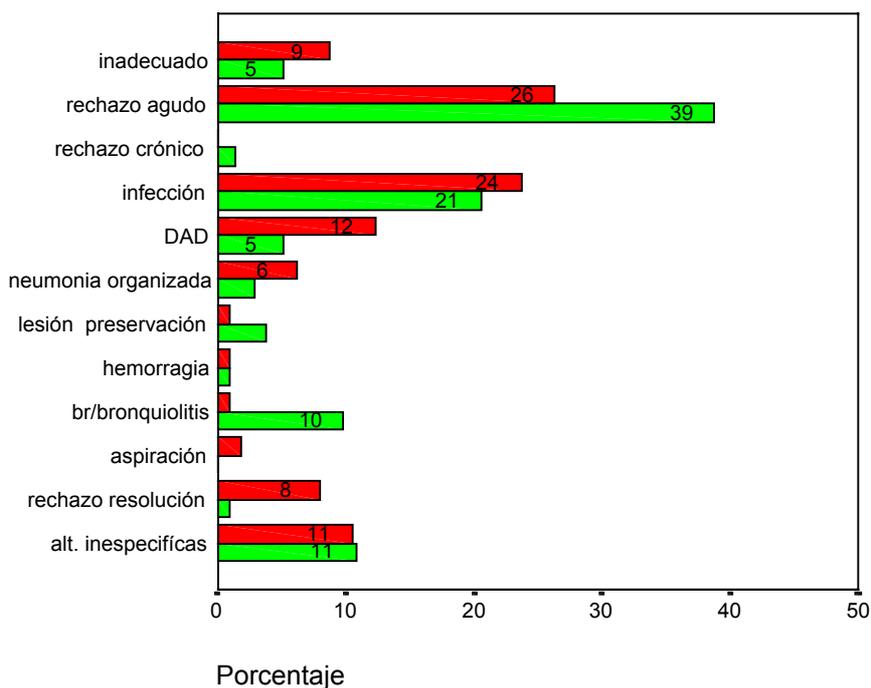


Figura 30. Histograma que muestra los diagnósticos anatomopatológicos de las BTB realizadas durante el periodo temprano en los subgrupos histórico (en rojo) y reciente (en verde).

Tabla 19. Indicaciones clínicas de BTB realizadas en el período postrasplante tardío (superior a 45 días) en los grupos histórico y reciente

Indicación clínica	GH		GR	
	n	%	n	%
Control y/o seguimiento *	157	48.6	70	39.5
Rechazo vs infección	75	23.2	38	21.5
Rechazo agudo	35	10.8	24	13.6
Infección *	38	11.8	29	16.4
Otros †	18	5.6	16	9
Total	323	100	177	100

* $\chi^2 < 0.05$

† SDRA, rechazo crónico

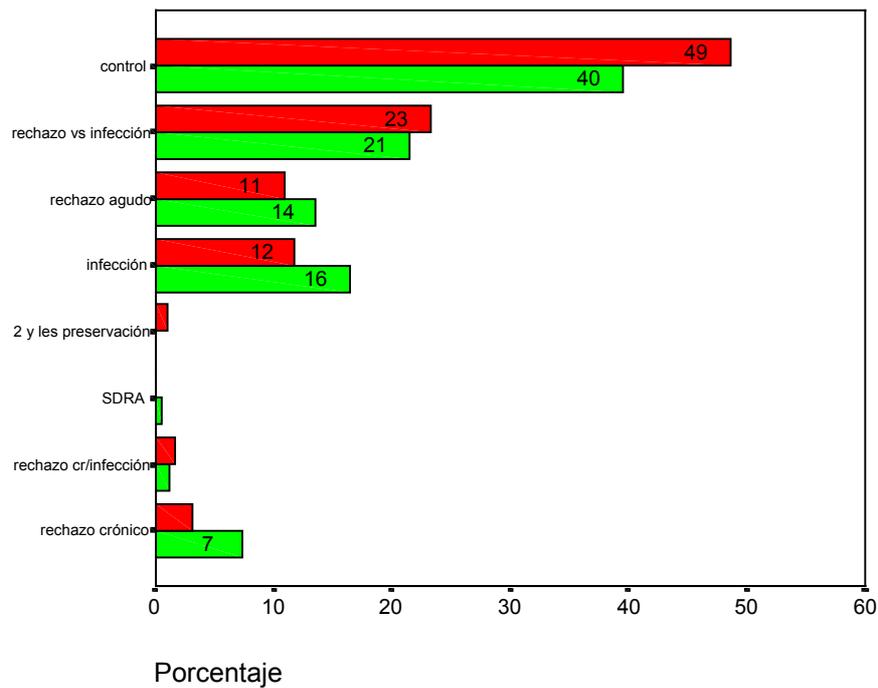


Figura 31. Histograma que muestra las indicaciones clínicas de las BTB realizadas durante el período tardío en los subgrupos histórico (en rojo) y reciente (en verde)

2 y les preservación: infección vs rechazo agudo vs lesión de preservación

Tabla 20. Diagnósticos anatomopatológicos en todas las BTB realizadas durante el período postrasplante tardío de los grupos histórico y reciente

Diagnóstico anatomopatológico	GH		GR	
	n	%	n	%
Material inadecuado o insuficiente	45	13.9	16	9
Rechazo agudo *	43	13.3	36	20.3
Infección o sugestivo de infección	61	18.9	34	19.2
Consistente con rechazo crónico	24	7.4	16	9
Daño alveolar difuso	4	1.2	4	2.3
Alteraciones morfológicas inespecíficas	69	21.4	36	20.3
Neumonía organizada	4	1.2	3	0.6
Rechazo en resolución*	55	17	10	5.6
Bronquitis / bronquiolitis *	14	4.3	20	11.3
Otros †	4	1.2	2	2.4
Total	323	100	177	100

* $\chi^2 < 0.05$

† Lesión de preservación, hemorragia y aspiración

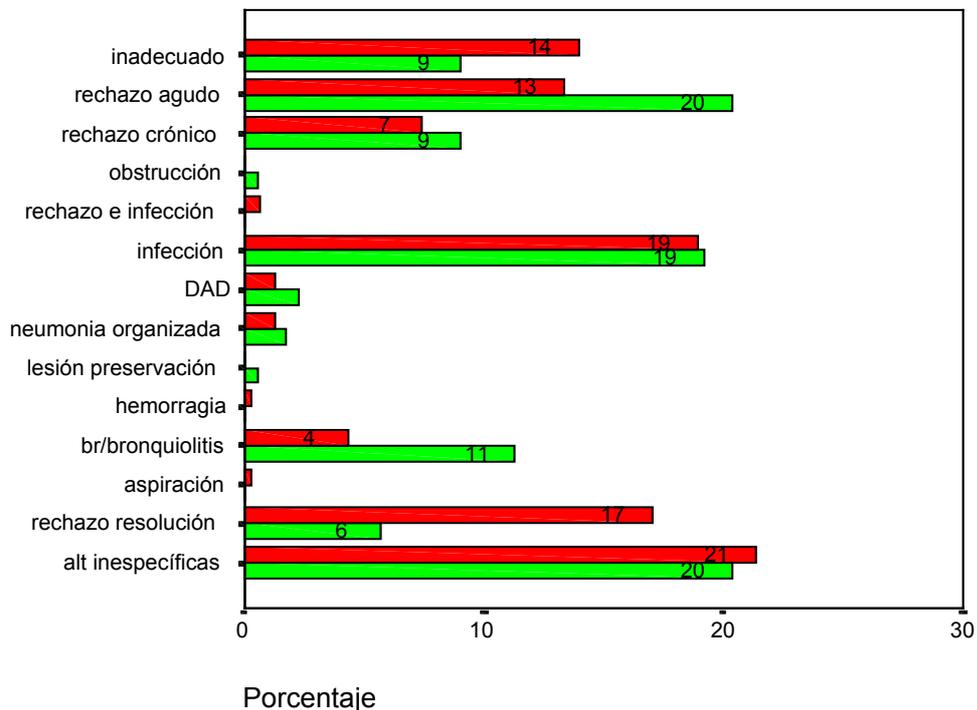


Figura 32. Histograma que muestra los diagnósticos anatomopatológicos de las BTB realizadas durante el período tardío en los grupos histórico (en rojo) y reciente (en verde).

Tabla 21. BTB con indicaciones clínicas “pacientes clínicamente enfermos”, realizadas en el período postrasplante temprano de los grupos histórico y reciente

Indicación clínica	GH		GR	
	n	%	N	%
Rechazo vs infección	26	37.7	61	48.4
Rechazo agudo	30	43.5	33	26.2
Infección	10	14.5	26	20.6
Otros †	3	4.3	6	4.8
Total	69	100	126	100

† lesión de preservación, SDRA, rechazo crónico

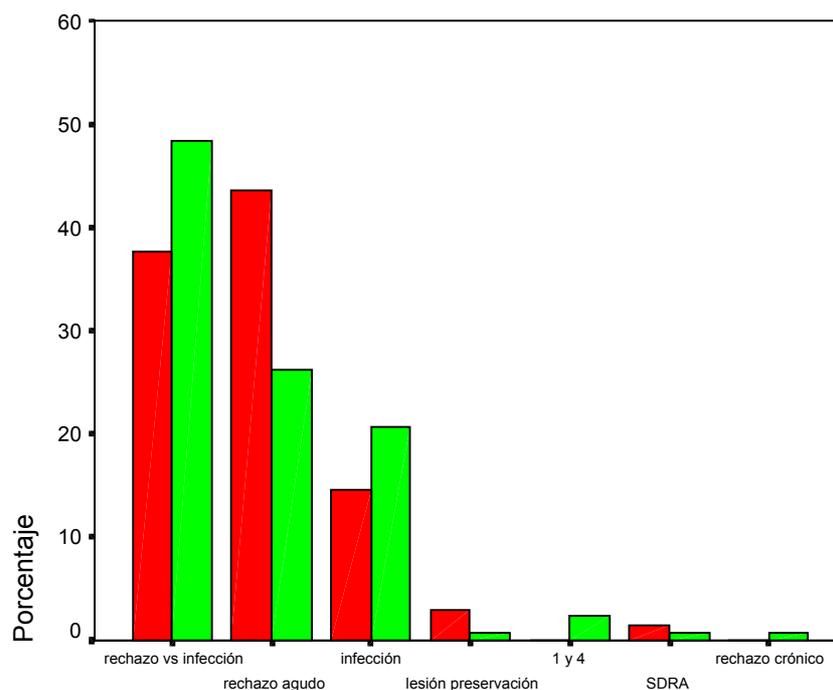


Figura 33. Histograma que muestra las indicaciones clínicas de las BTB realizadas por indicación clínica durante el período temprano en los subgrupos histórico (en rojo) y reciente (en verde).

1 y 4: infección vs rechazo agudo vs lesión de preservación

Tabla 22. Diagnósticos anatomopatológicos en las BTB realizadas durante el período postrasplante temprano de pacientes “clínicamente enfermos” del grupo histórico y del grupo reciente

Diagnóstico anatomopatológico	GH		GR	
	n	%	n	%
Material inadecuado o insuficiente	3	4.3	8	6.3
Rechazo agudo *	15	21.7	47	37.3
Infección o sugestivo de infección	21	30.4	31	24.6
Consistente con rechazo crónico	0	0	0	0
Daño alveolar difuso *	10	14.5	11	8.7
Alteraciones morfológicas inespecíficas	7	10.1	13	10.3
Neumonía organizada	5	7.2	2	1.6
Rechazo en resolución *	5	7.2	0	0
Bronquitis / bronquiolitis *	0	0	6	4.8
Otros †	3	4.6	8	6.4
Total	69	100	126	100

* $\chi^2 < 0.05$

† Lesión de preservación, hemorragia, y aspiración

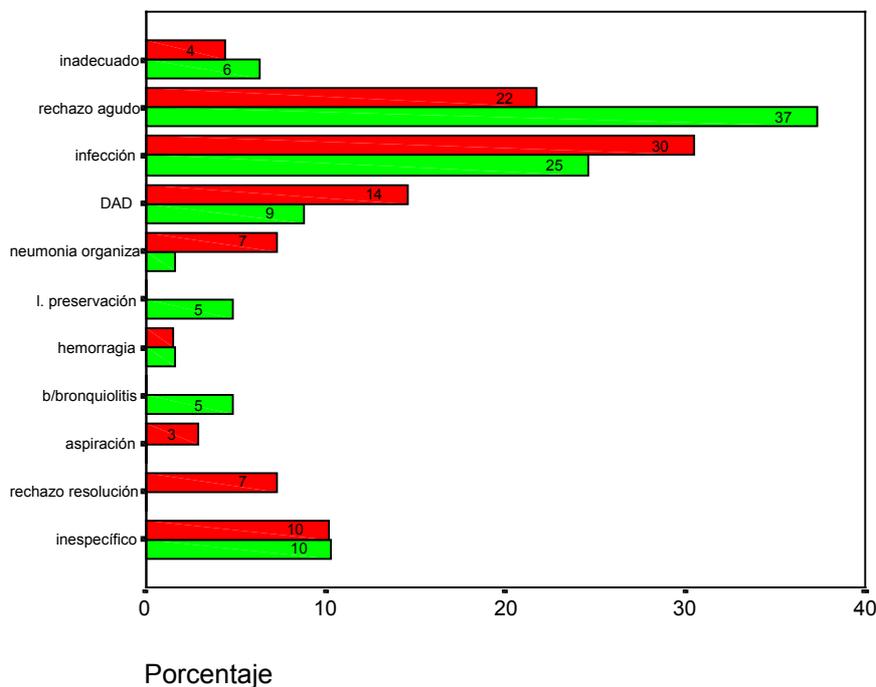


Figura 34. Histograma que muestra los diagnósticos anatomopatológicos de las BTB realizadas durante el período postrasplante temprano en los grupos histórico (en rojo) y reciente (en verde).

Tabla 23. BTB con indicaciones clínicas “pacientes clínicamente enfermos”, realizadas en el período postrasplante tardío en el grupo histórico y en el grupo reciente

Indicación clínica	GH		GR	
	n	%	N	%
Rechazo vs infección	75	45.2	38	35.5
Rechazo agudo	35	21.1	24	22.4
Infección	38	22.9	29	27.1
Rechazo crónico	10	6.0	13	12.1
Otros †	8	4.8	3	2.9
Total	166	100	107	100

† lesión de preservación, SDRA, rechazo crónico

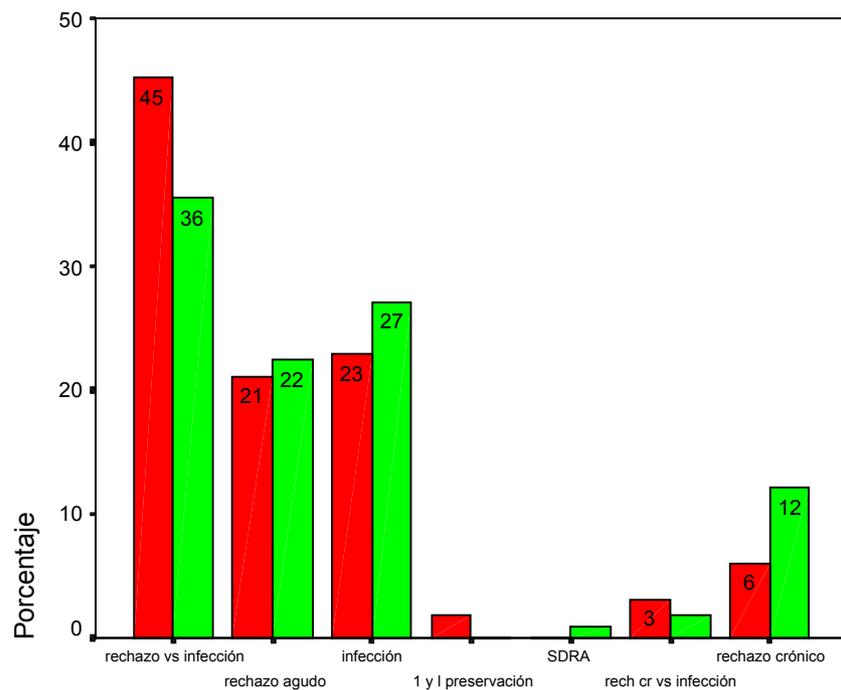


Figura 35. Histograma que muestra la proporción de BTB con indicaciones clínicas, realizadas durante el período tardío en los grupos histórico (en rojo) y reciente (en verde).

1 y l. preservación : infección vs rechazo agudo vs lesión de preservación

Tabla 24. Diagnósticos anatomopatológicos en las BTB con indicación clínica “pacientes clínicamente enfermos”, realizadas en el período postrasplante tardío del grupo histórico y del grupo reciente

Diagnóstico anatomopatológico	GH		GR	
Material inadecuado o insuficiente	21	12.7	8	7.5
Rechazo agudo *	21	12.7	23	21.5
Rechazo crónico	14	8.4	8	7.5
Infección o sugestivo de infección	38	22.9	25	23.4
Bronquitis/bronquiolitis *	8	4.8	15	14.0
Daño alveolar difuso	4	2.4	2	1.9
Alteraciones morfológicas inespecíficas	38	22.9	17	15.9
Neumonía organizada	2	1.2	2	1.9
Rechazo en resolución	18	10.8	6	5.6
Otros †	2	1.2	1	0.8
Total	166	100	107	100

* $\chi^2 < 0.05$

†Lesión de preservación, hemorragia y aspiración

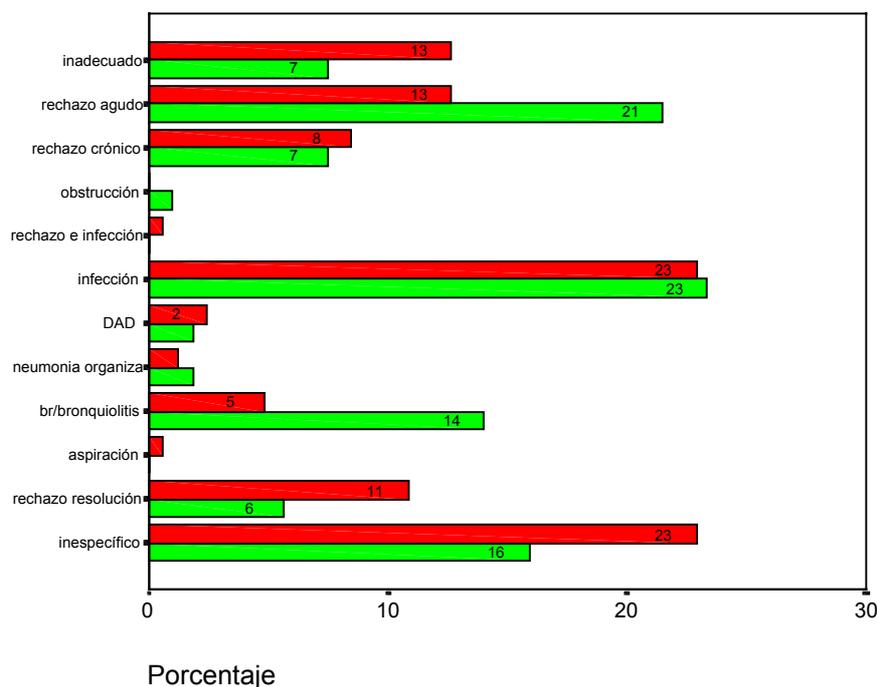


Figura 36. Histograma que muestra los diagnósticos anatomopatológicos de las BTB realizadas por indicación clínica “pacientes clínicamente enfermos” durante el período postrasplante tardío en los grupos histórico (en rojo) y reciente (en verde).

Tabla 25. Diagnósticos anatomopatológicos en las BTB con indicación clínica de control o seguimiento (pacientes clínicamente estables) realizadas durante el periodo postrasplante temprano (inferior a 45 días) del grupo histórico y del grupo reciente

Diagnóstico anatomopatológico	GH		GR	
	n	%	n	%
Material inadecuado o insuficiente *	7	15.6	3	3.4
Rechazo agudo	15	33.3	36	40.9
Infección o sugestivo de infección	6	13.3	13	14.8
Daño alveolar difuso *	4	8.9	0	0
Alteraciones inespecíficas	5	11.1	10	11.4
Neumonía organizada	2	4.4	4	4.5
Rechazo en resolución	4	8.9	2	2.3
Bronquitis/bronquiolitis *	0	0	15	17
Otros †	2	4.4	5	5.7
Total	45	100	88	100

* $\chi^2 < 0.05$

† Lesión de preservación, hemorragia y aspiración

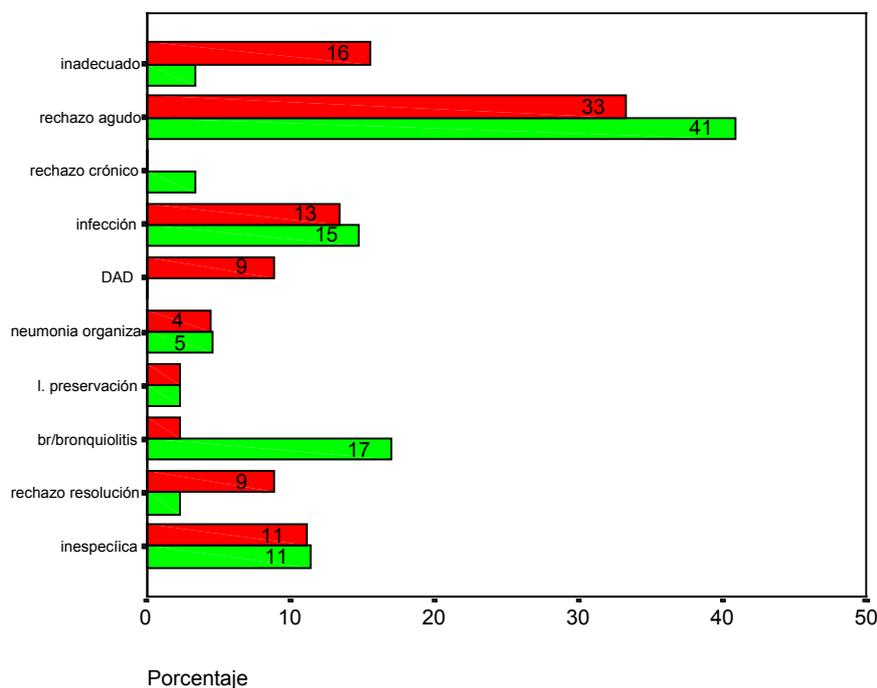


Figura 37. Histograma que muestra los diagnósticos anatomopatológicos de las BTB realizadas por control o seguimiento durante el periodo postrasplante temprano en los grupos histórico y reciente.

Tabla 26. Diagnósticos anatomopatológicos en biopsias con indicación clínica de control y seguimiento durante el período postrasplante tardío del grupo histórico y del grupo reciente

Diagnóstico anatomopatológico	GH		GR	
	n	%	n	%
Material inadecuado o insuficiente	24	15.3	8	11.4
Rechazo agudo	22	14	13	18.6
Infección o sugestivo de infección	23	14.6	9	12.9
Daño alveolar difuso*	0	0	2	2.9
Alteraciones morfológicas inespecíficas*	31	19.7	19	27.1
Neumonía organizada	2	1.3		
Rechazo en resolución*	37	23.6	4	5.7
Bronquitis/bronquiolitis *	6	3.8	5	7.1
Rechazo crónico	0	0	8	11.6
Otros †	12	7.7		
Total	157	100	70	100

* $\chi^2 < 0.05$

† Lesión de preservación, hemorragia y aspiración

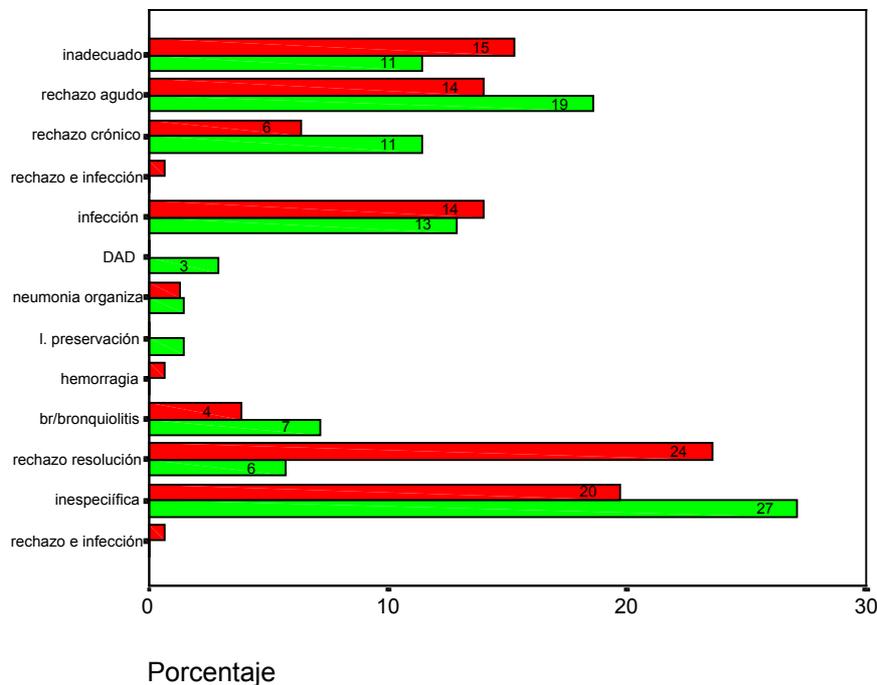
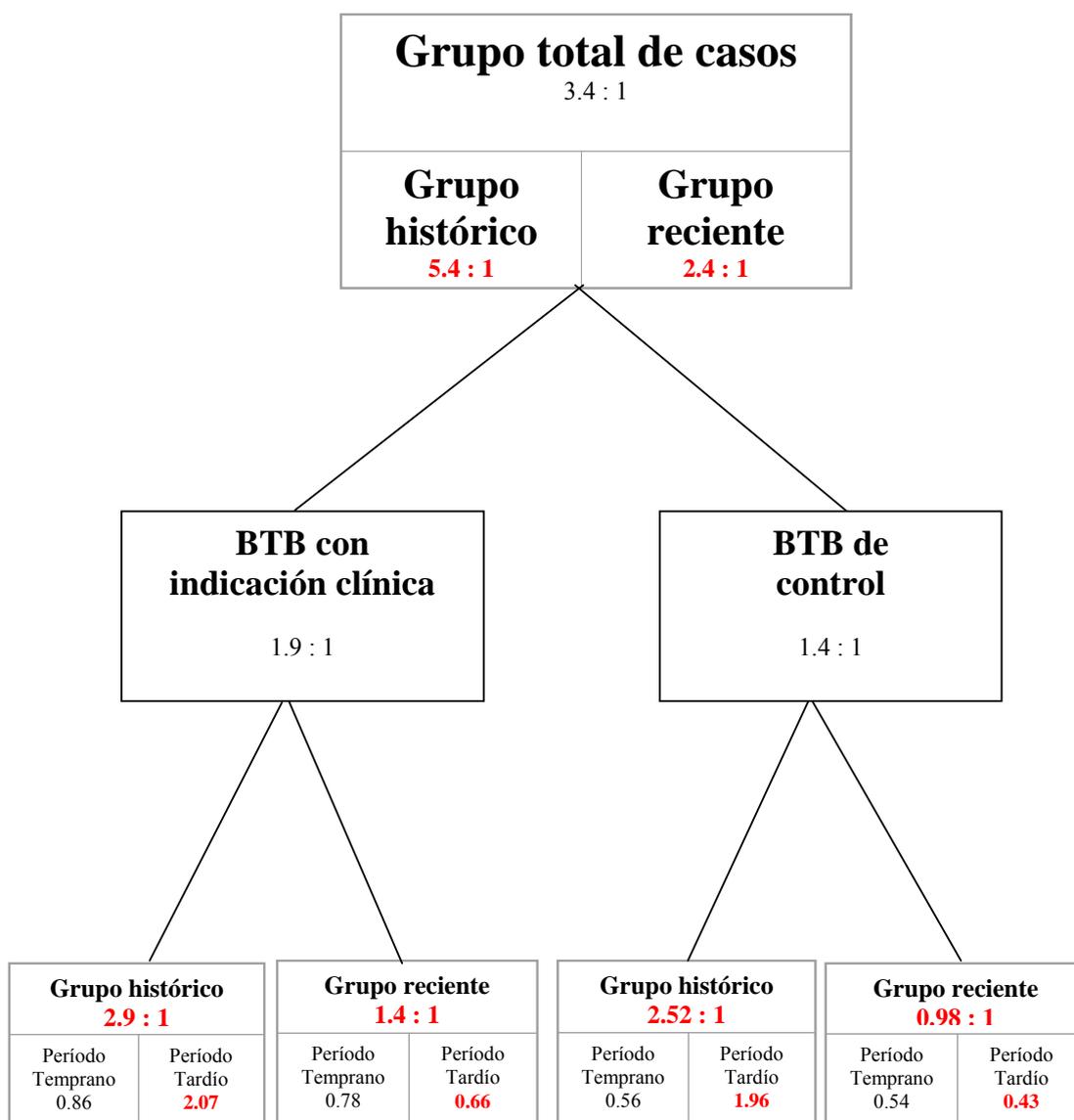


Figura 38. Histograma que muestra los diagnósticos anatomopatológicos de las BTB realizadas durante el período tardío con indicación de control en los grupos histórico y reciente

Cuadro III. Relación de BTB por trasplante en grupos y subgrupos del estudio.

χ^2 . En rojo, $p < 0.05$



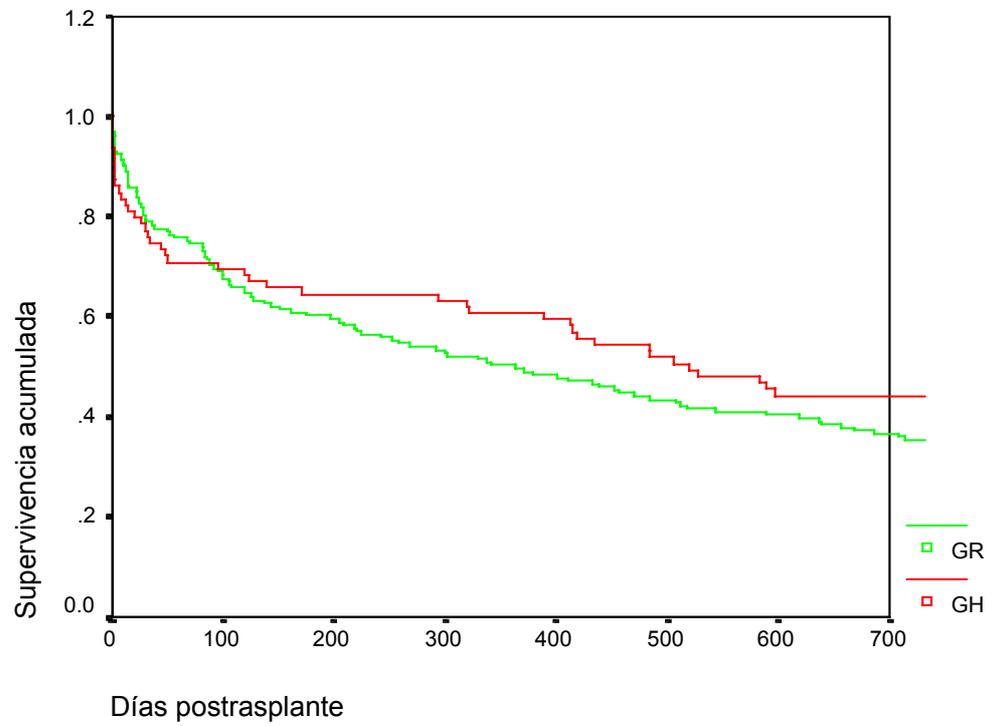


Figura 37. Curvas de supervivencia acumulada Kaplan-Meier en los grupos histórico (rojo) y reciente (verde) $p =$ no significativa.

5. DISCUSIÓN

5.1 Consideraciones generales

Al iniciarse cualquier tratamiento quirúrgico, en particular un programa de trasplante pulmonar, y a pesar de los experimentos previos que se hayan realizado en animales de experimentación y del estudio de la literatura sobre el tema, todos los componentes médicos y resto de personal sanitario del programa pasan por un período de entrenamiento básico para la adquisición de experiencia. Es lógico, por tanto, que al inicio del programa de trasplante pulmonar, se realizaran menos trasplantes por año, probablemente minuciosamente seleccionados y controlados.

Este estudio pretende en primer lugar reconocer los criterios de representatividad de las BTB de este programa de trasplante pulmonar, los cuales se apartan considerablemente de las recomendaciones de la Working Formulation. (34) En segundo lugar intentamos analizar el impacto, en indicaciones y diagnósticos que estas BTB han tenido en el programa de trasplantes. Finalmente comparamos nuestros resultados diagnósticos y de supervivencia acumulada de cada uno de los grupos histórico y reciente.

5.2 Morfometría de las BTB. Representatividad de la BTB

La utilidad de la BTB en el diagnóstico y manejo de enfermedades pulmonares parenquimatosas localizadas y difusas es bien reconocida desde hace décadas y recientemente fue revisada Churg A en una editorial. (55) El autor revisa los

resultados de las más importantes series de BTB publicadas, rebajando el porcentaje de diagnósticos específicos del 75 al 31% de las biopsias. A continuación se plantea cuando una BTB va a ser adecuada para el diagnóstico y concluye, que si bien en última instancia esto depende de la patología, él se inclina por el pragmatismo de Katzenstein (56), la cual afirma que una BTB es adecuada si al menos contiene un fragmento de parénquima alveolado. Continúa Churg que esta regla es válida para el diagnóstico de patologías tales como el rechazo pulmonar agudo e infecciones.

El hecho de que la biopsia transbronquial sea el método diagnóstico más importante en la patología temprana del trasplante pulmonar (34) es consecuencia de la imposibilidad clínica de diferenciar entre rechazo agudo de alguna infección oportunistas; aún cuando éste es el diagnóstico diferencial clínico más frecuente en el período postrasplante temprano. De ahí que el papel más frecuente y importante de la BTB en el TP sea diferenciar entre estas dos patologías.

Con relación al rechazo agudo. El criterio diagnóstico anatomopatológico más importante del RA está basado en los infiltrados linfocitarios perivasculares (figura 3) y se gradúa según la Working Formulation. (34) Si bien el papel de la BTB en el diagnóstico de RA está bien establecido, la sensibilidad reportada difiere ampliamente según diversos estudios (20, 60, 61, 63). Trulock (60), que obtuvo una sensibilidad del 72% en la detección de RA en pacientes con BTB realizadas por indicación clínica (pacientes clínicamente enfermos), observó que la máxima eficacia se consiguió en biopsias que contenían por lo menos 10

fragmentos; mientras que la BTB que contenían de 1 a 3 fragmentos no fueron útiles para el diagnóstico. Por otro lado, Scott estimó en 18 el número de fragmentos necesarios para alcanzar una sensibilidad del 95%(61); mientras Tazelaar (71) concluyó en su estudio realizado en perros, que son necesarios al menos cinco fragmentos de tejido pulmonar para diagnosticar un rechazo leve (A2), y tres fragmentos de tejido para diagnosticar un rechazo más grave (A3 o A4) alcanzando una sensibilidad del 92%. Otros estudios (63) obtienen una especificidad del 93% con una sensibilidad del 61 %, pero no reportan datos sobre la representatividad de la BTB.

Es lógico pensar que al realizar un diagnóstico de procesos patológicos pulmonares difusos y parcheados el muestreo sea fundamental para obtener un diagnóstico preciso. Sin embargo, en la actualidad en muchos de los programas de trasplante pulmonar de diversos hospitales, inclusive el nuestro, el promedio de fragmentos de BTB de pacientes trasplantados se sitúa entre 2 y 3 (65). Con esta cantidad de fragmentos se obtienen resultados diagnósticos bastante superiores a los que cabría esperar atendiendo a las estimaciones de los trabajos citados en el párrafo anterior; por lo que estamos de acuerdo con las opiniones más pragmáticas como las de Katzenstein (56) o Husain (59) sobre el concepto de que cualquier biopsia con parénquima alveolado es digna de evaluación y puede ser útil para realizar un diagnóstico.

Todos estos trabajos realizan sus respectivas conclusiones, y llama la atención que en ellos no se describen aspectos como cantidad de tejido, ni de las

características de éste, asumiendo que todos los fragmentos son de tamaño y representatividad similar. Es común la apreciación general de los Patólogos sobre la disparidad del tamaño de las BTB y de las características del mismo y su influencia en la sensibilidad diagnóstica. Por lo que no es lo mismo analizar un fragmento de 1 mm² que uno de 4 mm²; tampoco es lo mismo diagnosticar con fragmentos que contengan un gran porcentaje de área alveolada con numerosos vasos intracinares que con un fragmento que contenga escasos alvéolos y un porcentaje importante del área sea tejido fibroso, cartílago, pared bronquial, material hemático o pared de una arteria acinar. Por lo que, es fácil deducir que diversos factores intrínsecos de la BTB pueden contribuir a limitar la sensibilidad de este procedimiento diagnóstico.

En este apartado de morfometría analizamos diversas variables con el fin de establecer parámetros de representatividad de las BTB que permitan establecer criterios precisos para mejorar la calidad diagnóstica de la BTB en TP. De la literatura revisada, sólo Fraire y cols (58) informan en su estudio, resultados donde el número de fragmentos de BTB se analizan en conjunto con otras variables intrínsecas a la biopsia para determinar la sensibilidad de la BTB; sin embargo, en este estudio no se incluyen BTB de pacientes con trasplante pulmonar. En este trabajo demostraron objetivamente que en procesos de carácter difuso la BTB es adecuada si contiene al menos 20 alvéolos. Nuevamente, estos autores (58) demostraron ser capaces de manejar la patología pulmonar con una cantidad de alvéolos muy inferior a la recomendada por la Working Formulation

(34), donde recomiendan al menos 100 espacios alveolares para considerar a la biopsia como representativa para el manejo de TP.

Este parámetro de número de espacios alveolares es sólo relativamente útil en caso de pacientes con TP, donde es fundamental la evaluación de vasos intracinares, estructura donde reside la clave diagnóstica del RA. Así, nuestros resultados (Tabla 3) indican que las posibilidades de realizar un diagnóstico preciso están directamente relacionados con la cantidad de fragmentos con parénquima (2.3 ± 1.1), el área alveolada (5.5 ± 3.7) y con el número de vasos intracinares (8 ± 4.7). Así pues, a efectos prácticos nuestro criterio para considerar que una BTB es representativa es la que contiene un mínimo de 3 fragmentos con parénquima alveolado y al menos 8 vasos intracinares.

Esta consideración se ve reforzada por los resultados de los grupos de infección y alteraciones inespecíficas, cuyas BTB no alcanzan de promedio los 2 fragmentos de parénquima alveolado, ni 5 vasos intracinares (Tabla 3).

Concretando, nosotros apoyamos la filosofía de Katzenstein ALA, (56) de Husain AN (59) y de Hopkins PM (65), ya comentada con anterioridad en esta discusión, y donde se considera una cantidad mínima de fragmentos de parénquima alveolado por BTB puede ser útil para alcanzar un diagnóstico. El matiz que aportamos con este estudio es delimitar en un promedio de 3 fragmentos de parénquima alveolado, y al menos 8 vasos intracinares son suficientes para

obtener resultados diagnósticos similares a los de otros estudios (59, 60, 61, 63, 65, 73).

Los resultados morfométricos obtenidos de las BTB de nuestro centro presentan resultados interesantes en comparación con los datos publicados en la literatura, discutidos aquí con anterioridad. No obstante, queremos resaltar que, a diferencia de las recomendaciones de la Working Formulation donde se considera un mínimo de 5 fragmentos y un número de 100 alvéolos como factores determinantes para mejorar la sensibilidad diagnóstica de la biopsia transbronquial (34), el diagnóstico de las BTB en el TP depende en mayor medida del número de vasos que del número de alvéolos, y que una cantidad de fragmentos de parénquima alveolado inferior a 5, no parece restarle demasiada capacidad diagnóstica.

Al realizar el análisis morfométrico de los casos de RA por grados cabía esperar diferencias entre las diferentes intensidades de rechazo. Sin embargo, tal como queda reflejado en la tabla 4, no se identificaron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables analizadas. No obstante, se observa una tendencia general de las variables a ser más representativas en el grado A3, probablemente porque la gravedad de la situación clínica del paciente en los casos de rechazo agudo moderado motive a obtener mejores especímenes de BTB. Aun cuando es bien conocido que el rechazo agudo moderado afecta a mayor cantidad de vasos acinares y su diagnóstico requiere probablemente de menor cantidad de tejido (71).

Con relación a infección. Hay acuerdo generalizado, Marchevsky (72), Scott (61), Tazelaar (71), Sibley (73) y Katzenstein (54), en que las BTB son útiles para el diagnóstico de infecciones por CMV, Pneumocistis carini y hongos, pero que son poco útiles para diagnosticar infecciones bacterianas. Para Fraire (58) las BTB son útiles para diagnosticar todo tipo de infecciones y su utilidad depende más del número de fragmentos que de la cantidad de área alveolada.

Los infiltrados neutrofilicos, independientemente de su intensidad sugieren infección, la etiología puede ser en ocasiones demostrada por técnicas de inmunohistoquímica e histoquímica en el tejido, aunque en algunas ocasiones la confirmación por cultivos es necesaria. Las BTB permiten realizar diagnósticos de infección o bien sugerirlos. En este último caso, la BTB es útil ya que en pocas horas permite descartar rechazo y sugerir infección, en consecuencia disminuir inmunosupresores y dar tratamiento específico temprano antes de conocer el resultado de los cultivos.

Algunos otros hallazgos histológicos no considerados en el estudio morfométrico, como acúmulos de polimorfonucleares sueltos o en el moco, podrían sugerir infección, y por tanto serían de mucha utilidad para el manejo de la patología.

Así, los procesos infecciosos que ocurren en el TP a los que se realiza una BTB, pueden ser sugeridos y/o diagnosticados con una cantidad mínima de tejido,

ya sea de pared de vía aérea o parénquima alveolado o agregados muconeutrofilicos sueltos, siendo en estos casos, más importante la cantidad de fragmentos que la cantidad de área alveolada, y que el número de vasos. De este modo, en nuestro estudio, el grupo de infección es el que contiene de promedio más fragmentos (3.2 ± 1.5), pero con un número de fragmentos con parénquima alveolado (1.7 ± 1.1) y un número de vasos (4.7 ± 3.9) inferior al grupo de RA y similar al grupo de alteraciones inespecíficas (Tabla 3).

En relación a las BTB con diagnóstico inespecífico. Este grupo de BTB el número de fragmentos es similar al de las otras series. No obstante al valorarse el número de fragmentos con parénquima, el área alveolada y el número de vasos, los resultados caen muy por debajo de los de la serie de RA, aunque son similares a los de la serie de infección. Este hecho nos lleva a especular que en estas BTB con alteraciones inespecíficas podamos probablemente descartar un proceso infeccioso, aunque debe considerarse la posibilidad de un RA no diagnosticado debido a la escasa representatividad de la muestra

5.3 Indicaciones clínicas del trasplante pulmonar

La actividad de los programas de trasplante pulmonar en los últimos años se ha incrementado rápidamente. En Estados Unidos de Norteamérica el número de trasplantes pulmonares es superior a los de trasplante de corazón-pulmón (9). Una situación similar ocurre en nuestro programa, donde se ha pasado de los 80

trasplantes durante los 8 primeros años, a los 161 trasplantes en 5 años y medio. Así, de un promedio de 10 trasplantes por año al inicio del programa, actualmente estamos en un promedio de 32 trasplantes anuales.

Por otra parte, acompañando a el crecimiento de la actividad del programa de trasplante pulmonar, un mayor espectro de enfermedades pulmonares han sido incluidas en el programa de trasplante. Las tres indicaciones clínicas más frecuentes por las que fue realizado un TP en el programa del Hospital Vall d'Hebron fueron: EPOC/enfisema con 76 casos (31.5%), seguido de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) con 68 casos (28.2%) y fibrosis quística con 32 casos (13.3%). Otros diagnósticos clínicos menos comunes incluyeron 4 casos histiocitosis X, 10 de linfangioleiomiomatosis, 4 retrasplantes, y 16 de hipertensión pulmonar primaria. La información obtenida en este aspecto es similar a la reportada internacionalmente donde los casos de EPOC/enfisema constituyen el 39.0%, la FPI el 17% y la fibrosis quística el 16%. (9, 12)

El 86% de los TP realizados en este programa estuvieron integrados por tres diagnósticos el de EPOC/enfisema (34%), la FPI (28.6%) y las bronquiectasias (23.7%); el restante 14% estuvo formado por otros diagnósticos. Estos resultados son similares a la experiencia observada en los informes del Registro de Trasplante de EUA y del Registro de la Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón. (9, 12)

Las cuatro opciones quirúrgicas para realizar un TP son: el trasplante pulmonar unipulmonar, el trasplante bipulmonar, el trasplante de corazón-pulmón y el trasplante de lóbulos de donador vivo (12). La técnica más empleada en los pacientes analizados en este programa de TP fue el trasplante bipulmonar con 161 casos (66%), mientras que 80 (44%) trasplantes fueron unipulmonares (Tabla 7). El programa del Hospital Vall d'Hebron no incluye el trasplante de corazón y pulmón. Tampoco se ha realizado ningún trasplante lobular de donante vivo.

Inicialmente, en 1990, el programa de TP arrancó con trasplantes unipulmonares, y no fue hasta 1992 que empezaron a realizarse los trasplantes bipulmonares. El trasplante unipulmonar posee más limitaciones terapéuticas que el bipulmonar. Así los trasplantes iniciales fueron en pacientes con FPI y silicoproteinosis. Con el advenimiento del TP bipulmonar hemos observado algunas variaciones en las indicaciones clínicas del TP que se ponen de manifiesto al comparar el GH con el GR; por ejemplo, en los casos con diagnóstico clínico de EPOC/enfisema el 18.7% de los TP realizados durante el GH tenían este diagnóstico, comparado con 37.8% de los TP realizados en el GR. Estos resultados son parecidos a aparecidos en artículos recientes (9, 12).

En las demás indicaciones frecuentes de TP (FPI y fibrosis quística), así como en las indicaciones menos frecuentes (hipertensión pulmonar primaria, histiocitosis X) no se identificaron modificaciones en su proporción entre el GH y el GR, probablemente porque son patologías que constantemente van entrando en nuestra lista activa. Otra situación es la de los casos con diagnóstico de LAM, que

mostraron una disminución de 7.5% en el GH a 2.4% en el GR, debido probablemente a que afectan a muy pocos pacientes, los cuales entran en nuestro programa según se van diagnosticando. También los casos con diagnóstico clínico de bronquiectasias (no asociadas a mucoviscidosis) mostraron una disminución de 15% en el GH a 4.3% en el GR, de modo que actualmente tenemos porcentaje similar al de la literatura internacional reciente (12).

Hay indicaciones clínicas que prácticamente solo permiten el trasplante bipulmonar, como son las bronquiectasias (asociadas o no mucoviscidosis). Es por ello que todos los pacientes con diagnóstico clínico de fibrosis quística (n=32) y/o bronquiectasias (n=19) de programa de TP del Hospital Vall d'Hebron recibieron trasplante bipulmonar.

Otras indicaciones permiten ambos tipos de trasplante, entre ellas EPOC/Enfisema, hipertensión pulmonar primaria y FPI (9). Los 16 casos de hipertensión pulmonar primaria trasplantados en nuestro centro recibieron trasplante bipulmonar. De los 76 pacientes trasplantados con EPOC/enfisema, 18 casos (23.6%) recibieron un trasplante unipulmonar y 58 casos (76.4%) recibieron un trasplante bipulmonar. Contrariamente se observó que en los casos con diagnóstico clínico de FPI, el 75% (51 casos) recibieron trasplante unipulmonar y un 25% (17 casos) recibieron un trasplante bipulmonar. El auge de los trasplantes bipulmonares en estas dos últimas patologías ha tenido lugar en el GR (Tabla 7), siendo ésta la tendencia actual del programa del Hospital Vall d'Hebron.

Los 4 casos de retrasplante recibieron exclusivamente trasplante unipulmonar, mientras que la literatura aporta casos de trasplante unipulmonar y bipulmonar indistintamente (9).

5.4 Evolución de las indicaciones y los diagnósticos de las BTB

Decidimos discutir las indicaciones de las BTB y los diagnósticos conjuntamente porque las primeras determinan de manera importante los segundos. Por otra parte no hemos encontrado en la literatura médica ningún trabajo que analice la evolución de las indicaciones de la BTB y los diagnósticos de su propio programa de trasplante pulmonar. Es por ello que la evolución de estas variables debe sustraerse del análisis de los artículos que se publicaron hace 8-12 años y compararlos con las datos que se han publicado estos últimos 5 años.

5.4.1. Indicaciones en general.

Tomando en cuenta todas Las BTB del Programa de Trasplante Pulmonar del Hospital Vall d'Hebron, observamos que (Tabla 9) el 43.5 % de las BTB fueron indicadas en “pacientes clínicamente estables” (BTB de control y de seguimiento de una patología diagnosticada previamente), mientras que el restante 56.5 % eran BTB en “pacientes clínicamente enfermos”. Los datos que encontramos en la literatura se refieren a un solo trabajo (60) que data de 1992, donde el 57 % correspondían a BTB de control y seguimiento, y el 43 % eran indicaciones por clínica del paciente. Como vemos, los porcentajes de BTB entre nuestra serie y la

de Trulock están invertidos. Ello es probablemente debido a la evolución de las indicaciones tal como discutiremos más adelante.

5.4.2. Diagnósticos en general

En nuestra serie observamos que los 3 diagnósticos más frecuentes suman el 60.1%. Éstos son el rechazo agudo (23.2%), la infección (20%), y las alteraciones inespecíficas (16.9%). Estos resultados entran en rango de porcentajes publicados en el caso del rechazo agudo (rango: 19.5 – 49.7 %), y de las infecciones (rango: 14.7 - 62.2%). Sin embargo, nuestro porcentaje de BTB con alteraciones inespecíficas, que en nuestro caso es del 17% se sitúa por debajo del límite del rango reportado en las series más importantes (rango: 17.4 – 56.7 %). (59, 60, 64, 65, 73).

Otros diagnósticos, menos comunes en nuestra serie y que en ningún caso alcanzan el 10%, en conjunto suman el 39.9%. En otras series publicadas, (59, 60, 64, 65, 73) el grado de variabilidad de estas entidades es muy importante. No obstante las patologías diagnosticadas se repiten en las distintas publicaciones, y son las mismas que hemos descrito en nuestra serie.

5.4.3. Evolución de los diagnósticos según indicación y período

5.4.3.1 Evolución de los diagnósticos en pacientes clínicamente enfermos

Las BTB indicada en “pacientes clínicamente enfermos” presentan cambios importantes en los diagnósticos anatomopatológicos al comparar el GH con el GR

(Tabla 14). Así existe una disminución significativa de los casos de material inadecuado o insuficiente y de rechazo en resolución y un incremento importante en los diagnósticos de rechazo agudo y de bronquitis/bronquiolitis.

Al analizar los datos publicados, observamos que al inicio de los programas de trasplante pulmonar, el diagnóstico de RA constituía un mayor porcentaje en el total de las BTB, el cual ha disminuido en las series más recientes. Así, en artículos entre 1990 y 1996, Trulock (60) habla 38.4% de RA, Husain (59) del 49.7% y Silbey (73) del 37.8%. Las series más actuales observan entre el 19.5% (65) y el 26% (64) de RA. Aparentemente nuestros resultados siguen dirección contraria a los publicados, no obstante hay que tener en cuenta la importante disminución de BTB con la que actualmente se manejan los pacientes trasplantados del Programa del Hospital Vall d'Hebron (Ver punto 5.5 de la discusión). En general creemos que en este grupo de BTB con indicaciones clínicas se realizan mas diagnósticos útiles para el manejo clínico del paciente.

Otro dato importante en este grupo de diagnósticos es un incremento observado de casos de bronquitis/bronquiolitis que aumentó del 3.4% (GH) al 9.0% (GR). Nuevamente, el análisis de los datos publicados nos permite observar como este diagnóstico no aparece en las series más antiguas, y sin embargo alcanza un porcentaje importante en las publicaciones recientes, como lo demuestra el 15.6% en la serie de Hopkins (65). Este incremento en el porcentaje de este diagnóstico es probablemente debido a la toma de conciencia por parte

clínicos y patólogos de la importancia potencial de esta alteración en la etiopatogenia del rechazo crónico de la vía aérea (64).

Al analizar los diagnósticos realizados en BTB de pacientes clínicamente enfermos tomando en cuenta el periodo en que fueron realizados (temprano y tardío) (Tablas 22 y 23) observamos que los resultados son semejantes, con la única excepción del Daño Alveolar Difuso, que en periodo temprano del GR ha disminuido significativamente en comparación con el GH. La explicación de este descenso en esta cuadro morfológico radica probablemente en la utilización de nuevas soluciones de preservación, lo cual ha logrado disminuir de forma importante las lesiones de preservación graves (20), cuya expresión morfológica es el DAD.

5.4.3.1 Evolución de los diagnósticos en pacientes clínicamente estables

El diagnóstico anatomopatológico más frecuentes en las BTB con indicación de control o seguimiento fue el rechazo agudo con el 23.9% de los diagnósticos. Estos datos son superiores a los reportados por Hopkins (65) que se cifran en 19.5%. Sin embargo están muy por debajo de los hallados por otros autores que citan el 38.4% (60) y el 45%. (64)

Al analizar por periodos (Tablas 25 y 26) los RA detectados en BTB de control observamos que no hay diferencias porcentuales significativas entre los grupos histórico y reciente, pero queremos resaltar que este diagnóstico supera el

40% en el periodo temprano (inferior a 45 días postrasplante) del GR, situándose este dato al nivel de los porcentajes de la literatura citada. (60, 64)

Las BTB de control realizadas durante el período temprano muestran así mismo, un aumento significativo del diagnóstico de bronquitis/bronquiolitis, y una disminución considerable de casos de material inadecuado o insuficiente, de DAD y de rechazo en resolución. La explicación para los diagnósticos de bronquitis/bronquiolitis sería el mismo que hemos aducido en los casos de BTB en “pacientes clínicamente enfermos”. Para la disminución del DAD hablaríamos también de las mejores soluciones de perfusión y mejor preservación general del tejido. En el caso de los diagnósticos de rechazo en resolución, la razón de su descenso podría estar relacionada con la mejor definición y reconocimiento de la entidad desde el punto de vista patológico, y el menor interés clínico. Finalmente, el diagnóstico de material inadecuado o insuficiente puede haber disminuido por varios factores, uno podría ser la obtención de mejores muestras por parte de los broncoscopistas (20), y la mayor experiencia del Patólogo.

Las BTB de control realizadas durante el período tardío muestran unos resultados semejantes porcentualmente a los del periodo temprano, con una única excepción. Ésta es la del diagnóstico de alteraciones morfológicas inespecíficas, que ha aumentado porcentualmente en el GR, a pesar de que se realizan menos BTB de control en este grupo, en comparación con las que se realizaban en el GH.

5.4.4. Evolución de las indicaciones de BTB

La indicación fundamental de la BTB sigue siendo para diagnosticar rechazo agudo versus infección en “paciente clínicamente enfermo”. Esta indicación principal, si bien se mantiene globalmente, ha disminuido por número de transplantes, probablemente debido a la mejoría en la profilaxis infecciosa y al mejoramiento de las pautas inmunosupresoras. (20)

La variación más importante en las indicaciones clínicas que ha surgido en estos años de experiencia corresponde a las biopsias de control y seguimiento de “enfermos clínicamente estables”. Existe el postulado de que la práctica de BTB de control o seguimiento provee información útil para la identificación de rechazo agudo subclínico y que esto se traduce en el manejo adecuado del paciente con TP, que sin embargo queda en entredicho tras publicaciones recientes que demuestran una supervivencia similar en los pacientes trasplantados y “controlados” con BTB al compararlos con una serie de enfermos a los que no se realizaron BTB de control y seguimiento. (72)

En nuestro estudio, los resultados que demuestran un importante descenso en la BTB en el GR del programa, son las BTB realizadas durante el periodo tardío, ya sea en “pacientes clínicamente enfermos” como en “pacientes clínicamente estables”. En ambos casos es posible que la mejora en los esquemas de inmunosupresión y en la profilaxis infecciosa haya permitido disminuir los procesos patológicos en estos pacientes, y por ende el número de BTB “en pacientes clínicamente enfermos. En el caso de “pacientes clínicamente estables”,

se observa una disminución de las BTB con diagnóstico de rechazo en resolución en el GR, lo cual indica que en la actualidad no se realizarían biopsias de control en los casos de rechazos agudos tratados. Ello podría ser uno de los factores que hayan contribuido a esta disminución de BTB de control en este periodo.

5.5 BTB por trasplante

Es probable que los resultados diagnósticos de las BTB, el progreso en los esquemas de inmunosupresión y la mejora en la profilaxis infecciosa así como la experiencia clínica acumulada durante el programa de TP evaluado en este estudio ha llevado con el tiempo a disminuir significativamente el número de BTB por trasplante. Actualmente el promedio de nuestra serie es de 3.4 BTB/TP, y no hemos hallado datos de este tipo en la literatura que permitan comparar nuestros resultados.

Es posible que la inexperiencia inicial influyera de forma importante en la indicación de BTB, no solo en pacientes clínicamente enfermos, sino también en pacientes estables clínicamente. Ello incidió seguramente en que el número de BTB/TP en los primeros años del programa fuera más elevado (5.46 BTB/TP en el GH) que lo que ocurre actualmente (2.42 BTB/TP en el GR). Este descenso en el número de BTB no es evidente en el período postrasplante temprano (Cuadro III). Las diferencias son evidentes principalmente durante el período postrasplante tardío, donde la relación de BTB/TP fue de 4.03 en el GH y de 1.09 en el GR. Como se desprende del cuadro III, esta disminución posee dos vertientes. La

primera, más lógica y en consonancia con la actitud defendida actualmente en la literatura (72) es la disminución de las BTB en pacientes clínicamente estables, ya que aportan poca información relevante para el manejo del paciente y no inciden en la supervivencia (ver punto 5.6 de la discusión). Por otra parte es posible que otras opciones diagnósticas y mejores terapias inmunosupresoras y profilácticas actualmente disponibles hayan influido en la disminución de BTB en el periodo tardío no solo en “pacientes clínicamente estables”, sino también en pacientes clínicamente enfermos”.

5.6 Supervivencia por grupos histórico y reciente

La supervivencia acumulada de los pacientes del programa de TP del Hospital Vall d’Hebron, todos ellos incluidos en este estudio, es similar a la informada en el registro de la International Society for Heart and Lung Transplantation. (9)

Tal como se ha expuesto en el apartado de resultados, al analizar por separado la supervivencia acumulada del GH y del GR, y compararlas en la curvas de Kaplan Mayer no hallamos diferencias significativas. La importancia de este dato radica en el hecho de que el GR ha sido manejado con un número muy inferior de BTB de control y seguimiento, como ha sido expuesto anteriormente en los resultados y discutido en los apartados anteriores. Este hecho coincide con la demostración por parte de Valentine VG (72) de que este tipo de BTB en pacientes estables no tiene ninguna incidencia en la supervivencia acumulada de su serie de TP.

Por otra parte, el hecho de que la supervivencia acumulada en nuestra serie sea parecida a la de otras en la literatura (9, 72), refuerza las consideraciones discutidas en cuanto a representatividad de las BTB del trabajo de morfometría realizado en este estudio, por otra parte validadas por el porcentaje de diagnósticos emitidos.

7. CONCLUSIONES

- 1) El estudio morfométrico demuestra que una biopsia transbronquial de paciente con trasplante pulmonar es adecuada para diagnosticar rechazo agudo vascular cuando al menos contiene tres fragmentos de parénquima pulmonar alveolado e incluye un mínimo de 8 vasos acinares.
- 2) En las BTB los procesos infecciosos pueden ser sugeridos y/o diagnosticados en cualquier muestra de tejido, ya sea de pared de vía aérea o parénquima alveolado, siendo más importante la cantidad de fragmentos que la cantidad de área alveolada.
- 3) En biopsias transbronquiales con alteraciones morfológicas inespecíficas, constituidas por menos de tres fragmentos, se puede descartar los procesos infecciosos, pero no rechazo vascular agudo.
- 4) El porcentaje de diagnósticos de rechazo agudo en BTB de control es significativamente superior en el grupo reciente, respecto al grupo histórico.
- 5) Las BTB de control realizadas en el período posquirúrgico tardío del grupo histórico tienen menos porcentaje de diagnósticos alteraciones morfológicas inespecíficas que las realizadas en el mismo período posquirúrgico del grupo reciente

- 6) Se constata una disminución del número de BTB de control en el período postrasplante tardío en los pacientes del grupo reciente respecto a las del grupo histórico.

- 7) No observamos diferencias significativas en la supervivencia al tercer año, entre los grupos histórico y reciente.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Gómez A; Churruca S.

Trasplantes. La terapia celular, sucesora del trasplante. En “Diario Medico”. 25 de julio de 2003. Ministerio de Sanidad, Madrid, España

2. Demikhov VP.

Transactions of the First All-Union Conference on Thoracic Surgery, Moscow, May 14-21, 1947. In **Problems of Thoracic Surgery** (Russian) Medgiz 1949

3. Demikhov VP.

Experimental Transplantation of Vital Organs. New York, Consultant Bureau Enterprises 1962, p vi)

4. Hardy JD; Webb WR; Dalton ML; et al.

Lung homotransplantation in man Report of the initial case. JAMA 1963; 186: 1065-1074

5. Wildevuur CRH, Benfield JR

A review of 23 human lung transplantation by 20 surgeons Ann Thorac Surg 1970; 9: 489-515

6. Kelly RF.

Current strategies in lung preservation. J Lab Clin Med 2000; 136(6): 427-40

7. Toronto Lung Transplant Group.

Unilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis. N Eng J Med 1986; 314: 1140-1145

8. Date H.

Current status and future of lung transplantation. Intern Med 2001;

40 (2): 87-95

9. Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO, et al.

The registry of the international society for heart and lung transplantation: Twentieth official adult lung and heart-lung transplant report –2003. J Heart Lung Transplant 2003; 22(6): 625-635

10. Varela A, et al. Grupo de trabajo de la SEPAR.

Trasplante pulmonar. Arch bronconeumol 2001; 37: 307-315

11. ASTP/ATS/ERS/ISHLT.

International Guidelines for the selection of lung transplant candidates Am Rev Respir Crit Care Med 1988; 158: 335-339

12. Arcasoy SM, Kotloff RM.

Lung Transplantation. N Engl J Med 1999; 340(14): 1081-1091

13. Unruh HW

Lung preservation and lung failure. Chest Surg Clin N Am 1995; 5(1): 91-106

14. Hoffmann SC Bleiweis MS; Jones DR; Chae Paik H; Ciriaco P, Egan TM.

Maintenance of cAMP in non-heart-beating donor lungs reduces ischemia-reperfusion injury. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 1642-1647

15. Christine JD, Bavaria JE, Palevsky HI.

Primary graft failure following lung transplantation Chest 1998; 114: 51-60

16. Yousem SA Dauber JH, Griffith BP.

Bronchial cartilage alterations in lung transplantation. Chest 1990;

98: 1121-1124

17. King-Biggs MB, Dunitz JM, Park SJ, Savik SK, Hertz MI.

Airway anastomotic dehiscence associated with use of sirolimus immediately after lung transplantation Transplantation 2003; 75 (9).
1437-1443

18. Frost AE..

Role of infections, pathogenesis, and management in lung transplantation. Transplantation proceedings 1999; 31: 175-177

19. Speich R; van der Bij W.

Epidemiology and management of infections after lung transplantation. CID 2001; 33 (1): S58-65).

20. Trulock EP.

Lung transplantation. Am Rev Respir Crit Care Med 1997; 155: 789-818

21. Zamora MR.

Controversies in lung transplantation. J Heart and Lung Transplant 2002; 21 (8): 841-849

22. Ettinger NA, Bailey TC; Trulock EP, et al.

Cytomegalovirus infection and pneumonitis. Impact after isolated lung transplantation. University Lung Transplant Group. Am Rev Respir Dis 1993; 147(4): 1017-1023

23. DeMeo D; Ginnis LC.

Clinical status of lung transplantation. Transplantation 2001; 11: 1713-1724

24. Jacobs F, Knoop Ch, Brancart F, et al.

Human herpesvirus-6 infection after lung and heart-lung transplantation: a prospective longitudinal study. Transplantation 2003; 75: 1996-2001

25. Verschuuren E; van der Bij W; et al.

Quantitative Epstein-Barr virus (EBV) serology in lung transplant recipients with primary EBV infection and/or post-transplant lymphoproliferative disease. J Med Virol 2003; 69(2): 258-66

26. Vilchez R; McCurry K; Dauber J, et al.

Influenza and parainfluenza respiratory viral infection requiring admission in adult lung transplant recipients. Transplantation 2002; 73: 1075-1078

27. Westney GE, Kesten S, De Hoyos A, et al.

Aspergillus infection in single and double lung transplant recipients. Transplantation 1996; 61: 915-9

28. Abid Q, Nkere UU, Hasan A; et al.

Mediastinitis in heart and lung transplantation: 15 years experience. Ann Thorac Surg 2003; 75: 1565-1571

29. Faul JL, Akindipe OA, Berry GJ, et al.

Recurrent Pneumocystis carinii colonization in heart-lung transplant recipient on long-term trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis. J Heart Lung Transplant 1999; 18(4): 384-7

30. Calvo V, Borro JM, Morales P, Paris F, et al.

Antifungal prophylaxis during the early postoperative period of lung

transplantation. Chest 1999; 115:1301-1304

31. Burke CM, Glandville AR, Theodore J, Robin ED.

Lung immunogenicity, rejection, and obliterative bronchiolitis.

Chest 1987; 92(3): 547-549

32. Write-Williams C. Cap 14

Lung Transplantation. In Organ Transplantation: Concepts; issues, practice and outcomes. Ed. Fujisawa Healthcare Inc. 2002

33. Berry GJ, Brunt EM, Chamberlain D, et al.

A working formulation for the standardization of nomenclature in diagnosis of heart and lung rejection: lung rejection study group.

The international society for heart transplantation. J Heart Transplantation 1990; 9(6): 593-601

34. Yousem S.A. Tazelaar HD et al.

Revision of the 1990 Working Formulation for the classification of pulmonary allograft rejection: Lung Rejection Study Group. J

Heart Lung Transplant 1996; 15: 1-15

35. Estenne M, Maurer JR, Boehler A, et al.

Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: an update of the diagnostic criteria. J Heart Lung Transplant; 2002; 21(3): 297-310

36. Sharples LD, McNail K, Stewart S, Wallwork J.

Risk factors for bronchiolitis obliterans: a systematic review of recent publications. J Heart Lung Transplant. 2002; 21: 271-281

37. Estene M, Hertz MI.

Bronchiolitis obliterans after human lung transplantation. Am J

Respir Crit Care Med 2002; 166: 440-444

38. Reynaud-Gaubert M, Thomas P, Badier M, et al.

Early detection of airway involvement in obliterative bronchiolitis after lung transplantation. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 1924-1929

39. Husain AN, Siddiqui MT, Holmes EW, et al.

Analysis of risk factors for the development of bronchiolitis obliterans syndrome. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: 829-833

40. Ward C, Snell GI, Zheng L, et al.

Endobronchial biopsy and bronchoalveolar lavage in stable lung transplant recipients and chronic rejection. Am J Respir Crit Care Med 1998; 158: 84-91

41. Abernathy EC, Hruban RH, Baumgartner, et al.

The two forms of bronchiolitis obliterans in heart.lung transplant recipients. Hum Pathol 1991; 22: 1102-1110.

42. Swerdlow SH.

Post-transplant lymphoproliferative disorders: a morphologic phenotypic and genotyping spectrum of disease. Histopathology 1992; 20:373-385

43. Reams BD, Pharm D, McAdams P, et al.

Posttransplant lymphoproliferative disorder. Chest 2003; 124: 1242-1249

44. Levine SM, Anzueto A, Susanto I, et al.

A low incidence of posttransplant lymphoproliferative disorder in 109 lung transplant recipients. Chest 1999; 116: 1273-1277.

45 Ramalingam P, Rybicki MS, Smith D, et al.

Posttransplant lymphoproliferative disorders in lung transplant patients: the Cleveland clinic experience. Mod Pathol 2002; 15 (6): 647-656

46 Judson MA, Hardy JR, Sahn SA.

Pleural effusions following lung transplantations. Chest 1996; 109: 1190-1194

47 Marom EM, Palmer SM, Erasmus JJ, et al.

Pleural effusions in lung transplant recipients: image-guided small-bore catheter drainage. Radiology 2003; 228: 241-245

48. Ferrer J, Roldan J, Pallisa E, et al.

Acute and chronic pleural complications in lung transplantation. J Heart Lung Transplant 2003; 22(11): 1217-1225

49. Nathan SD, Scott D, Barnett et al.

Pulmonary embolism in idiopathic pulmonary fibrosis transplant recipients Chest 2003; 123: 1758-1763

50. Reyes JL, Monforte V, Bravo C, et al.

Trombosis fatal del las venas pulmonares como complicación precoz post trasplante de pulmón. Rev Colom Neumol 2002; 14: 39-42

51. Zavala DC.

Transbronchial biopsy in diffuse lung disease. Chest 1978; 73: 727-733

52. Hernández BL, Hernandez S IM, Villena GV, et al.

Safety of the transbronchial biopsy in outpatients. Chest 1991; 99(3): 562-565

53. Herf SM, Suratt PM.

Complications of transbronchial lung biopsies. Chest 1978; 73 (s-5): 759-69

54. Katzenstein ALA .

Transbronchial lung biopsy. In: Katzenstein and Askin's Surgical Pathology of Non-neoplastic Lung Disease, 3rd ed. Philadelphia. WB Saunders, 1997: 443-459

55. Churg A.

Tranbronchial biopsy. Nothing to fear. Am J Surg Pathol 2001; 25 (6):820-822.

56. Katzenstein AA; Askin FB.

Interpretation and significance of pathological findings in transbronchial lung biopsy. Am J Surg Pathol; 1980: 4: 223-34

57. Fechner RE, Greenberg SD, Wilson RK, Stevens PM.

Evaluation of transbronchial biopsy of the lung. Am J Clin Pathol 1977; 68: 17-20.

58. Fraire AE, Cooper SP, Greenberg SD et al

Transbronchial lung biopsy. Histopathology and morphometric assessment of diagnostic utility. Chest 1992; 102: 748-752.

59. Husain AN, Siddiqui MT, Montoya A, et al.

Post-lung transplantation biopsies: an 8-year Loyola experience. Mod Pathol 1996; 9(2): 126-132

60. Trulock EP, Ettinger NA, Brunt EM, et al.

The role of transbronchial lung biopsy in the treatments of lung transplant recipients. An analysis of 200 consecutive procedures. Chest 1992; 102:1049-54.

61. Scott JP, Fradet G, Smyth RL, et al.

Prospective study of transbronchial biopsies in the management of heart-lung and single lung transplant patients. J Heart Lung transplant 1991; 10:626-637.

62. Katzenstein AA; Askin FB.

Interpretation and significance of pathological findings in transbronchial lung biopsy. Am J Surg Pathol; 1980; 4: 223-34 1992; 11: s232-236

63. Pomerance A, Madden B, Burke MM, Yacoub MH.

Transbronchial biopsy in heart and lung transplantation: clinicopathologic correlations. J Heart Lung Transplant 1995; 14(4): 761-773

64. Aboyoun CL; Tamm M, Chhajed PN, et al.

Diagnostic value of follow-up transbronchial lung biopsy after lung rejection Am J Respir Crit Care Med ; 2001; 164: 460-463

65. Hopkins PM, Aboyoun ChL, Chhajed PN, et al.

Prospective analysis of 1,235 transbronchial lung biopsies in lung transplant recipients. J Heart Lung Transplant 2002; 21:1062-1067

66. Demers P, Robbins RC, Doyle R, et al.

Twenty years of combined heart-lung transplantation at Stanford University. J Heart Lung Transplant 2002; 21 (1): 77

67. Zander DS, Baz MA, Visner GA, et la .

Analysis of death after isolated lung transplantation. Chest 2001; 120: 225-232

68. Husain AN, Siddiqui MT, Vijaya BR, et al.

Postmortem findings in lung transplant recipients. Mod Pathol 1996; 9(7): 752-761

69. Chaparro C, Maurer JR, Chamberlain D, et al.

Causes of death in lung transplant recipients. J Heart Lung Transplanat 1994; 13(5): 758-766

70. Cagle PT Troung LD, Holland VA, et al.

Factors contributing to mortality in lung transplantation recipients: an autopsy study. Mod Pathol 1989; 2: 85-89

71. Tazelaar HD, Nilsson F, Rinaldi M, et al

The sensivity of transbronchial biopsy for the diagnosis of acute lung rejection. J Thorac Cardiovasc Surg 1993; 105(4):674-8.

72. Marchevsky A, Hartman G, Walts A, et al

Lung transplantation: the pathology diagnosis of pulmonary complications. Mod Pathol 1991; 4:133-138.

72. Valentine VG, Taylor DE, Dhillon GS, et al.

Success of lung transplantation surveillance bronchoscopy. J Herat Lung Transplant 2002; 21(3): 319-326.

73 Silbey GJ, Berry H, Tazelaar MR, et al

The role of transbronchial biopsies in the management of lung transplant recipients. J Pathol 1994; 173: 135-143