

## Broncoscopía en el trasplante de pulmón

**Autores:** García Agustín, Ossés Juan M, Cáneva Jorge

Servicio de Neumonología y División Trasplante Pulmonar.  
Hospital Universitario Fundación Favaloro

### Correspondencia

Agustín García  
agarcia@ffavaloro.org

Recibido: 07.11.2016

Aceptado: 03.04.2017

### Introducción

La principal limitante para la supervivencia a largo plazo del trasplante pulmonar (TxP) es el rechazo crónico del injerto, siendo su forma más frecuente la bronquiolitis obliterante<sup>1</sup>. La prevalencia es muy variable y depende de múltiples factores, algunos inherentes al paciente trasplantado y su patología de base, y otros relacionados con la experiencia del centro de trasplante en lo referido a la técnica quirúrgica, los cuidados posoperatorios inmediatos y el manejo de las complicaciones posteriores.

Cuatro de los principales factores de riesgo para desarrollar síndrome de bronquiolitis obliterante (BOS) pueden diagnosticarse utilizando métodos endoscópicos e incluyen: episodios reiterados de rechazo agudo, bronquiolitis linfocítica, reflujo gastroesofágico e infecciones del parénquima pulmonar, en especial por citomegalovirus (CMV)<sup>1</sup>.

Por otra parte, existen otros condicionantes de morbimortalidad en la historia del TxP que muchas veces coexisten con el BOS. Las complicaciones de la vía aérea (CVA) ocupan un lugar preponderante entre las causas de morbimortalidad e incluyen: estenosis -la más frecuente-, infecciones, granulomas endobronquiales, dehiscencia de suturas, fistulas bronquiales y traqueobroncomalasia<sup>2</sup>.

En la actualidad existe un enorme esfuerzo desde los centros de trasplante para disminuir el impacto de las complicaciones, reducir la incidencia de rechazo crónico y optimizar el manejo cotidiano de los pacientes al menor costo económico posible. Cada centro desarrolla su experiencia y expone sus resultados. Existen en la bibliografía desde diferentes esquemas propuestos de inmunosupresión y de profilaxis antimicrobiana, hasta distintas estrategias de seguimiento endoscópico<sup>3</sup>. El objetivo es siempre prolongar la supervivencia del paciente y disminuir la morbilidad asociada.

### Estrategias de seguimiento endoscópico: ¿vigilancia o no?

Existen básicamente dos modalidades de seguimiento endoscópico del TxP: vigilancia endoscópica sistemática para identificación y control de rechazo agudo o la broncoscopía (BC) realizada según hallazgos clínicos. La primera encuentra su fundamento en que algunos episodios de rechazo agudo e infecciones, particularmente por CMV, son asintomáticos e impactan a largo plazo en la viabilidad del injerto<sup>3</sup>. Sin embargo, la literatura es controversial respecto de la superioridad de una modalidad vs la otra y la decisión parece residir en la experiencia del centro de trasplante.

Independientemente de la estrategia elegida, ante la posibilidad de rechazo agudo o infección, la BC estará clínicamente indicada si existen: 1) disnea o fiebre inexplicadas, 2) SpO<sub>2</sub> < 92% en reposo, 3) desaturación al ejercicio, 4) disminución del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF<sub>1</sub>) > 10% o 5) nuevos infiltrados pulmonares identificados en estudios por imágenes<sup>4</sup>. Actualmente se considera que el patrón oro para el diagnóstico de rechazo agudo es la biopsia transbronquial (BTB). El mismo se clasifica, de acuerdo a la Sociedad Internacional para el Trasplante de Corazón y Pulmón (ISHLT), según el grado de infiltración linfocitaria perivascular en: A0 (ninguno), A1 (mínimo), A2 (leve), A3 (moderado) y A4 (severo). La asociación entre rechazo agudo A1 y bronquiolitis obliterante es en la actualidad, controversial<sup>3,4</sup>. El *Lung Rejection Study Group* recomienda como aceptable para el diagnóstico, la obtención de al menos 5 piezas de biopsia de diferentes lóbulos con un mínimo de 100 alvéolos y bronquiolos<sup>5</sup>. Siempre que se realiza una BC de vigilancia se toman BTB de diferentes lóbulos y se lleva a cabo un lavado broncoalveolar (BAL) que se envía para su procesamiento microbiológico para

gérmenes comunes, hongos, parásitos y micobacterias, asimismo como a anatomía patológica para análisis citológico-patológico. En algunos centros se adicionan determinaciones virales (influenza, herpes, sincicial respiratorio y adenovirus) y PCR para CMV de manera rutinaria. Cuando la BC se realiza ante hallazgos clínicos, el procedimiento lógicamente se adecua a la sospecha diagnóstica pretest.

Existen en la bibliografía reportes acerca de la experiencia en diferentes centros de trasplante que utilizan BC de vigilancia siguiendo un protocolo preestablecido y realizando además, de ser necesario, estudios adicionales acorde a las complicaciones que puedan surgir. En contraposición, otras instituciones realizan BC únicamente según necesidad clínica<sup>4</sup>. Cualquiera sea el caso, los pacientes acuden a controles clínicos programados y se realizan regularmente radiografías de tórax y espirometrías. Durante el primer año la incidencia de rechazo agudo es mayor, requiriendo mayores niveles de inmunosupresión y predisponiendo a mayor tasa de infecciones. Adicionalmente, las CVA suelen detectarse también en el primer año. En consecuencia, los controles son más estrictos en este período<sup>6-7</sup>.

El grupo Australiano de McWilliams y colaboradores expuso los resultados de 353 BC de vigilancia realizadas a lo largo de un año en 124 pacientes con TxP. Según su protocolo, realizan el estudio a las 2, 4, 8 y 12 semanas post-TxP, al 6° y 9° mes, al año y luego anualmente de no mediar complicaciones. Estos autores encontraron en alrededor del 20% de los pacientes rechazo silente y significativo ( $\geq A2$ ), más comunes dentro de los 3 meses posteriores al TxP. Sólo un paciente padeció rechazo insospechado diagnosticado en la BC de vigilancia más allá del año del trasplante. Asimismo, las infecciones silentes fueron más frecuentes entre los 3 y 6 meses del trasplante (21,1%) y permanecieron en cifras cercanas al 18% luego del año<sup>8</sup>.

En contraposición a lo anterior, Valentine y colaboradores, han llevado adelante exitosamente su programa de trasplante sin utilizar BC de vigilancia. Estos autores han comparado inicialmente sus resultados con series históricas en términos de supervivencia, logrando resultados incluso superiores respecto a la cohorte de la ISHLT. Posteriormente, el mismo autor dividió una serie de 47 pacientes en dos grupos a fin de comparar las dos estrategias de seguimiento endoscópico a 3 años de

manera prospectiva en términos de supervivencia y desarrollo de bronquiolitis obliterante. Si bien se trata de una cohorte pequeña, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambas poblaciones en estudio. Los pacientes en el grupo de vigilancia endoscópica requirieron 50% más de procedimientos adicionales, y los episodios de rechazo agudo asintomáticos hallados por este protocolo no requirieron tratamiento adicional<sup>2,9</sup>.

En definitiva, si bien la bibliografía es controversial respecto a ambas estrategias de seguimiento, es interesante resaltar algunos puntos. Existen muchas variables que influyen en la decisión. Por un lado, si bien la BC es un procedimiento invasivo, realizada por operadores adecuadamente entrenados, tiene baja tasa de complicaciones. Segundo, la estrategia elegida se debe adecuar a la población con la que se trabaja. En Argentina, los programas de TxP son actualmente dependientes del sector privado, sistema de obras sociales, empresas de medicina prepaga o bien fondos provinciales que financian trasplantes en acuerdo con instituciones privadas. Esto conlleva eventualmente tiempos administrativos prolongados. En ocasiones, hay retrasos desproporcionados en las autorizaciones de procedimientos, la provisión de insumos e incluso de drogas inmunosupresoras o de profilaxis antimicrobiana, distorsionando los resultados. Si la BC está clínicamente indicada, el centro de Tx asume los costos ocasionados que muchas veces no se recuperan. En consecuencia, lo programado con antelación parece ser la estrategia más simple, aunque tal vez no la más económica para el sistema. Adicionalmente, si bien dentro de un programa de TxP se mejoran las condiciones habitacionales, muchos pacientes provienen de ambientes socioeconómicos con importante exposición a patógenos oportunistas y con frecuencia ellos viven a grandes distancias del centro de trasplante, dificultando el seguimiento.

### **Las complicaciones de la vía aérea: stent metálico o siliconado**

Tal como se señalara al comienzo, las CVA ocupan un lugar de importancia entre las causas de morbilidad del TxP incluyendo por un lado a la necrosis con dehiscencia de suturas que se presenta en los primeros 3 meses de la cirugía (complicación precoz) y, por el otro, a la estenosis y malasia que en general aparecen luego de los 3 meses del TxP

(complicación tardía)<sup>6</sup>. Actualmente, presentan en conjunto una incidencia de hasta el 18%, según diferentes reportes, con una mortalidad asociada de 2 al 4%<sup>7,10</sup>.

Mucho esfuerzo se ha realizado para caracterizar los factores de riesgo relacionados a las CVA. Durante el seguimiento endoscópico se observan en realidad varios hallazgos que en la actualidad tienen significado controversial en la bibliografía<sup>6,7,11</sup>. Dado que las arterias bronquiales son inevitablemente seccionadas al momento de la ablación, la vascularización de los bronquios posterior al TxP depende de colaterales desde las ramas distales de la arteria pulmonar que demoran hasta 4 semanas en desarrollarse. De esta manera, la isquemia bronquial juega un rol clave en el desarrollo de CVA. Cualquier factor que la empeore constituye un factor de riesgo, como la injuria de reperfusión del injerto<sup>11</sup>. Durante el seguimiento endoscópico inicial, se valora la vitalidad de la mucosa, la isquemia y la necrosis extensas, especialmente si involucran a la sutura bronquial. Lo mismo ocurre con las infecciones tempranas, y aquellas locales, como la aspergilosis de la sutura<sup>12</sup>. Van de Wauwer y colaboradores realizaron un análisis retrospectivo de complicaciones en 232 pacientes, encontrando relación de CVA con el tiempo de ventilación mecánica del donante, el sexo masculino, la altura del receptor y la técnica quirúrgica de de telescopaje, ya abandonada en la actualidad. Los últimos tres factores parecen condicionar *miss-match* entre los bronquios del donante y el del receptor, debilitar la sutura e interferir con el desarrollo de colaterales desde la arteria pulmonar<sup>11</sup>.

Una vez diagnosticadas, las estenosis, la malasia, y en ocasiones la dehiscencia, suelen ser pasibles de tratamiento endoscópico. En el caso de la broncomalasia sintomática, el tratamiento de primera línea es la colocación de una endoprótesis (*stent*) endobronquial para evitar su colapso. Las estenosis algunas veces pueden tratarse con láser (YAG láser o coagulación con argón plasma) ó dilatación con balón de broncoplastia, pero usualmente recurren y requieren también la colocación de *stents*<sup>13</sup>. Estos últimos pueden ser metálicos autoexpandibles (*self expanding metallic stent*, SEMS) o siliconados, con varios subtipos de cada uno. La principal crítica al *stent* siliconado es su desplazamiento, que en ocasiones puede ocasionar atelectasias o la eliminación de la endoprótesis. A su vez, es poco flexible requiriendo invariable-

mente broncoscopia rígida para su colocación<sup>14,15</sup>. Sin embargo, su manipulación para reposicionamiento y extracción son más sencillas en caso de ser necesarias<sup>15,16</sup>. La pared del *stent* siliconado es irregular y de espesor significativo, resultando en una relación baja entre el diámetro interno (luz del *stent*) y el externo (en contacto con la pared del bronquio), alterando la depuración de secreciones y siendo proclive a formar tapones mucosos<sup>14,16</sup>. El SEMS, por su parte, se coloca más fácilmente independientemente de la anatomía y se incorpora a la pared del bronquio, lo que condiciona mejor manejo de secreciones y menor desplazamiento a expensas de mayor dificultad en su manipulación o extracción de ocurrir alguna complicación<sup>14,17</sup>. Históricamente, se han reportado complicaciones en hasta 54% de los casos utilizando SEMS, de las cuales 15 a 30% son infecciones y 12 a 36% excesiva formación de tejido de granulación, lo que ha llevado a muchos centros a abandonar su uso<sup>17</sup>. Lo cierto es que las publicaciones más actuales de aquellos con más experiencia tienen cifras mucho más favorables y las complicaciones muchas veces pueden encararse sin necesidad de remover la prótesis. La formación excesiva de tejido de granulación puede responder favorablemente a topicaciones con mitomicina, disminuyendo el número de reintervenciones necesarias<sup>18</sup>. Fonesca y colaboradores, de la Universidad de San Pablo, publicaron recientemente los resultados del manejo de 156 trasplantes bilaterales y 44 unilaterales realizados entre los años 2003 y 2014. El manejo de las CVA fue con SEMS de nitinol colocados en 12 pacientes. Tres pacientes requirieron remoción de la prótesis dentro del primer año de colocada debido a infección, sin gran dificultad ni complicaciones. Luego de un año, la prótesis se “estabiliza”, incorporándose completamente a la pared, no requiriendo ningún procedimiento adicional más allá de ese período<sup>18,19</sup>. Muchos centros de TxP remueven sistemáticamente las endoprótesis generalmente más allá de 6 meses de colocadas a fin de evitar complicaciones, por lo que usan *stents* siliconados. Lonchyna y colaboradores, de la Universidad de Loyola, han atravesado por dos etapas en su experiencia y expusieron sus resultados correspondientes a un período de 4 años. Inicialmente utilizaban *stents* siliconados que removían a los 6 meses, luego *stents* metálicos tipo Palmaz y finalmente *wallstent*. La razón por la que comenzaron a rotar a prótesis metálicas de inicio

radicaba en las estenosis refractarias. Encontraron una importante diferencia en el número de procedimientos que requería una prótesis siliconada, debido a desplazamiento o reestenosis luego de su remoción, que requería una nueva colocación de endoprótesis y finalmente decidían colocación de *stent* metálicos permanentes<sup>18</sup>. En nuestro medio, el centro de TxP con mayor experiencia es el Hospital Universitario de la Fundación Favaloro. Según datos recientemente publicados, desde el año 1994, todos los pacientes con estenosis bronquial recibieron dilatación endoscópica con balón como primera terapéutica. Hasta 51% de los casos sufrieron reestenosis por lo que se les implantó un SEMS. De estos pacientes el 10% presentaron reestenosis a nivel del *stent* o distal al mismo, siendo tratados con dilataciones endoscópicas y topicaciones con mitomicina. Ningún paciente requirió remoción de prótesis debido a infección u otra complicación<sup>20</sup>.

## Conclusión

En nuestro medio, la vigilancia endoscópica sistemática ofrece la oportunidad de adelantarnos a potenciales complicaciones e incluso detectar tempranamente las alteraciones de la vía aérea a fin de planificar estrategias de tratamiento o solicitar insumos a los entes pagadores antes de que la severidad requiera procedimientos más radicales. El manejo de las CVA utilizando SEMS en nuestra institución ha demostrado resultados satisfactorios en términos de morbilidad, sin detectarse complicaciones mayores.

**Conflicto de interés:** Los autores del trabajo declaran no tener conflictos de intereses relacionados con esta publicación.

## Bibliografía

- Thullock EP, Edwards LB, Taylor DO, Boucek MM, Keck BM, Hertz MI. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-second official adult lung and heart-lung transplant report--2005. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 956-67.
- Curbelo P, Ossés J, Cánova J, et al. Complicaciones graves y sucesivas de la vía aérea en trasplantada pulmonar. *ME-DICINA (Buenos Aires)* 2010; 70: 367-70.
- Girgis RE, Tu I, Berry GJ, et al. Risk factors for the development of obliterative bronchiolitis after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1996; 15: 1200-8.
- Valentine VG, Taylor DE, Dhillion GS, et al. Success of lung transplantation without surveillance bronchoscopy. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21: 319-26.
- Yousem SA, Berry GJ, Cagle PT, et al. Revision of the working formulation for the classification of pulmonary allograft rejection: Lung Rejection Study Group. *J Heart Lung Transplant* 1996; 15:1-15.
- Krishnam M., Suh R., Tomasian A. et al. Postoperative Complications of Lung Transplantation: Radiologic Findings along a Time Continuum. *RadioGraphics* 2007; 27: 957-974.
- Couraud L., Nashef S., Nicolini P, Jougon J. Classification of airway anastomotic healing. *Eur J Cardiothorac Surg* 1992; 6: 496-7.
- McWilliams TJ, Williams TJ, Whitford HM, Snell GI. Surveillance bronchoscopy in lung transplant recipients: risk versus benefit. *J Heart Lung Transplant*. 2008 Nov; 27: 1203-9.
- Valentine V, Gupta MR, Weill D, et al. Single institution study evaluating the utility of surveillance bronchoscopy after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2009; 28: 14-20.
- Collins J, Kuhlman J, Love R. Acute, Life-threatening Complications of Lungs Transplantation. *RadioGraphics* 1998; 18: 21-43.
- Van de Wauwer C, Van Raemdonck D, Verledenet M et al. Risk factors for airway complications within the first year after lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 31: 703-10.
- Thistlethwaite PA, Yung G, Kemp A, et al. Airway stenoses after lung transplantation: incidence, management and outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008; 136: 1569-75.
- Fernandez-Bussy S., Majid A., Caviedes I., Akindipe O., Baz M., Jantz M. Treatment of Airway Complications Following Lung Transplantation. *Archivos de Bronconeumologia* 2011; 47: 128-133.
- Abdel-Rahman N, Kramer M, Saute M, Raviv Y, Fruchter O. Metallic stents for airway complications after lung transplantation: long-term follow-up. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014; 45: 854-8.
- Dutau H, Cavailles A, Sakr L, Badier M, Gaubert JY, Boniface S et al. A retrospective study of silicone stent placement for management of anastomotic airway complications in lung transplant recipients: short- and long-term outcomes. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29: 658-64.
- Sundset A, Brit Lund M, Hansen G, Bjortuft Ø, Kongerud J, Ragnar Geiran O. Airway Complications after Lung Transplantation: Long-Term Outcome of Silicone Stenting. *Respiration* 2012; 83: 245-252.
- Gottlieb J, Fuehner T, Dierich M, Wiesner O, Simon AR, Welte T. Are metallic stents really safe? A long-term analysis in lung transplant recipients. *Eur Respir J* 2009; 14: 1417-22.
- Lonchyna VA, Arcidi JM Jr, Garrity ER Jr, et al. Refractory post-transplant airway strictures: successful management with wire stents. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 15: 842-9.
- Fonesca H.V.S, Iuamoto L, Minamoto H, et al. Stents for Bronchial Stenosis After Lung Transplantation: Should They Be Removed? *Transplant Proc* 2015; 47: 1029-32.
- Mazzucco M, Osses JM, Ahumada R, et al. Veinte años de experiencia en trasplante pulmonar: Complicaciones de la vía aérea. Rol de la tomografía computada multidetector. *RAMR* 2015; 2: 100-116.