



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**Análisis de los diagnósticos obtenidos en
biopsias post-trasplante de pulmón**

*Analysis of diagnoses obtained in post-
lung transplant biopsies*

Autor/a: Paloma Del Río Carrancio

Director/es: José Javier Gómez Román
Fco. Javier Freire Salinas

Santander, 20 de mayo de 2024

ÍNDICE

1. RESUMEN	3
2. ABSTRACT	4
3. INTRODUCCIÓN	5
3.1 TRASPLANTE PULMONAR	5
3.1.1 Indicaciones.....	5
3.1.2 Contraindicaciones absolutas del trasplante	6
3.1.3 Contraindicaciones relativas del trasplante	6
3.2 COMPLICACIONES TEMPRANAS DEL TRASPLANTE PULMONAR	6
3.3 RECHAZO AGUDO DEL TRASPLANTE DE PULMÓN	8
3.3.1 Clasificación anatómo-patológica del rechazo agudo pulmonar	9
3.3.2 Características clínicas y radiográficas.....	11
3.3.3 Anatomía patológica del rechazo agudo	12
3.3.4 Diagnóstico diferencial	15
3.3.5 Diagnóstico precoz del rechazo	15
3.3.6 Tratamiento farmacológico	16
3.4 RECHAZO AGUDO MEDIADO POR ANTICUERPOS (HUMORAL)	18
3.5 COMPLICACIONES TARDÍAS DEL TRASPLANTE PULMONAR	18
3.5.1 Disfunción crónica del injerto o bronquiolitis obliterante	18
3.5.2 Síndrome del injerto restrictivo (RAS).....	20
3.6 INFECCIONES EN LOS PACIENTES CON TRASPLANTE DE PULMÓN	20
4. HIPÓTESIS PRIMARIA	22
5. HIPÓTESIS SECUNDARIA	22
6. MATERIAL Y MÉTODOS	22
7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	23
7.1 RESULTADOS DE LA HIPÓTESIS PRIMARIA	23
7.2 RESULTADOS DE LA HIPÓTESIS SECUNDARIA	25
8. CONCLUSIONES	25
9. AGRADECIMIENTOS	26
10. BIBLIOGRAFÍA	27

1. RESUMEN

Introducción: El trasplante pulmonar es el tratamiento empleado en pacientes con una enfermedad respiratoria crónica avanzada, sin otra opción terapéutica. Una de sus complicaciones tempranas es el rechazo agudo celular, mediado por linfocitos T. La severidad y frecuencia de estos episodios de rechazo supondrán un mayor riesgo de desarrollar un rechazo crónico en el futuro. Para diagnosticar el rechazo del injerto se realiza una broncoscopia con biopsia transbronquial y según sus características anatomopatológicas lo graduaremos según la clasificación más reciente revisada por ISHLT WF (International Society for Heart and Lung Transplantation Working Formulation) en 2006. Habitualmente la actitud terapéutica en episodios de rechazo agudo del trasplante pulmonar consiste en tratar a los pacientes con dosis altas de glucocorticoides en aquellos que presenten grados histológicos mayores o iguales a A2. Sin embargo, no existe acuerdo en la necesidad de tratar aquellos pacientes con rechazo agudo celular de grado A1.

Método: Estudio descriptivo. Revisión de todas las biopsias pulmonares transbronquiales que fueron tomadas en el HUMV (Hospital Universitario Marqués de Valdecilla) desde enero de 2018 hasta diciembre de 2019, reuniendo 960 muestras. Tras seleccionar las correspondientes a pacientes trasplantados de pulmón hay un total de 173 biopsias. Realicé la revisión de las historias clínicas y recogida de datos referentes al diagnóstico histológico, tratamiento y evolución del rechazo agudo tanto favorable como desfavorable y desarrollo de rechazo crónico.

Resultados: De 173 biopsias de pacientes con trasplante de pulmón, solo 10 tienen un diagnóstico de Rechazo agudo celular grado A1 de la WF de la ISHLT, esto supone un 5,8% del total de las biopsias de pacientes trasplantados. La evolución de los pacientes con rechazo celular tipo A1 fue benigna, tanto en los cinco pacientes a los que se aumentó la dosis de prednisona oral a 1 mg/kg/día como en los otros cinco pacientes que continuaron con la dosis de mantenimiento a 0,1 mg/kg/día. Todos ellos desarrollaron una evolución posterior sin problemas respiratorios.

Por otro lado, revisamos las historias clínicas de los 14 pacientes que desarrollaron un Rechazo crónico de la vía aérea demostrado histológicamente y un 64,3% de ellos habían mostrado previamente uno o varios episodios de Rechazo agudo celular grado A2 o mayor.

Conclusiones: Los pacientes con rechazo agudo celular grado A1 tienen la misma evolución independientemente del tratamiento recibido. Un 64,3% de los pacientes con rechazo crónico diagnosticado histológicamente mostraron previos rechazos agudos celulares significativos en su evolución.

Palabras clave: Post-trasplante pulmón, Biopsia, Rechazo celular, Grado A1, Esteroides.

2. ABSTRACT

Introduction: Lung transplantation is the treatment used for patients with advanced chronic respiratory disease, with no other therapeutic options. One of its early complications is acute cellular rejection, mediated by T lymphocytes. The severity and frequency of these rejection episodes pose a higher risk of developing chronic rejection in the future. To diagnose graft rejection, a bronchoscopy with transbronchial biopsy is performed, and based on its histopathological characteristics, we will grade it according to the latest revised ISHLT classification in 2006. Typically, the therapeutic approach in episodes of acute lung transplant rejection is to treat patients with high doses of glucocorticoids in those presenting histological grades of A2 or higher. However, there is no consensus on the need to treat patients with grade A1 acute cellular rejection.

Method: Descriptive study. Review of all transbronchial lung biopsies taken at HUMV from January 2018 to December 2019, gathering 960 samples. After selecting those corresponding to lung transplant patients, there is a total of 173 biopsies. I reviewed the medical records and collected data related to histological diagnosis, treatment, and evolution of both favorable and unfavorable acute rejection, as well as the development of chronic rejection.

Results: Out of 173 biopsies from lung transplant patients, only 10 were diagnosed with grade A1 Acute Cellular Rejection according to the WF of the ISHLT, which accounts for 5.8% of the total biopsies from transplanted patients. The evolution of patients with grade A1 cellular rejection was benign, both in the five patients whose oral prednisone dose was increased to 1 mg/kg/day and in the other five patients who continued with the maintenance dose of 0,1 mg/kg/day. All of them showed subsequent progress without respiratory problems.

On the other hand, we reviewed the medical records of those patients who developed Chronic Airway Rejection as demonstrated histologically, and 64.3% of them had previously shown one or more episodes of grade A2 or higher Acute Cellular Rejection.

Conclusions: Patients with grade A1 Acute Cellular Rejection have the same evolution regardless of the treatment received. 64.3% of patients with histologically diagnosed Chronic Rejection had previously shown significant acute cellular rejection episodes in their progression.

Keywords: Post-lung transplantation, Biopsy, Cellular rejection, Grade A1, Steroids, Glucocorticoids.

3. INTRODUCCIÓN

3.1 TRASPLANTE PULMONAR

El trasplante pulmonar es el tratamiento empleado en pacientes con una enfermedad respiratoria crónica avanzada, sin otra opción terapéutica y cuyo objetivo primordial será mejorar su supervivencia y calidad de vida (1).

Según el balance de actividad en 2023 de la Organización Nacional de Trasplantes, España sigue siendo líder mundial en trasplantes alcanzando la tasa de 48,9 donantes p.m.p (por millón de población) y de 1221 trasplantes p.m.p, superando así a otros países como Estados Unidos, Francia o Italia.

En 2023, se observó un aumento generalizado de todos los tipos de trasplante. Se realizaron 479 trasplantes pulmonares con un incremento del 15% con respecto al año pasado (Fuente: Ministerio de Sanidad de España 2023) (2).

3.1.1 Indicaciones

Con el paso de los años y la mejoría de las técnicas empleadas, ha ido aumentando el espectro de enfermedades pulmonares que pueden ser tratadas con un trasplante. Las causas con mayor incidencia serán la fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis quística, EPOC (tabaco, déficit de alfa 1 antitripsina), hipertensión pulmonar primaria y secundaria (3).

Los pacientes que estén en lista de espera deberán superar unos requisitos, ya que este procedimiento es muy invasivo, por ello solo se operará a enfermos en los que se prevea que vayan a soportar la cirugía y aumentar su calidad de vida (3).

PRINCIPALES CAUSAS DE INDICACIÓN DE TRASPLANTE PULMONAR (3):

- Neumopatías restrictivas:
 - Fibrosis pulmonar idiopática.
 - Enfermedades del intersticio pulmonar de causa laboral (Silicosis, asbestosis, beriliosis, antracosilicosis).
 - Alveolitis alérgica extrínseca.
 - Sarcoidosis.
 - Histiocitosis X.
 - Otros: Fibrosis pulmonar por drogas, tóxicos, conectivopatías.
- Neumopatías obstructivas:
 - Enfisema por tabaco.
 - Enfisema por déficit alfa 1 antitripsina.
 - Bronquitis crónica obstructiva.
 - Bronquiolitis obliterante
- Enfermedades vasculares:
 - Hipertensión pulmonar primaria o secundaria
- Enfermedades pulmonares sépticas
 - Fibrosis quísticas.

3.1.2 Contraindicaciones absolutas del trasplante

En algunas situaciones sería improbable que aumente la esperanza de vida del enfermo y con lo cual les descartaría como posibles candidatos a trasplante. Algunas de las contraindicaciones absolutas serían las siguientes:

La presencia de una **enfermedad maligna** con un riesgo alto de recurrencia o mortalidad; excluyendo de este grupo algunas neoplasias con poca capacidad de metastatizar como el carcinoma espinocelular, basocelular (es decir neoplasias no melánicas de la piel) o displasias de cérvix. También podríamos excluir de esta lista algún tipo de linfoma con tasa de curación alta (4).

Disfunción severa de un órgano vital distinto al pulmón (riñón, hígado, corazón). Pacientes con un filtrado glomerular $<40 \text{ ml/min/1,73m}^2$ tendrán más riesgo de muerte durante la operación (5). Enfermedad hepática con cirrosis asociada (especialmente con hipertensión portal añadida). Salvo que se considere el trasplante de ambos órganos con disfunción severa.

Síndrome coronario agudo SCASEST o SCACEST o **ictus** en los 30 días previos al trasplante. No obstante, las enfermedades coronarias que se puedan tratar con by-pass o stents en el acto quirúrgico o previo al trasplante, no tienen por qué suponer una contraindicación (6).

También supondrán una contraindicación el padecimiento de una enfermedad aterosclerótica avanzada.

Situación clínica inestable: **Infecciones activas** que puedan comprometer la vida del paciente como un shock séptico, infección tuberculosa, VIH con carga viral detectable. También aquellos que padezcan una patología **psiquiátrica inestable** o una enfermedad cognitiva que progresa. Abuso de sustancias tóxicas y drogas, incapacidad de adherencia al tratamiento o no tengan soporte social suficiente(7).

3.1.3 Contraindicaciones relativas del trasplante

Algunas enfermedades o condiciones, por si solas o en conjunto, podrían ser valoradas como una contraindicación relativa para realizar un trasplante. Algunas de ellas son:

Una edad superior a los 70 años, una fracción de eyección ventricular por debajo del 40%, IMC por encima de 35 o por debajo del 16 kg/m^2 , infección viral por VHC o VHB con carga viral detectable, colonización por gérmenes resistentes, enfermedad cerebrovascular moderada/severa y muchas otras condiciones que tendríamos que contemplar (7).

3.2 COMPLICACIONES TEMPRANAS DEL TRASPLANTE PULMONAR

La mayoría de las complicaciones tras el trasplante pulmonar se producen en el primer mes tras la operación como, por ejemplo, la disfunción primaria del injerto, infecciones pulmonares o algún rechazo hiperagudo, cuya incidencia es más baja. También aparecerán

gran parte de las complicaciones debidas a las anastomosis vasculares y de la vía aérea que se realizaron durante la operación (8)

COMPLICACIONES TEMPRANAS POSTRASPLANTE (8):

- DPI (disfunción primaria del injerto) o reacción de reperfusión.
- Rechazo
 - o Hiperagudo (mediado por anticuerpos preexistentes)
 - o Agudo celular
 - o Agudo humoral (mediado por anticuerpos)
- Neumonías infecciosas primarias o transmitidas por el donante
 - o Bacterianas
 - o Virales
- Complicaciones de la anastomosis vascular
 - o Trombosis arteria pulmonar
 - o Trombosis vena pulmonar
 - o Trombosis de vena y arteria pulmonar
 - o Disección de arteria pulmonar
- Complicaciones de la anastomosis de la vía aérea
 - o Broncomalacia
 - o Dehiscencia
 - o Estenosis y tejido de granulación obstructivo
 - o Infecciones en anastomosis (bacterianas y fúngicas)

Vamos a desarrollar algunas de las principales complicaciones del trasplante pulmonar y más adelante, en el apartado 1.3 y 1.4, hablaremos en más extensión sobre el rechazo pulmonar.

La **disfunción primaria del injerto** o lesión por isquemia-reperfusión, sin duda, es la principal causa de muerte durante el primer mes postrasplante. Se produce en las primeras 72h postrasplante provocando un edema pulmonar agudo de causa no cardiogénica.

Los cambios fisiológicos que se producen como; deterioro en el intercambio de gases, aumento en la resistencia de los vasos sanguíneos pulmonares (debido a una activación del sistema del complemento, acumulación de endotelina-1 e incremento de la permeabilidad vascular (9) y reducción de la compliance pulmonar, condicionarán una falta de oxigenación del tejido.

Histológicamente encontraremos lesiones compatibles con un daño alveolar difuso, el cual podemos hallar en un rechazo pulmonar severo o una neumonía infecciosa, con lo cual habrá que descartar dichas causas antes de atribuir la lesión a una disfunción primaria del injerto (8).

Algunos de los factores de riesgo para que se de esta situación son: tiempo prolongado de isquemia, HTP (hipertensión pulmonar) en receptor, donante de edad avanzada/hipertenso/diabético (10).

Las **neumonías infecciosas primarias** o transmitidas por el donante se expresarán en los días posteriores al trasplante y por ello es crucial su rápido diagnóstico y tratamiento. Algunas de las infecciones que se pueden transmitir son: Bacterias, virus de Epstein-Barr, CMV

(Citomegalovirus), adenovirus, gripe A, hongos, toxoplasmosis, y tuberculosis, entre otras (8). Tendrá relevancia la situación basal del receptor de pulmón, ya que factores como una avanzada edad, obesidad mórbida, insuficiencia renal o diabetes supondrán mayor riesgo. Al igual que aquellos pacientes tratados con corticoides previamente al trasplante, inmunodeprimidos o con carencia de inmunidad específica frente a VHS-1 (Virus Herpes Simple tipo 1), VEB (Virus Epstein-Barr), VVZ (Virus Varicela-Zóster), CMV, padecerán más riesgo que aquellos con protección inmune (11).

Las complicaciones de las **anastomosis de la vía aérea** se suelen producir por una necrosis isquémica del tejido tras cortar los vasos que la nutren (arteria bronquial del donante) y la ausencia de una circulación colateral suficiente. Estas complicaciones (12) incluyen:

- La complicación más frecuente de la anastomosis de la vía respiratoria es la *estenosis bronquial*, esta se puede dar en la línea de sutura o extenderse a la zona más distal produciendo una obstrucción fija de la vía aérea.
- La *broncomalacia* provocará un colapso dinámico durante la exhalación, provocando clínica de tos, infecciones recurrentes, disnea...
- El desarrollo de *tejido de granulación endoluminal* está relacionado con la isquemia, inflamación y remodelación del tejido pudiendo causar una obstrucción en las vías respiratorias. Sobre todo, estaría relacionado con la infección por *Aspergillus*.
- Otras complicaciones son las *infecciones*, las cuales son muy comunes. Un 75% de los trasplantados tendrán una complicación infecciosa en los 3 meses tras la cirugía.
- También hay que destacar la necrosis y *dehiscencia* como complicaciones de la anastomosis de la vía aérea.

Algunos de los tratamientos que podemos usar para tratar dichas complicaciones serían: broncodilatación, ablación con láser o cirugía para retirar tejido fibrótico.

Las complicaciones derivadas de las **anastomosis vasculares** son menos frecuentes que las de la vía aérea. Se puede producir una trombosis de la vena pulmonar en el periodo postoperatorio causando un infarto del lóbulo pulmonar que irriga. También se puede producir una trombosis años después de la operación debido a estenosis de los vasos. A penas se ven casos de trombosis arterial al igual que de trombosis dual (arteria y vena) (13).

3.3 RECHAZO AGUDO DEL TRASPLANTE DE PULMÓN

El **rechazo hiperagudo** se produce cuando el receptor del trasplante tiene anticuerpos preformados frente a antígenos del donante. Se producirá poco tiempo después de la operación.

El **rechazo agudo** generalmente ocurre durante el primer año después del trasplante. Puede ser causado por dos eventos: rechazo agudo celular o el rechazo agudo humoral; este último lo desarrollaremos en el *apartado 3.4*.

El rechazo agudo está íntimamente relacionado con la aparición de disfunción crónica del injerto, de tal manera que, a mayor severidad y frecuencia de rechazo agudo, mayor riesgo de desarrollar un rechazo crónico (14).

El rechazo celular es la causa más común de rechazo agudo. Consiste en una respuesta inmune mediada por linfocitos T del receptor frente al HLA (Antígenos Leucocitarios Humanos) presente en las células del pulmón del donante. Los linfocitos T helper reconocerán los antígenos HLA produciendo una liberación de citocinas que activarán los linfocitos T citotóxicos, los cuales producirán un daño directo sobre las células. Esta situación de rechazo se produce por varios factores: como la respuesta inmunitaria al reconocer los diferentes antígenos del donante, la inmunosupresión inducida con el tratamiento para mantener el injerto y las infecciones respiratorias, las cuales podrían inducir una potenciación de la inmunidad humoral (15,16).

Para diagnosticar y clasificar el rechazo del trasplante pulmonar se realizará una prueba con una especificidad y sensibilidad alta, una broncoscopia con biopsia transbronquial, de la cual hablaremos más adelante. Al estudiar dicha biopsia podremos clasificar el rechazo del aloinjerto según sus características anatomopatológicas siguiendo la clasificación más reciente revisada por ISHLT en 2006. (TABLA 1).

El rechazo celular agudo podrá afectar al parénquima pulmonar, la vía respiratoria o ambas a la vez, aunque la afectación de la vía aérea de manera aislada es muy poco frecuente. El diagnóstico morfológico del RA (rechazo agudo) se basará en hallar infiltrados de células inflamatorias intersticiales y perivasculares acompañados en alguna ocasión con inflamación de la vía aérea (8).

3.3.1 Clasificación anatomo-patológica del rechazo agudo pulmonar

Para clasificar el tipo de rechazo pulmonar nos fijaremos en las características histológicas de la biopsia y lo estadiaremos según el grado A que muestra el tipo de rechazo del parénquima pulmonar y el grado B que indica el rechazo de la vía aérea.

Grado A	Características histológicas
A0 (No existe)	<ul style="list-style-type: none"> • Sin infiltrados de células mononucleares, hemorragia ni necrosis.
A1 (Mínimo)	<ul style="list-style-type: none"> • Discreto infiltrado de células inflamatorias mononucleares perivasculares dispersas se infiltran en el parénquima pulmonar alveolar, formando puntos sueltos o compactos de dos a tres células de grueso en la adventicia perivascular, particularmente alrededor de las vénulas. • Los infiltrados de células inflamatorias incluyen pequeños linfocitos redondos, plasmacitoides y con transformación blástica. • Los eosinófilos y la inflamación del endotelio están ausentes. • La presencia de linfocitos B es menos común que en grados A2 y superiores.

<p>A2 (Leve)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Mayor frecuencia de infiltrados de células inflamatorias mononucleares perivasculares que forman puntos sueltos o compactos alrededor de los vasos sanguíneos, sobre todo en vénulas, porque son fácilmente visibles a bajo aumento. • Los infiltrados de células inflamatorias suelen consistir en una mezcla de pequeños linfocitos redondos, linfocitos activados y linfocitos plasmacitoides, a menudo con macrófagos y eosinófilos. • Infiltración subendotelial por células mononucleares que puede estar asociada con cambios hiperplásicos o regenerativos en el endotelio. • No hay infiltración de células mononucleares en los septos alveolares adyacentes ni en los espacios aéreos.
<p>A3 (Moderado)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Infiltrado perivascular denso de células mononucleares que se extienden a los septos y espacios alveolares perivasculares y peribronquiolares, la inflamación del epitelio es común. • Los infiltrados de células inflamatorias suelen consistir en una mezcla de pequeños linfocitos redondos, linfocitos activados y linfocitos plasmacitoides, y los macrófagos, eosinófilos y algún neutrófilo. • Los agregados de macrófagos pueden acumularse en los alvéolos adyacentes a las zonas de infiltración del tabique alveolar. También se puede observar hiperplasia de células alveolares tipo 2.
<p>A4 (Severo)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Infiltrados difusos de células mononucleares en zonas perivasculares, intersticiales y del espacio alveolar (similar a A3). Inflamación del tejido endotelial es frecuente. • Pueden estar presentes las células epiteliales necróticas intraalveolares, macrófagos, membranas hialinas, hemorragia, neutrófilos, necrosis parenquimatosa, infarto o vasculitis necrotizante. • Puede haber una reducción de los infiltrados perivasculares concomitante con la extensión del proceso inflamatorio en los septos y espacios alveolares, con la mezcla de infiltrados linfoides con macrófagos.

TABLA 1. Tabla comparativa de los distintos grados de rechazo agudo celular en el parénquima pulmonar y sus características anatomopatológicas. Tabla tomada de: Dani S. Zander MD. Lung Transplantation Pathology. Transplantation Pathology edited by Phillip Ruiz. In: American Journal of Transplantation. 2009. p. 217–48.

Grado B	Características histológicas
B0 (Sin inflamación de la vía aérea)	No hay inflamación bronquial.
B1R (Inflamación de bajo grado de las vías aéreas pequeñas)	<ul style="list-style-type: none"> • Células mononucleares en la submucosa bronquiolar, que pueden ser infrecuentes y dispersas o formar una banda circunferencial. • Eosinófilos ocasionales en la submucosa. • Sin daño epitelial ni infiltración linfocítica intraepitelial.
B2R (Inflamación de alto grado de las vías aéreas pequeñas)	<ul style="list-style-type: none"> • Las células mononucleares en la submucosa bronquiolar incluyen linfocitos grandes y activados con un mayor número de eosinófilos y células plasmacitoides. • Daño epitelial en forma de necrosis, metaplasia e infiltración linfocítica intraepitelial marcada. • Puede aparecer ulceración epitelial, exudado fibrinopurulento, desechos celulares y neutrófilos
BX (no calificable)	No se puede clasificar debido a problemas de muestreo, infección, corte tangencial, artefacto, etc.

TABLA 2. Tabla comparativa de los distintos grados de rechazo agudo de la vía aérea y sus características anatomopatológicas. Tabla tomada de: Dani S. Zander MD. Lung Transplantation Pathology. Transplantation Pathology edited by Phillip Ruiz. In: American Journal of Transplantation. 2009. p. 217–48.

3.3.2 Características clínicas y radiográficas

El rechazo agudo pulmonar habitualmente se diagnostica en los primeros 3 primeros meses postrasplante, aunque en el caso de un rechazo hiperagudo se puede dar incluso antes. (durante los 3 primeros días tras la operación)(17). Pese a que estos pacientes serán susceptibles a dicha complicación toda su vida, durante el primer año postrasplante existe hasta un 85% de trasplantados que desarrollan un rechazo agudo (18).

Los principales síntomas que podemos encontrar en un paciente que padece un rechazo de aloinjerto serán tos, fiebre baja, malestar similar al de un proceso infeccioso y pruebas respiratorias alteradas como un FEV1 (Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo) disminuido. Sin embargo, cuando el rechazo es de mayor grado, puede relacionarse con dificultad respiratoria e hipoxemia (8).

Con respecto a las pruebas de imagen podremos ver en la radiografía de tórax infiltrados perihiliares, intersticiales o alveolares, derrames pleurales o edema pulmonar, aunque también podemos ver radiografías normales (17).

Mediante el TAC también podemos ver algunos cambios en las imágenes que sean sugestivas de rechazo agudo del injerto, como un patrón difuso o localizado en vidrio esmerilado, un hallazgo muy frecuente en esta patología y muy sensible (65% de sensibilidad)). También podemos encontrar consolidaciones basales, engrosamiento peribronquial o perivascular, pérdida de volumen, engrosamiento septal o derrame pleural (19,20). *Figura 1.*

Los episodios de rechazo agudo pulmonar son un factor de riesgo para más adelante desarrollar un rechazo crónico de la vía aérea (bronquiolitis obliterante), sobre todo cuando hay varios episodios, es recurrente o es de alto grado el rechazo agudo.

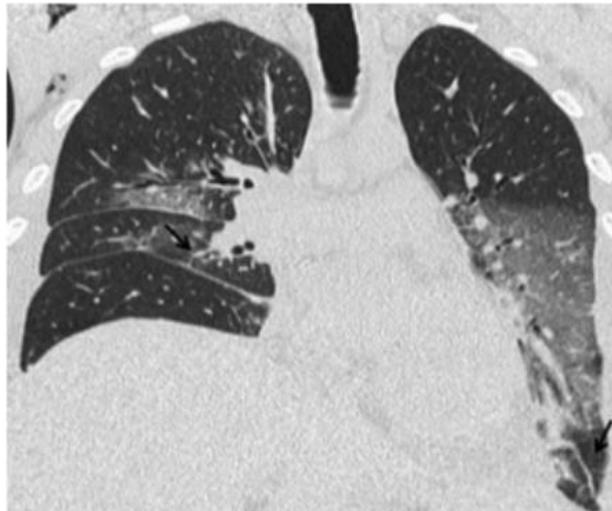


Figura 1: *Paciente trasplantado bipulmonar que presenta un rechazo agudo confirmado por BTB (Biopsia Transbronquial). Imagen de TAC con opacidades bilaterales en vidrio esmerilado, engrosamientos septales y signos de pérdida de volumen pulmonar bilateral. (21).*

3.3.3 Anatomía patológica del rechazo agudo

Las células que tendremos en cuenta para diagnosticar y clasificar un rechazo del aloinjerto son los infiltrados de células inflamatorias mononucleares y el daño parenquimatoso asociado junto con su distribución. Lo más habitual es que estén afectados varios vasos (aunque podemos ver solo uno afectado) pese a que esto no influya en la clasificación de rechazo (22). Lo que tendremos en cuenta para clasificar un rechazo será el grado más alto que podemos observar y no el patrón predominante de células (22).

La presencia de células mononucleares junto a los vasos pequeños en la submucosa de las vías aéreas es un hallazgo típico de la inflamación, pero no supone un rechazo por sí mismo (22). Estos infiltrados inflamatorios están compuestos por linfocitos en su mayoría, principalmente linfocitos T tanto de clase CD4+ como CD8+. Cuando se infiltran en zona subepitelial provocarán una endotelitis.

En grados altos de rechazo pulmonar podemos encontrar en mayor abundancia macrófagos, eosinófilos, neutrófilos y células plasmáticas, además de infiltrado inflamatorio que se extiende hasta los espacios aéreos y tabiques alveolares.

Antes de diagnosticar un rechazo de aloinjerto debemos descartar una posible infección de vías respiratorias la cual está relacionada con un predominio de neutrófilos.

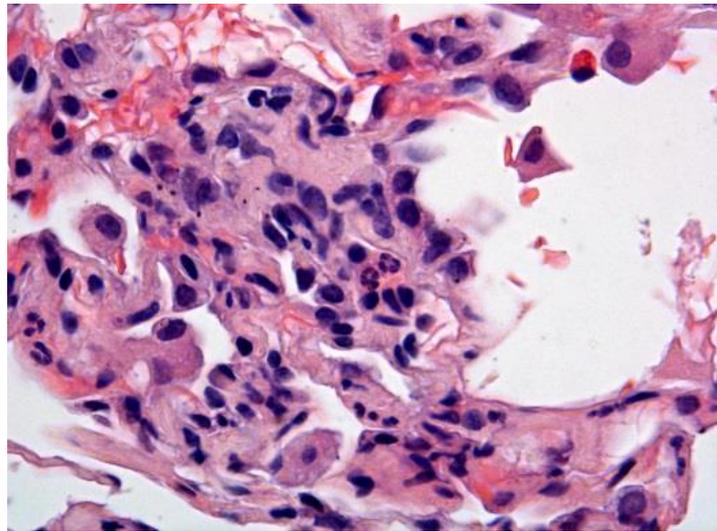


Figura 2: Rechazo agudo grado **A1**. Escaso infiltrado inflamatorio perivascular con aislados polimorfonucleares neutrófilos. Imagen cedida por José Javier Gómez Román, Jefe de Servicio de Anatomía Patológica del HUMV.

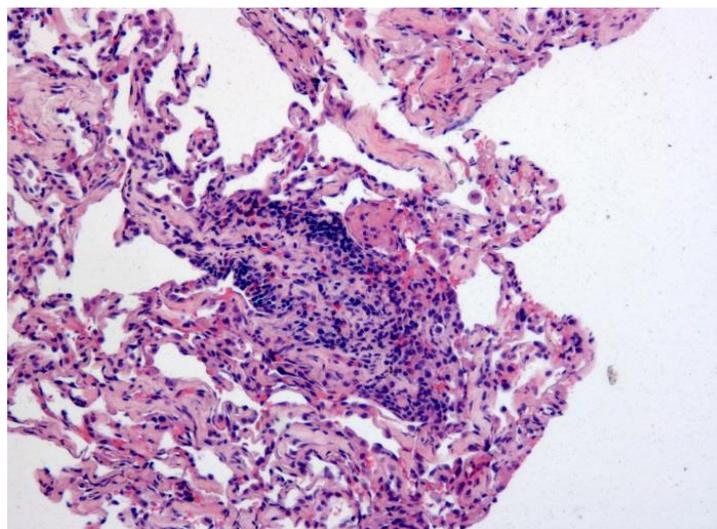


Figura 3: Rechazo agudo grado **A2**. Infiltrado inflamatorio perivascular marcado sin extensión al intersticio adyacente. Imagen cedida por José Javier Gómez Román, Jefe de Servicio de Anatomía Patológica del HUMV.

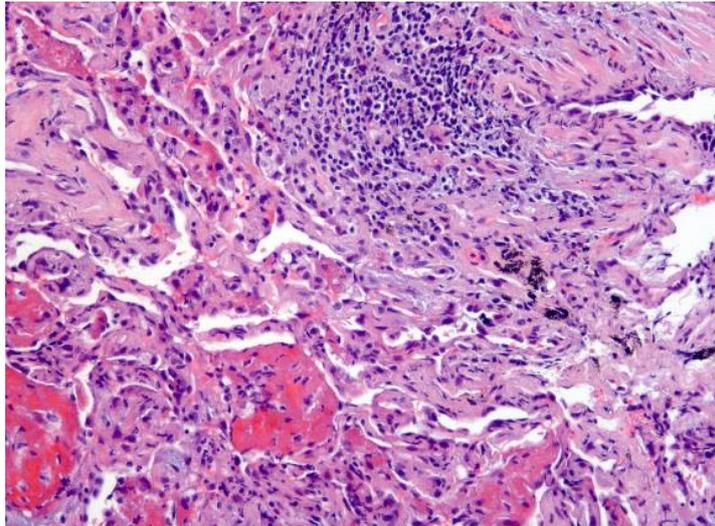


Figura 4: Rechazo agudo celular grado **A4**. Exudado fibrinohemorrágico alveolar con infiltrado inflamatorio intersticial. Imagen cedida por José Javier Gómez Román, Jefe de Servicio de Anatomía Patológica del HUMV.

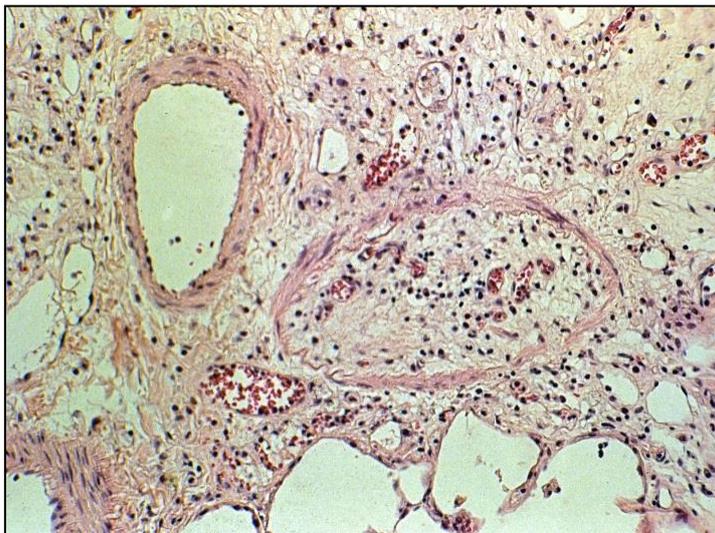


Figura 5: Rechazo crónico de la vía aérea o **Bronquiolitis obliterante**. Estenosis cicatricial de la luz bronquiolar. Imagen cedida por José Javier Gómez Román, Jefe de Servicio de Anatomía Patológica del HUMV.

3.3.4 Diagnóstico diferencial

Para llevar a cabo el diagnóstico del rechazo pulmonar tendremos en cuenta datos histológicos, pruebas de laboratorio, clínica y pruebas radiológicas. Dado que el rechazo comparte muchas características con una infección será complicado diferenciarlos en algunas situaciones, sobre todo cuando ambas se den a la vez. Por ello se aconseja diagnosticar el rechazo una vez pasada la infección (8).

Cuando hay un daño alveolar difuso tendremos que descartar sus posibles causas, entre ellas tenemos el **rechazo agudo** en el que veremos infiltrados linfocitarios perivasculares, intersticiales y alrededor de vías aéreas, también valoraremos la presencia de lesión por **isquemia reperusión** (durante las 72 h postrasplante) o infección donde habrá una histología con poca inflamación(8).

Algunas de las **infecciones** donde podemos ver un infiltrado perivascular de células mononucleares son; micobacterias, CMV, Pneumocytis Jiroveci y alguna enfermedad linfoproliferativa. También será habitual hallar en la histología una reacción granulomatosa, microabscesos, cambios citopáticos, infiltrados eosinófilos o células gigantes multinucleadas. Será de interés su diagnóstico mediante pruebas serológicas, inmunohistoquímicas, microbiológicas y moleculares para poder así dirigir el tratamiento. (23)

Sobre todo, sospecharemos infección por Cándida o bacterias cuando en la biopsia encontramos un infiltrado de neutrófilos abundante que predomina sobre el infiltrado linfoide.

3.3.5 Diagnóstico precoz del rechazo

Tras el trasplante tendremos que llevar un seguimiento holístico del paciente para poder detectar datos analíticos, síntomas, signos o valores de la función pulmonar que nos puedan hacer sospechar el inicio de un rechazo del aloinjerto. Tendremos que llevar a cabo una monitorización de los niveles de fármacos, pruebas de reflujo gastroesofágico y pruebas de detección de anticuerpos anti-HLA, la presencia de estas dos últimas se asocia con malos resultados (24).

En un paciente que inicia un rechazo pulmonar puede presentarse una clínica inespecífica similar a una infección, con fiebre, tos, disnea, pero en algunos casos no se da ningún síntoma.

La técnica fundamental para su seguimiento es la broncoscopia con biopsia transbronquial del parénquima pulmonar y de la vía aérea. Dado que el rechazo es un proceso que se da en el pulmón de manera heterogénea e irregular, tendremos que recoger un mínimo de 5 biopsias distintas de tejido alveolar para así intentar abarcar más tejido estudiado. Un resultado negativo para un rechazo pulmonar no exime al paciente de padecerlo ya que se pueden producir errores en la toma de muestra (22). Podemos usar otros métodos en el caso de que los anteriores fallen o no nos permitan diagnosticar el rechazo, como la PAAF (Punción Aspirativa con Aguja Fina) o la biopsia de pulmón abierta.

También tendremos en cuenta las disminuciones de la función pulmonar en la espirometría (disminución de FEV1 según avance el grado de bronquiolitis obliterante), la hipoxia y las radiografías de tórax, que nos permitirán estudiar una posible infección o rechazo.

Algunos centros tienen establecidos unos protocolos de actuación tras el trasplante pulmonar para seguir al paciente y evitar pasar desapercibido un rechazo pulmonar. En el caso de Hospital Universitario Marqués de Valdecilla se realizará una biopsia transbronquial 3 semanas después de la operación de trasplante (tanga síntomas o no el paciente) y además se llevará una vigilancia estrecha del paciente mediante pruebas de función pulmonar como la espirometría. Esto nos permite detectar y tratar precozmente el rechazo del parénquima pulmonar y/o de la vía aérea antes de que degenera en una bronquiolitis obliterante.

Una vez tengamos la biopsia esta se fijará con formol tamponado al 10% e inclusión en parafina. Se realizarán técnicas de Hematoxilina y Eosina, Tricrómico de Masson, Hierro de Perls y Tinción de elásticas Van Giesson.

Para el diagnóstico de Bronquiolitis Obliterante usaremos una tinción del tejido conectivo que nos permitirá observar una fibrosis de la submucosa típica de la BO (Bronquiolitis Obliterante).

3.3.6 Tratamiento farmacológico

El objetivo principal del tratamiento farmacológico es encontrar un equilibrio del sistema inmune que nos permita tolerar el aloinjerto, pero a la vez evitar infecciones. Para encontrar dicha estabilidad el tratamiento se basará en tres pilares fundamentales (25):

- **TERAPIA INMUNOSUPRESORA**

Se utilizará la terapia inmunosupresora para evitar el rechazo, estos fármacos bloquearán la activación de células linfoides T CD4 y también la producción de IL2, los clasificaremos en: esteroides, antimetabolitos, calcineurínicos, mTOR o antiproliferativos y anticuerpos antilinfocitarios (25). La terapia inmunosupresora de inducción se utilizará en los primeros días postrasplante para evitar un rechazo agudo y se usarán hasta que los inmunosupresores de mantenimiento alcancen estabilidad. Sobre todo, se llevará a cabo con anticuerpos monoclonales o policlonales (25).

La terapia inmunosupresora de mantenimiento se mantendrá toda la vida y constará de tres fármacos que bloquearán la respuesta inmune.

- **Calcineurínico:** Tacrolimus o ciclosporina (uno de los dos).
- **Antimetabolito:** Micofenolato de mofetilo o Ácido micofenólico o Azatioprina (uno de los tres).
- **Corticoides:** inhiben la producción de IL2 por las células linfocíticas T activadas. Su administración variará según la situación. Antes de la reperfusión del injerto se dará una dosis de 500 – 1000 mg i.v. disminuyendo en los días siguientes. Cuando se den episodios de rechazo agudo del

aloinjerto se administrará metilprednisolona a dosis 10 – 15 mg/kg/días durante 3 días disminuyendo dosis posteriormente (25). El tratamiento del rechazo con dosis altas de corticoides se realiza en grados A2 y superiores, con respecto al grado A1 hay más controversia sobre si se debiera tratar o no, ya que algunos estudios dicen que podría estar relacionado el grado A1 con rechazo crónico de las vías aéreas (26,27). Tendremos cuidado con su administración ya que se pueden dar efectos secundarios agudos como euforia, depresión o cuadros psicóticos.

- **PROFILAXIS DE INFECCIONES:**

Dado que estos pacientes tendrán un riesgo de por vida de padecer infecciones debido a su supresión inmune, tendremos que administrar fármacos profilácticos para evitar infecciones bacterianas, víricas y fúngicas.

- **Profilaxis pretrasplante:** Si aislamos algún germen en el broncoaspirado del donante o del receptor se enfocará los antibióticos para tratarlos (28). Pero si las muestras son negativas para gérmenes se iniciará la pauta de antibióticos de amplio espectro desde el preoperatorio, como piperacilina-tazobactam, amoxicilina clavulánico, quinolona o carbapenem (29,30).
- **Profilaxis postrasplante (25):**
 - Profilaxis bacteriana: se mantiene 14 días con la pauta iniciada en el preoperatorio.
 - Profilaxis vírica: El CMV (citomegalovirus) tiene una alta incidencia y asociación con el rechazo por ello se pondrá siempre profilaxis salvo en el caso de coincidir donante y receptor con serología negativa. Usaremos el valganciclovir oral durante 3 – 6 meses ajustado según función renal.
 - Inmunoglobulinas anti-CMV: habitualmente la mayoría de los adultos han pasado la infección por CMV antes del trasplante, con lo cual tenemos anticuerpos. Al inmunosuprimir tenemos riesgo de volver a infectarnos por el CMV pese a que hayamos pasado la infección por ello se da el valganciclovir. Pero si no has pasado el CMV, será necesario poner las inmunoglobulinas.
 - Hepatitis B: los pacientes que no tengan una inmunización correcta frente al virus porque presenten anticuerpos antiHBs < 100 UI/ml y también si el donante o el receptor poseen anticuerpos antiHBc se les administrará de por vida lamivudina en vez de inmunoglobulinas específicas, según las últimas recomendaciones (31–33).
 - Profilaxis fúngica: las infecciones fúngicas son frecuentes y pueden provocar traqueobronquitis y riesgo de dehiscencia de suturas en el postrasplante (34) por ello debe recibir profilaxis con anfotericina B inhalada desde el primer día postrasplante hasta 6 meses después. Profilaxis del Pneumocystis Jirovecii: se administrará trimetoprim-cotrimoxazol manteniéndolo de por vida.

- OTRAS TERAPIAS

- Prevención de complicaciones gastrointestinales: usaremos inhibidores de la bomba de protones para evitar el reflujo gastroesofágico y las aspiraciones de alimentos derivadas que pueden acabar en infección.
- Prevención de crisis convulsivas mediante administración de suplementos de magnesio.

3.4 RECHAZO AGUDO MEDIADO POR ANTICUERPOS (HUMORAL)

Otra de las causas de rechazo agudo del injerto es una reacción mediada por anticuerpos formados semanas, meses o incluso años después del trasplante que actuarán frente al antígeno HLA del tejido pulmonar. Se produce por una incompatibilidad HLA entre el donante y el receptor. Hoy en día tenemos algunas técnicas que nos ayudarán a detectar la presencia de anticuerpos anti-HLA como: citometría de flujo, ELISA o citometría luminex.

En estudios recientes se ha demostrado la relación entre la presencia de anticuerpos anti-HLA y un aumento de rechazo persistente, bronquiolitis obliterante, rechazo agudo y de mortalidad.

Pese a no tener una histopatología específica podemos relacionarlo con la presencia de inflamación de pequeños vasos (capilares) con endotelitis e intimitis y depósitos de complemento. En algunos casos ha sido eficaz la plasmaféresis y las inmunoglobulinas intravenosas (35).

3.5 COMPLICACIONES TARDÍAS DEL TRASPLANTE PULMONAR

3.5.1 Disfunción crónica del injerto o bronquiolitis obliterante

El rechazo crónico del trasplante de pulmón no tiene una causa clara, sino que se atribuye a un conjunto de procesos, que, sumados entre sí llevan al rechazo. Algunas de las situaciones que pueden contribuir con el deterioro del injerto son: episodios de rechazo agudo recurrentes, infecciones postrasplante o aspiración de contenido alimentario debido a otras enfermedades (15).

El marcador histológico de rechazo crónico de las vías aéreas es la OB (bronquiolitis obliterante) aludiendo a la presencia de esta con C1 y su ausencia con C0.

Se caracteriza por una cicatrización fibrosa de la zona bronquial que a veces va acompañada por un **rechazo vascular crónico**, el cual clasificaremos como grupo D. Dicho grupo se caracteriza por presentar cambios fibrointimales en arterias y venas de manera acelerada (35).

Grado C	Características histológicas
C0 (Ausente)	
C1 (Presente) Bronquiolitis obliterante	Obliteración intraluminal de la vía aérea con tejido conectivo fibroso.
Grado D Afectación vascular crónica- esclerosis vascular acelerada del injerto	Engrosamiento de la íntima de arterias y esclerosis hialina de las células, normalmente requiere biopsia pulmonar abierta para el diagnóstico.

TABLA 3: Tabla comparativa de los distintos grados de rechazo crónico celular pulmonar y sus características anatomopatológicas. Revisión de 1996. Grupo de Trabajo para la estandarización de la nomenclatura en el diagnóstico del rechazo pulmonar. *J Heart Lung Transplant.* 2007; 26 (12): 1229-42.

Con respecto a la patogenia de la bronquiolitis obliterante en fases precoces está relacionada con la aparición de un infiltrado linfocitario en la zona submucosa de la vía aérea. Consecutivamente se producirá una fase fibroproliferativa relacionada con los factores de crecimiento y su implicación en el depósito de colágeno y la proliferación de miofibroblastos llevando todo ello a una obliteración de la vía aérea (36).

Algunos de los mecanismos relacionados con el desarrollo de rechazo crónico son: el rechazo celular agudo a través de la reactividad de los linfocitos T, el desarrollo de anticuerpos HLA tipo I y II, tiempo prolongado de isquemia del órgano, infección por *Aspergillus*, CMV y otros organismos, procesos autoinmunes...(35).

Para el diagnóstico del rechazo a parte de realizar una biopsia también se tendrá en cuenta las mediciones fisiológicas las cuales puedes ser más sensibles y ofrecer un estudio más global de la función pulmonar. Por ello, será útil medir el FEV1 mediante espirometría ya que sus valores irán disminuyendo según avance el grado de bronquiolitis obliterante, considerando como diagnóstico de BO un descenso de FEV1 mayor del 20% con respecto al FEV1 basal en dos mediciones consecutivas en un periodo de 3-6 semanas, además deberá ir acompañado de un descenso del índice FEV1/FVC (37).

Como la afección del pulmón en la BO es parcheada y difusa, el inconveniente de la biopsia es que solo nos aportara datos limitados de la zona que hayamos biopsiado y no de todas las partes de la vía aérea. También usaremos el TAC como prueba de imagen que nos permitirá ver un atrapamiento aéreo, bronquiectasias e incluso algunas zonas de estenosis en las zonas afectas (35).

3.5.2 Síndrome del injerto restrictivo (RAS)

Se define como una disfunción crónica del injerto con una caída irreversible de la capacidad pulmonar total (TLC) menor del 10% respecto al valor basal. En la radiografía podremos observar un patrón de fibrosis en los lóbulos superiores, donde es más común (35). Son aproximadamente el 25-35% de las disfunciones crónicas de injerto, tendrán peor pronóstico y evolucionarán con mayor rapidez que la bronquiolitis obliterante (38).

3.6 INFECCIONES EN LOS PACIENTES CON TRASPLANTE DE PULMÓN

El manejo del paciente con trasplante de pulmón es complejo, dado que buscamos un equilibrio entre la terapia inmunosupresora para evitar el rechazo y a la vez mantener un sistema inmune activo que nos permita combatir infecciones. Estos pacientes tendrán un riesgo de por vida de padecer infecciones y por ello tendremos que administrar fármacos profilácticos. Hay varios grupos de factores de riesgo que influyen en este proceso de infección como los relacionados con (39):

- **Receptor.** El receptor puede padecer enfermedades crónicas como obesidad o diabetes, avanzada edad, ausencia de inmunidad específica frente a HSV 1, CMV, VEB, VVZ o una infección latente.
- **Trasplante.** Se afectarán los mecanismos de defensa del injerto al dejarlo en isquemia durante horas y además durante su reimplantación no se restablece su inervación (se afectará el reflejo tusígeno) ni drenaje linfático (no llegarán las células del sistema inmune) (18). Las zonas de anastomosis pueden producir estasis de las secreciones por estrechamiento de la vía. La mucosa presente en la vía aérea se verá dañada y con lo cual está afectado el aclaramiento mucociliar (40).
- **Microorganismos infectantes.** La complicación más frecuente en un receptor de trasplante de pulmón es la infección bacteriana, y la segunda causa es la infección por CMV. La infección del paciente trasplantado está íntimamente ligada a varios factores como la colonización del donante o del receptor, contaminación del acto quirúrgico o una estancia extensa en el hospital. Mas del 60% de las infecciones son bacterianas y suelen producirse en el primer mes tras el trasplante y en forma de neumonía; algunos de los gérmenes más habituales son *Stafilococcus aureus* o *Pseudomona aeruginosa*. La infección por CMV junto con varios episodios de rechazo agudo facilitarán la aparición de bronquiolitis obliterante. En los casos de receptores que tras el trasplante se infectan de novo a través del injerto y los receptores de injerto CMV seropositivos con activación de la infección latente se les administrará Ganciclovir IV como profilaxis (41).
La infección fúngica más frecuente en un trasplantado pulmonar es la aspergilosis (39), por ello usaremos profilaxis antifúngica mediante la nebulización de anfotericina en todos los pacientes trasplantados de pulmón (42). También habrá riesgo de contraer una infección por *Pneumocistis* por ello trataremos con Trimetoprim-sulfametoxazol como profilaxis de por vida.

- **Estado de inmunosupresión.** Los pacientes trasplantados son tratados con varios fármacos inmunosupresores como ciclosporina, esteroides o tacrolimus. Tendrán un riesgo más alto que la población, de padecer infección por CMV y esto será un factor de riesgo para el desarrollo de infecciones oportunistas (43).

Intentaremos prevenir estos factores de riesgo para así reducir las infecciones y mejorar el pronóstico de los pacientes con trasplante de pulmón. Usaremos de manera profiláctica antibióticos, antifúngicos y antivirales ajustados según el resultado de los cultivos y PCR que hemos obtenido de la vía aérea del donante (44)

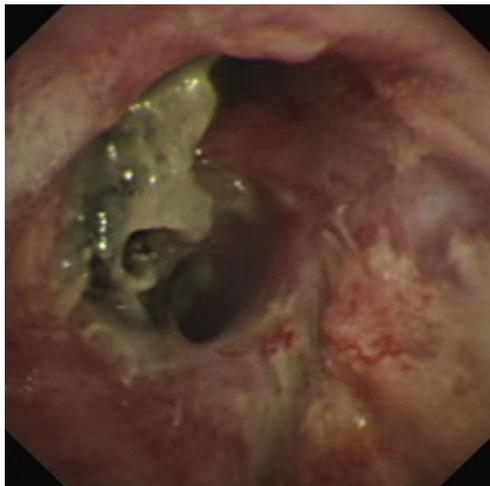


Figura 6: Sutura bronquial con placa pseudomembranosa secundaria a infección por *Aspergillus*. (45)



Figura 7: Imagen de TAC: Paciente trasplantado bipulmonar con rechazo crónico del injerto y aspergilosis invasiva. (45)

4. HIPÓTESIS PRIMARIA

El seguimiento y diagnóstico del rechazo agudo celular de los pacientes trasplantados de pulmón está muy bien definido; sobre todo la actitud terapéutica a llevar a cabo en aquellos que presentan grados histológicos de rechazo mayor o igual a A2. Habitualmente tratados con dosis altas de glucocorticoides.

No existe acuerdo en la necesidad de tratar aquellos pacientes con rechazo agudo celular de grado A1.

Si estudiamos una población de pacientes trasplantados de pulmón y analizamos aquellos casos diagnosticados como rechazo grado A1 y examinamos los tratamientos recibidos y su evolución clínica podremos aportar datos acerca de la mejor actitud a tomar.

5. HIPÓTESIS SECUNDARIA

Al revisar los casos de los pacientes trasplantados con seguimiento adecuado, podremos analizar la evolución clínica y el desarrollo de disfunción crónica del injerto en relación con los grados de rechazo diagnosticado en las biopsias previas.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

- Descripción del estudio:

Hemos revisado todas las biopsias pulmonares transbronquiales que fueron tomadas en el HUMV desde enero de 2018 hasta diciembre de 2019 (2 años completos) reuniendo 960 muestras. De esas biopsias seleccionamos las que correspondían a pacientes trasplantados de pulmón con un total de 173 biopsias. De todas ellas realicé la revisión de las historias clínicas y recogida de todos los datos referentes al diagnóstico histológico, tratamiento recibido y evolución del rechazo agudo tanto favorable como desfavorable y desarrollo de rechazo crónico.

- Población objetivo:

Pacientes trasplantados de pulmón con una biopsia transbronquial tanto de protocolo como ante sintomatología clínica, desde el 1 de enero 2018 hasta el 30 de diciembre de 2019.

- Criterios de inclusión: pacientes trasplantados de pulmón con biopsia transbronquial.
- Criterios de exclusión: pacientes trasplantados de pulmón sin biopsias transbronquiales.

7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

7.1 RESULTADOS DE LA HIPÓTESIS PRIMARIA

A partir de estos pacientes nos hemos focalizado en los que han tenido un rechazo de trasplante pulmonar grado A1 de inicio, revisando su evolución sacando las siguientes conclusiones:

- De 173 biopsias de pacientes con trasplante de pulmón, solo 10 tienen un diagnóstico de Rechazo agudo celular grado A1 de la WF de la ISHLT, esto supone un 5,8% de las biopsias, un porcentaje muy bajo, con lo cual será muy poco frecuente presentar un grado A1. De estas 10 biopsias, 5 de ellas se diagnosticaron en la biopsia de control postrasplante que se realiza a las 3 semanas aproximadamente tras el trasplante, y 5 muestras A1 se diagnosticaron más tarde de las 3 semanas, es decir en biopsias realizadas ante sintomatología clínica.
- **ACLARACIONES:** La dosis de mantenimiento de esteroides de un trasplantado pulmonar es de 0,5 mg/kg/día hasta el tercer mes postrasplante y tras ese periodo de tiempo tomará como tratamiento de mantenimiento 0,1 mg/kg/día. Estos pacientes no incluyen los de grado A1 en regresión tras un episodio de rechazo de mayor grado que está siendo tratados.
- Estos 10 pacientes con rechazo agudo celular grado A1 no recibieron ningún tipo de tratamiento específico de bolos de metilprednisolona.
 - Sin embargo 5 pacientes siguieron con su pauta habitual de corticoides (los que se encontraban en los primeros 3 meses postrasplante con 0,5 mg/kg/día y aquellos diagnosticados más tarde continuaron con su dosis habitual de mantenimiento 0,1 mg/kg/día).
 - **Evolución a resolución A0B0:** 3 pacientes.
 - **Evolución a rechazo de mayor grado \geq A2:** 1 paciente, pero sin tener relación con el episodio de rechazo A1, sino tres años después con lo que estimamos se trata de un episodio diferente al anterior y por tanto la evolución debe ser considerada como favorable (resolución).
 - **Evolución a rechazo crónico del injerto:** 1 paciente (evolución a grado A4B1 2 años después de la biopsia A1 y finalmente dando un rechazo crónico vascular y un síndrome restrictivo).
 - Los 5 pacientes restantes recibieron un aumento de dosis de prednisona oral a **1 mg/kg/día**.
 - **Evolución a resolución A0B0:** 4 pacientes.
 - **Evolución a rechazo de mayor grado \geq A2:** 0 pacientes.
 - **Evolución a rechazo crónico del injerto:** 1 paciente.
- Por lo tanto, ante los resultados obtenidos podemos decir que la evolución de los pacientes con rechazo celular tipo A1 es benigna ya que independientemente del

ajuste de los esteroides orales los pacientes no desarrollaron un grado de rechazo mayor, sino que remitieron (A0).

- Uno de los 10 pacientes evolucionó a un grado superior de rechazo, pero sin tener relación con el episodio de rechazo A1, sino tres años después, con lo que su evolución se encontraría dentro del grupo anterior.
- Dos de los 10 pacientes con rechazo agudo celular grado A1 evolucionaron a rechazo crónico de la vía aérea, pese a que uno de ellos estaba tratado con dosis altas de corticoide y el otro no, con lo cual no parece estar influido por el aumento de dosis de esteroide que se aplicó al paciente.

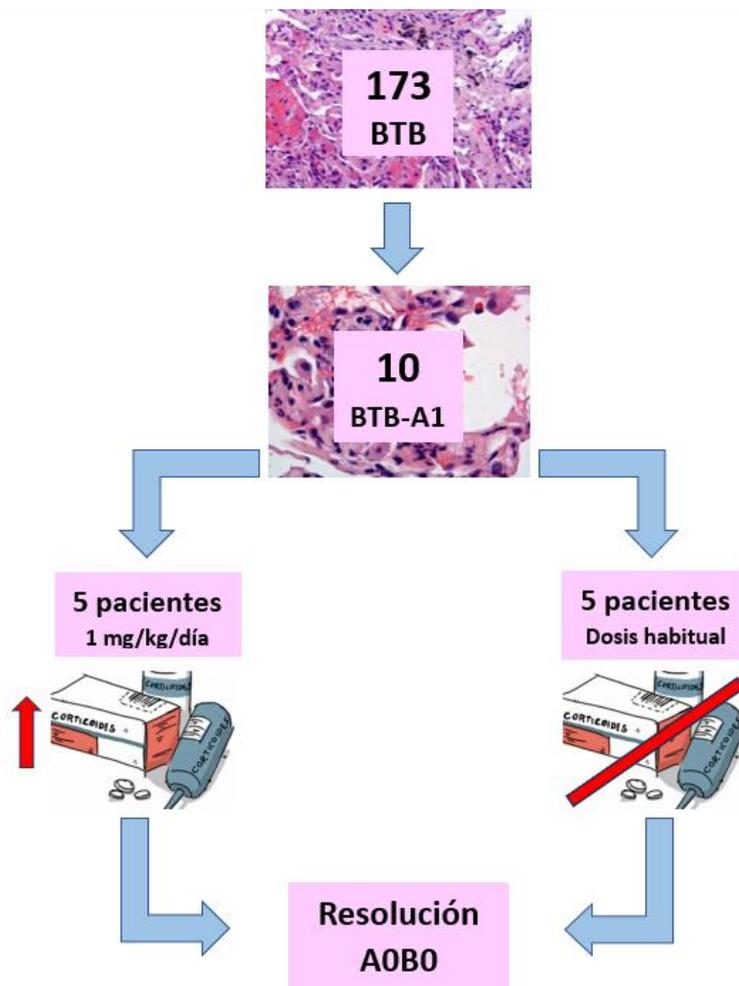


Figura 8: Esquema donde se representan los resultados del estudio realizado sobre 173 biopsias totales, de las mismas 10 son rechazos agudos y pertenecen a 10 pacientes distintos. 5 pacientes son tratados con aumento de dosis de corticoides orales y 5 mantienen la dosis habitual. La evolución de todos ellos es benigna independientemente del ajuste de esteroides orales.

***BTB:** Biopsias Transbronquiales.

***BTB-A1:** Biopsias Transbronquiales con rechazo agudo celular grado A1.

7.2 RESULTADOS DE LA HIPÓTESIS SECUNDARIA

De 173 biopsias de pacientes con trasplante de pulmón, solo **14** tienen un diagnóstico de rechazo crónico del injerto esto supone un **8,1%** de las biopsias.

- De los 14 pacientes con diagnóstico de Rechazo crónico de la vía aérea 9 habían presentado un diagnóstico de rechazo agudo celular sintomático en anteriores biopsias.
- Evolución desde un grado **A2**: 3 pacientes (dos tratados con bolos de metilprednisolona y uno no).
- Evolución desde un grado **A3**: 5 pacientes (tratamiento con bolos de metilprednisolona).
- Evolución desde un grado **A4**: 1 paciente (tratamiento con bolos de metilprednisolona).

RECHAZOS CRÓNICOS

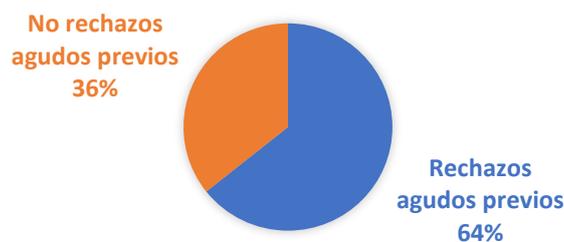


Figura 9: Gráfico que representa el total de los rechazos crónicos y los pacientes que han mostrado rechazos agudos previos (64%) y aquellos que han debutado como rechazo crónico sin biopsiar rechazo agudo previo (36%).

8. CONCLUSIONES

Un **5,8%** de nuestra casuística de biopsias analizadas sobre pacientes trasplantados de pulmón muestran un rechazo agudo grado A1 de inicio. La mitad de los pacientes con grado A1 fueron diagnosticados en la biopsia postrasplante realizada a las 3 semanas de la operación y la otra mitad de pacientes en biopsias realizadas por presencia de sintomatología clínica.

Los pacientes con rechazo agudo celular grado A1 tienen la misma evolución independientemente del incremento de dosis de esteroides orales. La evolución clínica es benigna sin que existan problemas importantes en el seguimiento.

El porcentaje de rechazos crónicos diagnosticados histológicamente supone un **8,1%** de todas las biopsias.

Un **64,3%** de los pacientes con rechazo crónico diagnosticado histológicamente mostraron previos rechazos agudos celulares significativos en su evolución.

9. AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero expresar mi más sincero agradecimiento a mi tutor del TFG el doctor José Javier Gómez Román, su amabilidad y dedicación han sido una guía constante a lo largo de este proyecto. Aprecio su disposición para ayudarme en cada etapa, así como el entusiasmo y la pasión que infunde por la medicina y que nos ha transmitido en las aulas.

En segundo lugar, gracias a mis amigos por alegrarme todos los días, por hacerme disfrutar de la carrera y por todo el apoyo que me habéis brindado. En especial a Alberto y Amaya, quienes han estado siempre a mi lado; gracias por haber hecho de este camino tan duro, uno más fácil y llevadero.

Agradecer a mis hermanos. Andrie, gracias por tu cariño y tus abrazos. Pablo, gracias por animarme más que nadie a hacer esta carrera, si hoy estoy aquí, es por ti.

Sobre todo, agradecer a mis padres. Soy como soy gracias a vosotros y no habría llegado hasta aquí sin vuestro apoyo incondicional en cada paso que he dado. Gracias por confiar en mí más que yo misma.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Román A, Ussetti P, Solé A, Zurbano F, Borro JM, Vaquero JM, et al. Normativa para la selección de pacientes candidatos a trasplante pulmonar. Arch Bronconeumol [Internet]. 2011 Jun 1;47(6):303–9. Available from: <https://www.archbronconeumol.org/en-normativa-seleccion-pacientes-candidatos-trasplante-articulo-S0300289611001116>
2. Organización Nacional de Trasplantes presenta su balance de actividad de 2023 [Internet]. Available from: www.mschs.es
3. Luna RLama Martínez Fs. TRASPLANTE PULMONAR. CRITERIOS DE SELECCIÓN Y EVALUACIÓN DE CANDIDATOS.
4. Al-Adra DP, Hammel L, Roberts J, Woodle ES, Levine D, Mandelbrot D, et al. Pretransplant solid organ malignancy and organ transplant candidacy: A consensus expert opinion statement. American Journal of Transplantation [Internet]. 2021 Feb 1;21(2):460–74. Available from: <https://utsouthwestern.elsevierpure.com/en/publications/pretransplant-solid-organ-malignancy-and-organ-transplant-candida>
5. Osho AA, Castleberry AW, Snyder LD, Palmer SM, Stafford-Smith M, Lin SS, et al. The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKDEPI) equation best characterizes kidney function in patients being considered for lung transplantation. J Heart Lung Transplant [Internet]. 2014 Dec 1 ;33(12):1248–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25107351/>
6. Chaikriangkrai K, Jyothula S, Jhun HY, Estep J, Loebe M, Scheinin S, et al. Impact of pre-operative coronary artery disease on cardiovascular events following lung transplantation. J Heart Lung Transplant [Internet]. 2016 Jan 1;35(1):115–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26452997/>
7. José Luis Campo-Cañaverl de la Cruz, Mariana Gil Barturen ARR, Lucas Hoyos Mejía y Silvana Crowley Carrasco. Indicaciones. Selección de pacientes candidatos a trasplante pulmonar. XII CURSO ACTUALIZACIÓN SECT TRASPLANTE PULMONAR. 2021. 7–16 p.
8. Dani S. Zander MD. Lung Transplantation Pathology. Transplantation Pathology edited by Phillip Ruiz. In: American Journal of Transplantation. 2009. p. 217–48.
9. Shennib H, Serrick C, Saleh D, Adoijmie R, Stewart DJ, Giaid A. Alterations in bronchoalveolar lavage and plasma endothelin-1 levels early after lung transplantation. Transplantation [Internet]. 1995 Apr 15;59(7):994–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7709461/>
10. C. MTP, L. CS. TRASPLANTE PULMONAR: ESTADO ACTUAL. Revista Médica Clínica Las Condes [Internet]. 2015 May 1 ;26(3):367–75. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-trasplante-pulmonar-estado-actual-S0716864015000711>
11. Gavalda J, Román A. Infección en el trasplante de pulmón. Enferm Infecc Microbiol Clin [Internet]. 2007 Dec 1;25(10):639–50. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-infeccion-el-trasplante-pulmon-13112940>

12. Frye L, Machuzak M. Airway Complications After Lung Transplantation. *Clin Chest Med*. 2017 Dec 1;38(4):693–706.
13. Clark SC, Levine AJ, Hasan A, Hilton CJ, Forty J, Dark JH. Vascular complications of lung transplantation. *Annals of Thoracic Surgery* [Internet]. 1996;61(4):1079–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8607660/>
14. Glanville AR, Aboyoun CL, Havryk A, Plit M, Rainer S, Maloufe MA. Severity of lymphocytic bronchiolitis predicts long-term outcome after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2008 May 1;177(9):1033–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18263803/>
15. Patterson C, Goddard M. Lung Transplant Rejection. *Textbook of Transplantation and Mechanical Support for End-Stage Heart and Lung Disease* [Internet]. 2022 Sep;1268–87. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564391/>
16. Kumar D, Husain S, Chen MH, Moussa G, Himsworth D, Manuel O, et al. A prospective molecular surveillance study evaluating the clinical impact of community-acquired respiratory viruses in lung transplant recipients. *Transplantation* [Internet]. 2010 Apr;89(8):1028–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20075787/>
17. Nizami I, FAE. Clinical diagnosis of transplant-related problems. In: Philip T. Cagle, Timothy C. Allen, Mary Beth Beasley, editors. *Diagnostic Pulmonary Pathology*. 2000. p. 485–99.
18. DeVito Dabbs A, Hoffman LA, Iacono AT, Wells CL, Grgurich W, Zullo TG, et al. Pattern and predictors of early rejection after lung transplantation. *Am J Crit Care*. 2003 Nov;12(6):497–507.
19. Hochhegger B, Irion KL, Marchiori E, Bello R, Moreira J, Camargo JJ. Computed tomography findings of postoperative complications in lung transplantation. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* [Internet]. 2009;35(3):266–74. Available from: <https://www.scielo.br/j/jbpneu/a/KWK5SrJhtgYM8GxY7sgsnwH/?lang=en>
20. Loubeyre P, Revel D, Delignette A, Loire R, Mornex JF. High-resolution computed tomographic findings associated with histologically diagnosed acute lung rejection in heart-lung transplant recipients. *Chest* [Internet]. 1995 ;107(1):132–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7813264/>
21. Mariela Castignola, Diego Haberman, Hugo Paladini, Adriana Martinez, Juan Ossés, Jorge Cáneva. Rechazo en trasplante pulmonar: ¿cómo evaluarlo por tomografía computada multidetector? *RAMR* [Internet]. 2015;15, número 4. Available from: https://www.ramr.org/articulos/volumen_15_numero_4/articulos_especiales/articulos_especiales_rechazo_en_trasplante_pulmonar.php
22. Stewart S, Fishbein MC, Snell GI, Berry GJ, Boehler A, Burke MM, et al. Revision of the 1996 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of lung rejection. *J Heart Lung Transplant* [Internet]. 2007 Dec; 26(12):1229–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18096473/>
23. Tazelaar HD. Perivascular inflammation in pulmonary infections: implications for the diagnosis of lung rejection. *J Heart Lung Transplant*. 1991;10(3):437–41.

24. Visner GA, Goldfarb SB. Posttransplant monitoring of pediatric lung transplant recipients. *Curr Opin Pediatr* [Internet]. 2007 Jun;19(3):321–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17505193/>
25. De A, Gafas P, Moralejo RA. TERAPIA POSTRASPLANTE: INMUNOSUPRESIÓN Y PROFILAXIS.
26. Hachem RR, Khalifah AP, Chakinala MM, Yusen RD, Aloush AA, Mohanakumar T, et al. The significance of a single episode of minimal acute rejection after lung transplantation. *Transplantation* [Internet]. 2005 Nov;80(10):1406–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16340783/>
27. Khalifah AP, Hachem RR, Chakinala MM, Yusen RD, Aloush A, Patterson GA, et al. Minimal acute rejection after lung transplantation: a risk for bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Transplant* [Internet]. 2005 Aug ;5(8):2022–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15996255/>
28. Luong ML, Morrissey O, Husain S. Assessment of infection risks prior to lung transplantation. *Curr Opin Infect Dis* [Internet]. 2010 Dec ;23(6):578–83. Available from: https://journals.lww.com/co-infectiousdiseases/fulltext/2010/12000/assessment_of_infection_risks_prior_to_lung.7.aspx
29. Fishman JA. Infection in Solid-Organ Transplant Recipients. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2007 Dec 20;357(25):2601–14. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra064928>
30. Aguilar-Guisado M, Givaldá J, Ussetti P, Ramos A, Morales P, Blanes M, et al. Pneumonia after lung transplantation in the RESITRA Cohort: a multicenter prospective study. *Am J Transplant* [Internet]. 2007;7(8):1989–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17617864/>
31. Shitrit ABG, Kramer MR, Bakal I, Morali G, Ari Z Ben, Shitrit D. Lamivudine prophylaxis for hepatitis B virus infection after lung transplantation. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2006 May;81(5):1851–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16631684/>
32. Grossi P, Dalla Gasperina D, Furione M, Viganò M, Minoli L. Lamivudine treatment for HBV infection following thoracic organ transplantation. *Transplant Proc* [Internet]. 2001;33(1–2):1576–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11267426/>
33. Viral hepatitis guidelines in hemodialysis and transplantation. *Am J Transplant* [Internet]. 2004;4 Suppl 10(10 SUPPL.):72–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15504218/>
34. Murthy SC, Blackstone EH, Gildea TR, Gonzalez-Stawinski G V., Feng J, Budev M, et al. Impact of anastomotic airway complications after lung transplantation. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2007;84(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17643606/>
35. Laporta Hernández R, Aguilar Pérez M, Fadul CG. COMPLICACIONES NO INFECCIOSAS DEL INJERTO.
36. Estenne M, Maurer JR, Boehler A, Egan JJ, Frost A, Hertz M, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: An update of the diagnostic criteria. *Journal of Heart and Lung Transplantation* [Internet]. 2002;21(3):297–310. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11897517/>

37. Martinez JAB, Paradis IL, Dauber JH, Grgurich W, Richards T, Yousem SA, et al. Spirometry values in stable lung transplant recipients. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 1997;155(1):285–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9001326/>
38. Klouda T, Vargas SO, Midyat L. Restrictive allograft syndrome after lung transplantation. *Pediatr Transplant* [Internet]. 2021 May 1 ;25(3):e14000. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/petr.14000>
39. Gavaldà J, Román A. Infección en el trasplante de pulmón. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2007 Dec 1 ;25(10):639–50. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-infeccion-el-trasplante-pulmon-13112940>
40. Herve P, Silbert D, Cerrina J, Simonneau G, Dartevielle P. Impairment of bronchial mucociliary clearance in long-term survivors of heart/lung and double-lung transplantation. The Paris-Sud Lung Transplant Group. *Chest* [Internet]. 1993 ;103(1):59–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8380268/>
41. Varela A, Roman A, Ussetti P, Zurbano F, Alvarez Kindelan A. Grupo de trabajo de la SEPAR. *Arch bronconeumol . SEPAR*. 2001;37:307–15.
42. Gordon SM, Avery RK. Aspergillosis in lung transplantation: incidence, risk factors, and prophylactic strategies. *Transpl Infect Dis* [Internet]. 2001 ;3(3):161–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11493398/>
43. Len O, Roman A, Gavaldà J. Risks and Epidemiology of Infections After Lung or Heart–Lung Transplantation. *Transplant Infections* [Internet]. 2016;167. Available from: </pmc/articles/PMC7123746/>
44. Espinosa M, Rodil R, Goikoetxea MJ, Zulueta J, Seijo LM. [Lung transplant]. *An Sist Sanit Navar*. 2006;29 Suppl 2:105–12.
45. Solé A, Ussetti P. Infecciones por mohos en el trasplante pulmonar. *Rev Iberoam Micol* [Internet]. 2014 Oct 1 ;31(4):229–36. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-iberoamericana-micologia-290-articulo-infecciones-por-mohos-el-trasplante-S1130140614000643>