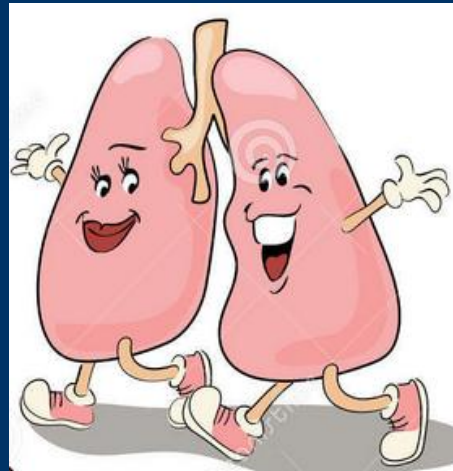


# Trasplante bipulmonar en paciente con linfangioleiomiomatosis



Emma Movilla Polanco  
Ingrid Gasó Gago  
17 febrero 2015



08/09/2008

## ANTECEDENTES PATOLÓGICOS

- Exfumadora desde hace 15 años (2-3 cigarrillos/día)
- **Linfangioleiomiomatosis** diagnosticada en junio 2005 (neumotórax espontáneo → biopsia)
- Padre fallecido por insuficiencia respiratoria aguda (etiología desconocida)

Paciente de 37 años, natural de Venezuela, NAMC, que ingresa de forma urgente para transplante bipulmonar

## Medicación habitual

- Salmeterol/fluticasona 50/500 1/d
- Ipratropi 2inh/6h
- Salbutamol sp
- Triptorelina im 3.75mg/mes asociada a alendronato 70mg semanal (desde feb 2006)



# Linfangioleiomiomatosis (LAM)

*“Proliferación anormal de células musculares lisas inmaduras (**células LAM**), que crecen de manera aberrante a nivel de bronquios, vasos linfáticos y vasos sanguíneos del pulmón”*

AELAM

ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE LINFANGIOLEIOMIOMATOSIS

AELAM

LA ASOCIACIÓN FINES CONTACTO QUÉ ES LAM GUIA PARA PACIENTES ENSAYOS CLÍNICOS

PREGUNTAS FRECUENTES ENLACES EVENTOS NOTICIAS LIBRO RARAS PERO INTERESANTES



**FEDER**  
Federación Española  
de Enfermedades Raras

orphanet

Portal de información de enfermedades  
raras y medicamentos huérfanos

Guía para  
Pacientes  
con Linfangioleiomiomatosis

**LAM**



# Linfangiomiomatosis

## Epidemiología

- ✓ Enfermedad pulmonar intersticial progresiva y difusa (**EPID**)
- ✓ Prevalencia e incidencia desconocidas (1-2 casos /1.000.000 hab)

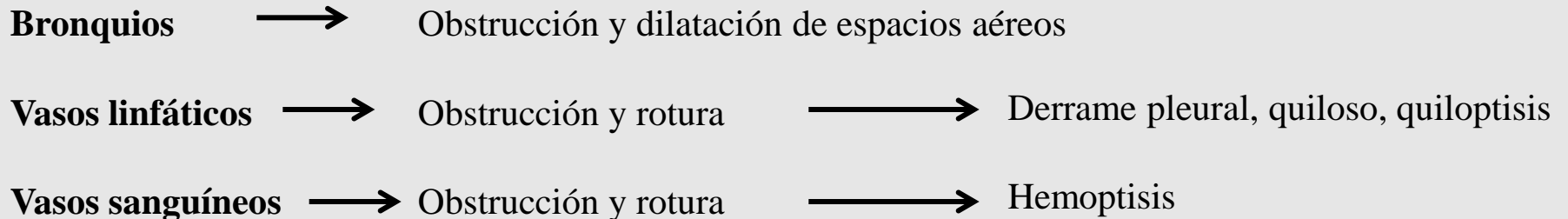
### Enfermedad minoritaria

- ✓ Mujeres en edad fértil (edad media 35 años)
- ✓ Formas de enfermedad
  - **Esporádica (SLAM)**
  - Ligada al complejo de la esclerosis tuberosa(TSC-LAM)  
40% de las mujeres con TSC

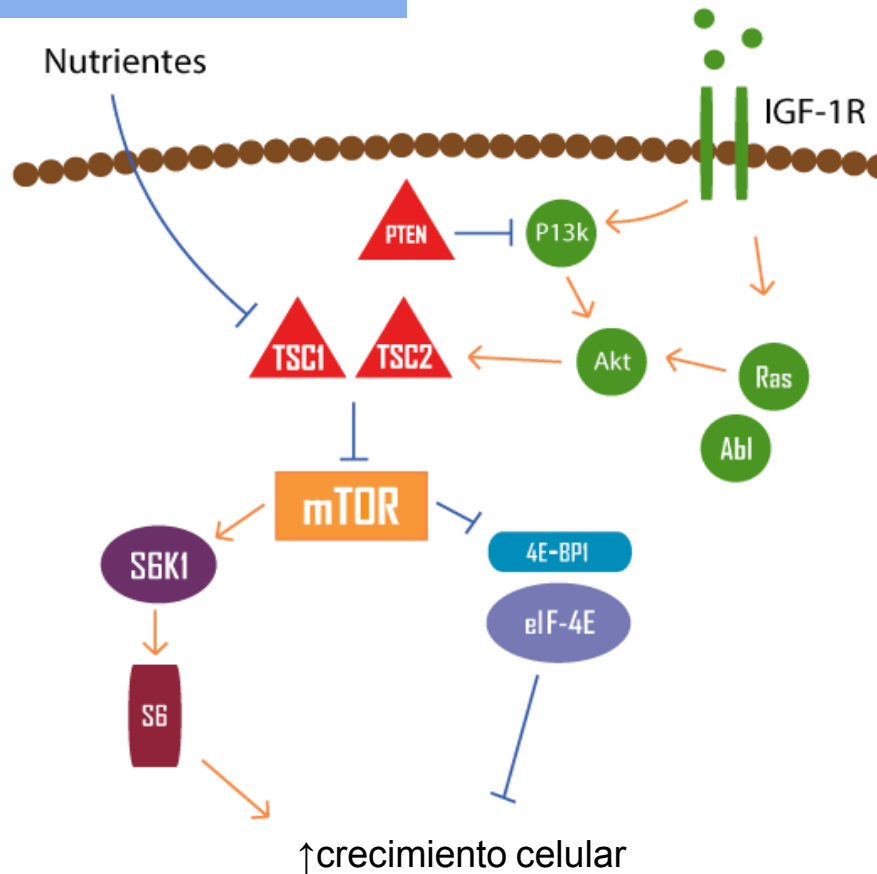
**TSC**  
• Síndrome neurocutáneo HAD  
• Formación de hamartoma en SNC, piel, ojos, órganos abdominales (riñón) y pulmón

## Etiopatogenia

- ✓ Causa desconocida
- ✓ Proliferación de **células lisas inmaduras atípicas** que invaden el parénquima pulmonar



# Base genética



- ✓ Mutación en los genes TSC1 y TSC2 (hamartina y tuberina)
- ✓ El complejo Hamartina-Tuberina inhibe mTOR (reguladora del crecimiento celular)
- ✓ Las mutaciones de estos genes conllevan una alteración o un déficit en la producción de estas proteínas
- ✓ La vía mTOR está continuamente activada provocando crecimiento descontrolado de las células de LAM

## Otros factores:

- Sobreexpresión de **metaloproteasas** (1, 2, 9, 14): favorecen la migración celular
- Sobreexpresión de **receptores estrogénicos**: favorecen el crecimiento celular e inactivan el complejo hamartina-tuberina

- **Ligada al complejo de la esclerosis tuberosa(TSC-LAM):** SNC, piel, ojos, órganos abdominales (riñón) y pulmón
- **Esporádica(S-LAM):** predominio pulmonar aunque puede afectar otros órganos.  
No SNC, piel y ojo

## Afectación pulmonar

- **Disnea de esfuerzo**
- **Neumotórax**
- **Tos**
- **Hemoptisis**
- **Quilotórax**
- **Hemotorax**

## Afectación extrapulmonar

Tumores benignos (20-40 %)

-Angiomiolipomas

(40% en S-LAM y hasta 80% en TSC-LAM)

- Renal

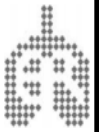
-Linfangioleiomiomas

- Abdomen

- Ovarios

- Útero

- Fuera del abdomen



## ERS TASK FORCE

European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangiomyomatosis

S.R. Johnson\*, J.F. Cordier\*, R. Lazor, V. Cottin, U. Costabel, S. Harari, M. Reynaud-Gaubert, A. Boehler, M. Brauner, H. Popper, F. Bonetti, C. Kingswood and the Review Panel of the ERS LAM Task Force

## Tratamiento paliativo

- Corregir complicaciones asociadas
- Frenar evolución

❖ **Terapia antiestrogénica:** ooforectomía, progesterona, análogos GnRH, tamoxifeno

- No existen ensayos aleatorizados
- Efectos indeseables
- Reservar para pacientes que experimentan un deterioro rápido de función pulmonar

❖ **Inhibidores de mTOR: Sirólimus(=Rapamicina)**

- Ensayo MILES (2007-2010)



## The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

APRIL 28, 2011

VOL. 364 NO. 17

### Efficacy and Safety of Sirolimus in Lymphangioleiomyomatosis

Francis X. McCormack, M.D., Yoshikazu Inoue, M.D., Ph.D., Joel Moss, M.D., Ph.D., Lianne G. Singer, M.D., Charlie Strange, M.D., Koh Nakata, M.D., Ph.D., Alan F. Barker, M.D., Jeffrey T. Chapman, M.D., Mark L. Brantly, M.D., James M. Stocks, M.D., Kevin K. Brown, M.D., Joseph P. Lynch, III, M.D., Hilary J. Goldberg, M.D., Lisa R. Young, M.D., Brent W. Kinder, M.D., Gregory P. Downey, M.D., Eugene J. Sullivan, M.D., Thomas V. Colby, M.D., Roy T. McKay, Ph.D., Marsha M. Cohen, M.D., Leslie Korbee, B.S., Angelo M. Taveira-DaSilva, M.D., Ph.D., Hye-Seung Lee, Ph.D., Jeffrey...

#### BACKGROUND

Lymphangioleiomyoma is associated with increased (mTOR) signaling, which is also called rapamycin. Clinical trials involving patients...

#### METHODS

We conducted a two-stage trial of sirolimus involving 89 patients with LAM who had moderate lung impairment. The primary end point was the difference between the groups in the rate of change (slope) in forced expiratory volume in 1 second (FEV<sub>1</sub>).

#### RESULTS

During the treatment period, the FEV<sub>1</sub> slope was  $-12 \pm 2$  ml per month in the placebo group (43 patients) and  $1 \pm 2$  ml per month in the sirolimus group (46 patients) ( $P < 0.001$ ). The absolute between-group difference in the mean change in FEV<sub>1</sub> during the treatment period was 153 ml, or approximately 11% of the mean FEV<sub>1</sub> at enrollment. As compared with the placebo group, the sirolimus group had improved symptoms, quality of life, and reduction in symptoms.

#### CONCLUSIONS

In patients with LAM, sirolimus stabilized lung function, reduced serum VEGF-D levels, and was associated with a reduction in symptoms and improvement in quality of life. Therapy with sirolimus may be useful in selected patients with LAM. (Funded by the National Institutes of Health and others; MILES ClinicalTrials.gov number, NCT00414648.)

Clinic Foundation, Cleveland (J.M.C.); University of Florida, Gainesville (M.L.B.); University of Texas Health Science Center at Tyler, Tyler (J.M.S.); National Jewish Health, Denver (K.K.B., G.P.D.); University of California Los Angeles, Los Angeles (H.S.L.); National Institutes of Health, Bethesda (F.X.M., J.T.C., M.L.B., J.P.L., H.J.G., L.R.Y., B.W.K., G.P.D., E.J.S., T.V.C., R.T.M., M.M.C., L.K., A.M.T., H.S.L.).



## Futuras estrategias

**✗ Doxiciclina:** inhibe síntesis de metaloproteasas y proliferación celular

**✓ Inhibidores de la aromatasa (letrozol):** ensayo clínico en marcha

## Trasplante de pulmón

- Única opción terapéutica a la progresión
- Resultados en supervivencia y calidad de vida equiparables a otras patologías



Eur Respir J. 2014 Apr;43(4):1114-23. doi: 10.1183/09031936.00167413. Epub 2013 Dec 5.

### A 2-year randomised placebo-controlled trial of doxycycline for lymphangioleiomyomatosis.

Chang WY<sup>1</sup>, Cane JL, Kumaran M, Lewis S, Tattersfield AE, Johnson SR.

#### Author information

#### Abstract

Lymphangioleiomyomatosis (LAM) is characterised by lung cysts and airflow obstruction. Matrix metalloproteinases have been implicated in lung destruction in LAM. We performed a randomised, double-blind trial, comparing the matrix metalloproteinases inhibitor doxycycline with placebo on the progression of LAM. 23 females with LAM were randomised to doxycycline 100 mg daily for 3 months followed by 200 mg daily for 21 months, or matched placebo. Lung function, exercise capacity, quality of life and matrix metalloproteinases levels were measured. 21 patients completed 6 months of treatment, 17 completed 1 year of treatment and 15 completed 2 years of treatment. Eight withdrew from the trial due, four due to a pneumothorax and four because of other reasons. The mean±sd decline in FEV1, the primary endpoint, did not differ between the groups being -90±154 mL·year<sup>-1</sup> in the placebo group and -123±246 mL·year<sup>-1</sup> in the doxycycline group (difference -32.5, 95% CI -213-148; p=0.35). Doxycycline had no effect upon vital capacity, gas transfer, shuttle walk distance or quality of life. Urine matrix metalloproteinases-9 measurements were lower with doxycycline treatment (p=0.03). Although with limited numbers we cannot completely exclude an effect of doxycycline, the lack of effect on any outcome makes it unlikely that doxycycline has a useful effect in LAM.

# Trasplante de pulmón

## Historia y situación actual

1979: Ley de trasplante

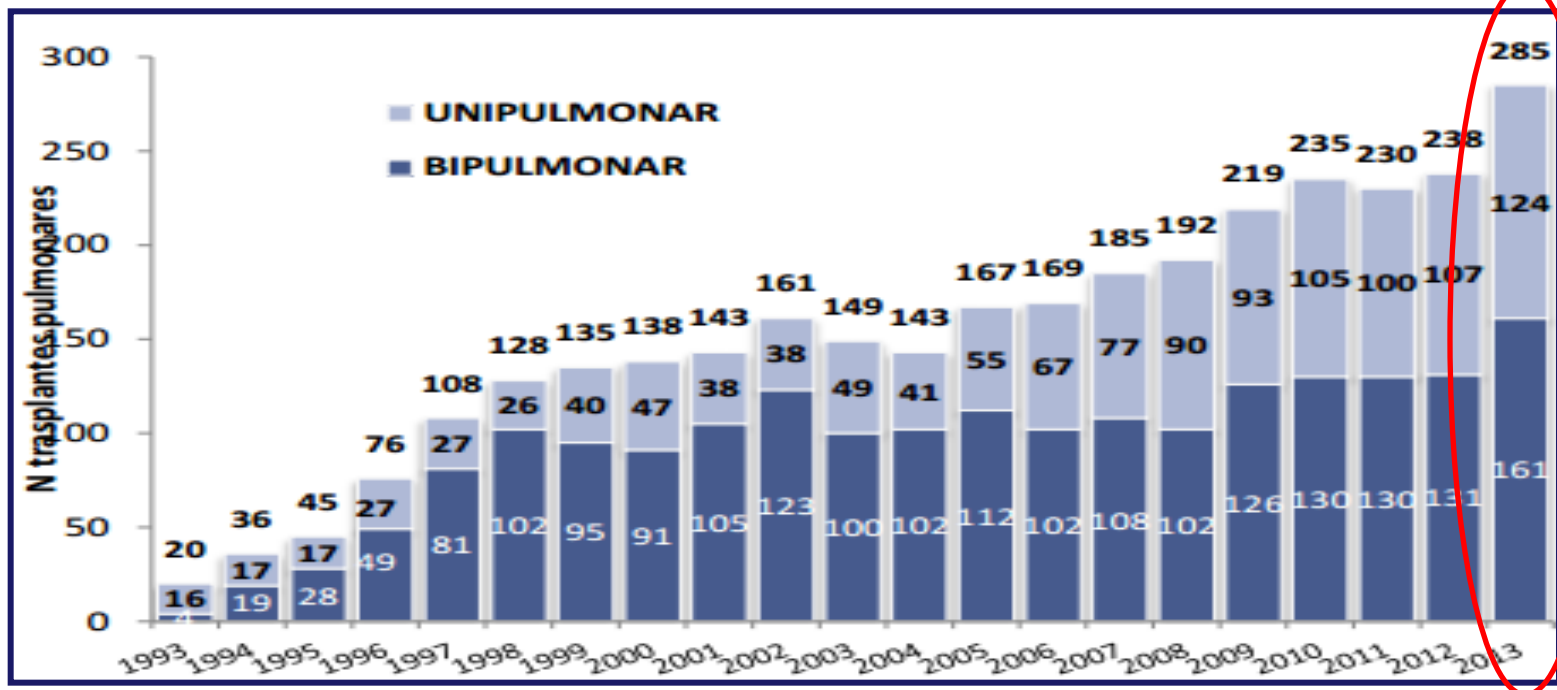
1980: Traspaso de competencias del ministerio de sanidad y consumo a la Generalitat

1983: Primer trasplante unipulmonar (Toronto)

1990: Primer trasplante unipulmonar en Cataluña (HUVH)



*Programa de trasplantament d'òrgans*



# Trasplantes pulmonares desde el inicio de la actividad

Tabla 6.I. N° de Trasplantes Pulmonares por centros desde el inicio de la actividad

Hospital	1990-2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	Total Acumulado
H. Gregorio Marañón	5 (4)														5 (4)
H. Vall d'Hebrón	171 (100)	29 (25)	36 (33)	23 (20)	31 (28)	34 (28)	27 (19)	43 (27)	51 (31)	51 (38)	61 (39)	49 (28)	66 (34)	69 (42)	741 (492)
H. Puerta de Hierro	143 (84)	27 (25)	27 (19)	25 (20)	31 (21)	40 (24)	46 (25)	35 (22)	31 (21)	34 (24)	35 (26)	32 (22)	30 (17)	37 (28)	573 (378)
H. La Fe	178 (142)	24 (17)	25 (24)	21 (19)	22 (20)	21 (18)	26 (15)	30 (24)	23 (17)	24 (16)	24 (16)	28 (20)	30 (22)	29 (17)	505 (387)
H. Reina Sofía	118 (81)	19 (6)	19 (14)	23 (17)	15 (8)	20 (15)	22 (13)	26 (11)	23 (9)	27 (13)	25 (18)	24 (14)	24 (11)	34 (14)	417 (244)
H. Marqués Valdecilla	50 (29)	12 (9)	22 (16)	21 (11)	20 (14)	23 (18)	25 (19)	16 (12)	23 (13)	33 (24)	30 (18)	44 (28)	34 (22)	49 (26)	402 (257)
H. Ramón y Cajal	22 (19)	8 (5)	10 (3)	6 (4)	2 (1)										48 (32)
H. Doce de Octubre									1 (1)	10 (5)	14 (6)	17 (9)	18 (15)	25 (17)	85 (53)
C.H.U. A Coruña	24 (21)	24 (18)	22 (14)	30 (9)	22 (10)	29 (9)	23 (11)	35 (12)	40 (10)	40 (6)	46 (7)	36 (9)	35 (9)	42 (17)	448 (162)
H. La Paz Infantil*													1 (1)		1 (1)
<b>Total Anual</b>	<b>709 (480)</b>	<b>143 (105)</b>	<b>161 (123)</b>	<b>149 (100)</b>	<b>143 (102)</b>	<b>167 (112)</b>	<b>169 (102)</b>	<b>185 (108)</b>	<b>192 (102)</b>	<b>219 (126)</b>	<b>235 (130)</b>	<b>230 (130)</b>	<b>238 (131)</b>	<b>285 (161)</b>	<b>3.225 (2.010)</b>
<b>Trasplantes infantiles</b>	<b>39</b>	<b>2</b>	<b>7</b>	<b>10</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	<b>9</b>	<b>4</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>5</b>	<b>119</b>

\* Programa Interhospitalario H.U. Puerta de Hierro/H.U. La Paz Infantil;

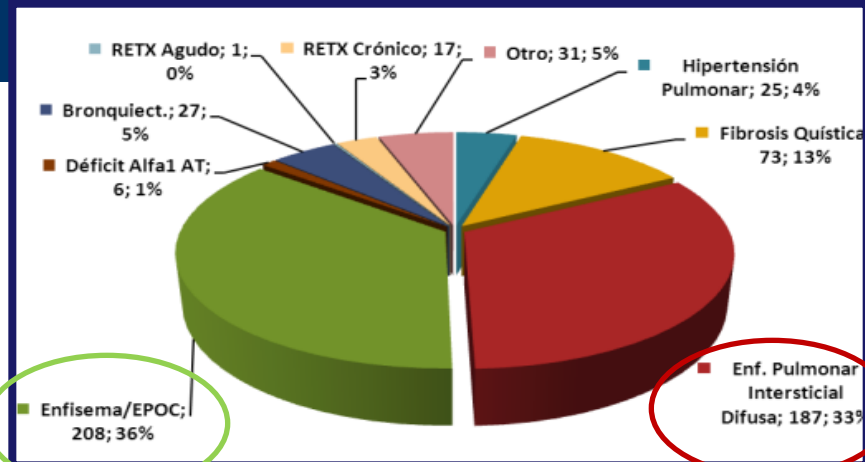
(Bp): Trasplantes Bipulmonares. Incluyen Tx.Cardiopulmonar; Tx infantiles comprende hasta los 15 años de edad (incluidos en el total)

# Indicaciones

## Lista de espera (N=575)

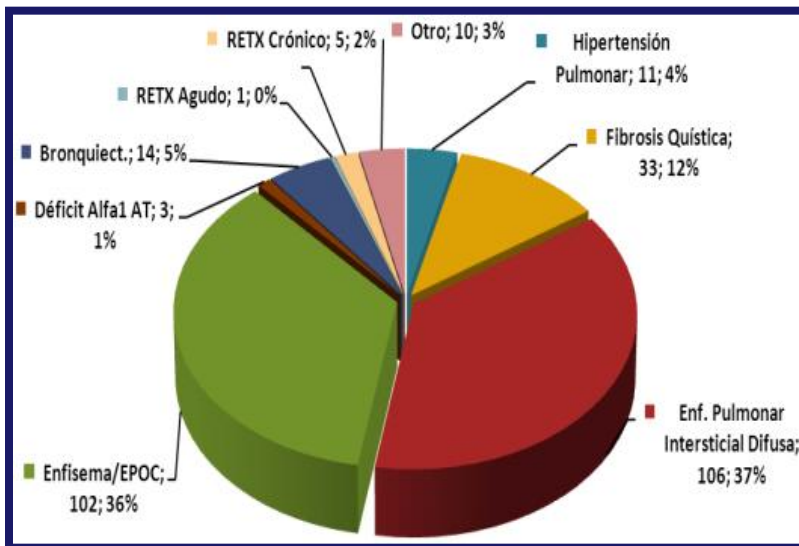
Tiempo espera medio: 6 meses

## Trasplantes (N=285)



EPOC 36%

EPID 33%



EPID	Total LE	TX
Fibrosis Pulmonar Idiopática	116	66
Neumonía Intersticial No Específica (NINE)	17	12
Neumonía Intersticial Usual (NIU)	16	8
Otras EPID	14	10
Bronquiolitis Respiratoria con EPID	7	3
Fibrosis Pulmonar	5	2
Linfangioleiomiomatosis	5	3
Histiocitosis	4	1
Sarcoidosis	2	1
Neumonía Intersticial Aguda (NIA)	1	0

Linfangioleiomiomatosis → indicación controvertida

✓ Poca experiencia acumulada

✓ Recurrencia de la enfermedad en el injerto

# Manejo de tx pulmón



**Evitar el rechazo**



**Inmunosupresión**

Inducción

Mantenimiento

**Evitar la infección**



**Profilaxis infecciosa**

## Medicación post-operatorio inmediato

Almagato 1.5g EDS  
Omeprazol 20mg/24h



Profilaxis úlcera de estrés

Metoclopramida 10mg EDSSN

Insulinoterapia

Enoxaparina 40mg/d



Profilaxis TE

Fólico 5mg/d

Sueroterapia

Furosemida

MTPDN 60mg/24h IV → Prednisona 50mg E OR

Tacrolimus 2mg/12h OR ajuste según niveles

Micofenolato de mofetilo 1000mg/12h ajust según niveles



**Inmunosupresión**

Augmentine 2g/8h IV

Aztreonam 2g/8h IV

Co-trimoxazol 800mg/24h OR

Ambisome neb 24mg/72h

Ganciclovir 300mg/12h → valganciclovir 900mg/24h OR

Analgesia



**Profilaxis antiinfecciosa**

- Antibacteriana
- Antifúngica
- Antivírica

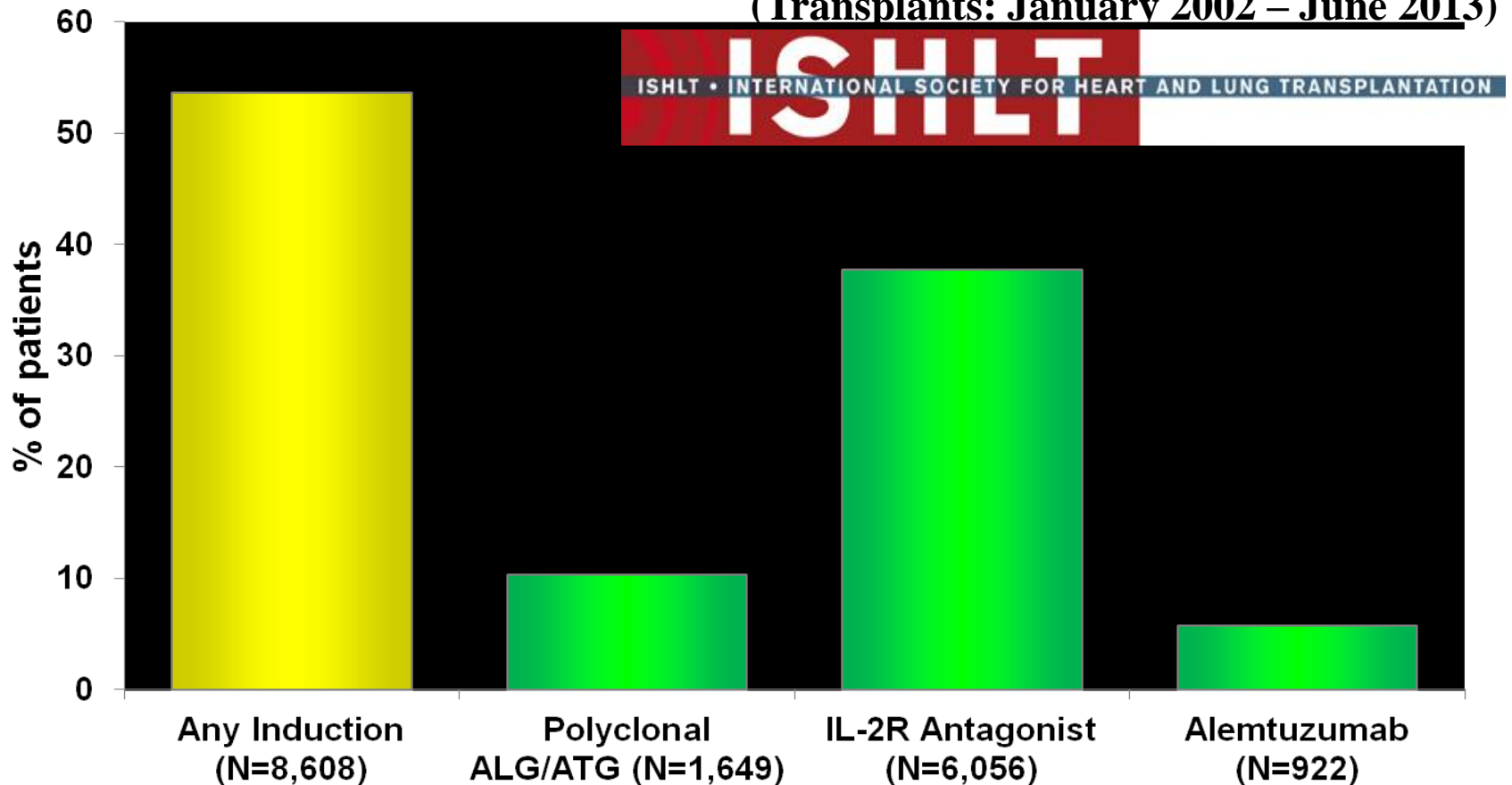
- ❖ La reactividad del sistema inmune y la **tendencia al rechazo del son más altas en los primeros seis meses**, disminuyendo con el tiempo.
- ❖ Es preferible el uso **de dosis bajas de varios medicamentos** con toxicidades no superpuestas a dosis más altas (y más tóxicas ) de menos medicamentos
- ❖ **Equilibrio infección-inmunosupresión.** La excesiva inmunosupresión, conduce a efectos adversos indeseables, tales como la susceptibilidad a infecciones o la malignidad.

# INDUCCIÓN

La terapia de inducción es la utilización de un agente inmunosupresor en el período inmediatamente posterior al trasplante para reducir la respuesta inmune inicial de las células T al órgano trasplantado.

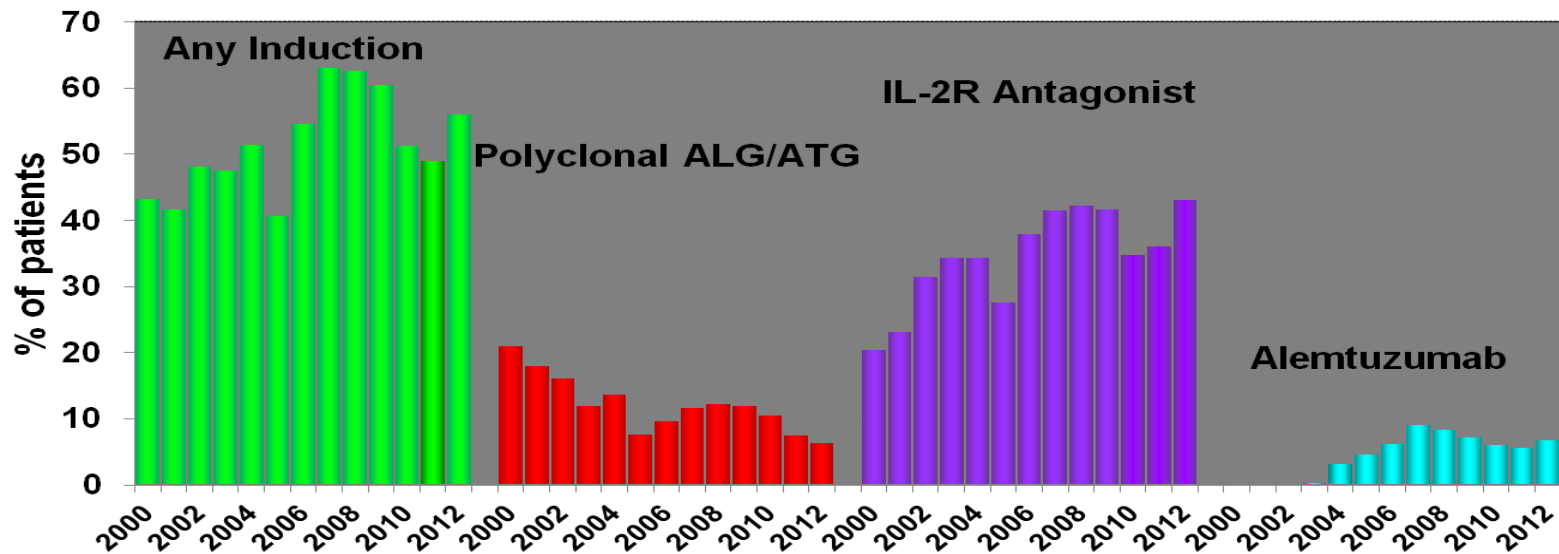
✘ **Inducción:** Corticoides Anti IL-2/Antilinfocitos/Alemtuzumab

(Transplants: January 2002 – June 2013)





- Según la ISHLT el uso aumentó de 41 %('01) a 56 % ('13) y se debe decidir individualmente:
  - Mayores de 65 años o pacientes con alto riesgo de infección (donante CMV+/receptor -) la inducción puede omitirse.
  - En otros altamente sensibilizados (con un panel de AC reactivos) la inducción debe administrarse.



**The impact of induction on survival after lung transplantation: an analysis of the International Society for Heart and Lung Transplantation Registry**

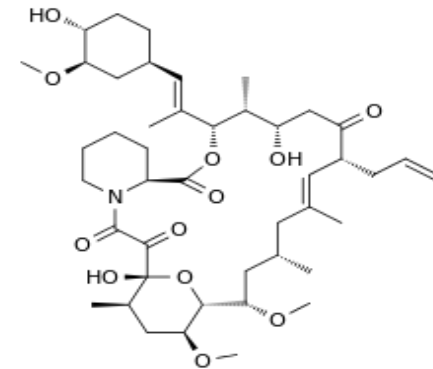
Ramsey R. Hachem<sup>1</sup>, Leah B. Edwards<sup>2</sup>,  
 Roger D. Yusen<sup>1</sup>, Murali M Chakinala<sup>1</sup>, G.  
 Alexander Patterson<sup>3</sup> and Elbert P. Trulock<sup>1</sup>



# PROTOCOLO INMUNOSUPRESIÓN HUVH

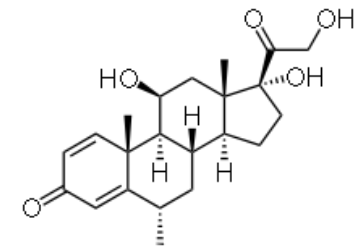
## ■ Tacrólimus: Se inicia desde el primer día.

- Vía enteral con 0.05 mg/kg/12h (SNG).
- Monitorización a diario: Niveles entre 10-15 mcg/ml.



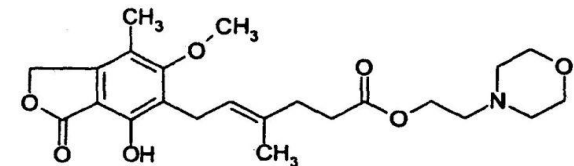
## ■ Metilprednisona: Desde el primer día

- Acto quirúrgico: bolus de 500mg
- 1 er. Día: 125mg/8h EV.
- 2° - 4° día: 1mg/kg/24h EV.
- 4° - 10° día: Reducción progresiva hasta 0.5mg/kg/ día EV.
- Si es posible, reducir a 0.2mg/kg/24h a partir de 3ª semana.



## ■ Micofenolato :A partir del 3-4º día.

- Excepto si existe un problema séptico.
- Dosis: 0.5-1g /12h SNG o VO
- Niveles: 1-3.5mg/L
- Si efectos adversos gastrointestinales valorar sustituir por micofenolato sódico (Myfortic®) 360-720mg/12h VO. Equivalencia 360 mg Myfortic = 500 mg Cellcept



Fármaco	Mecanismo de acción	Dosis	Efectos adversos
<b>CyA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibe transcripción gen IL-2</li> <li>• Inhibe activación y proliferación LT vía inhibición calcineurina</li> </ul>	2-3 mg/h PVC 200 mg/12h vo Niveles: 200-250 ng/ml	Nefrotoxicidad, HTA, problemas neurológicos (temblor, dolor de cabeza,...), hirsutismo, hiperplasia gingival
<b>FK</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibe transcripción gen IL-2</li> <li>• Inhibe activación y proliferación LT vía inhibición calcineurina</li> </ul>	0.05 mg/Kg/12h Niveles: 10-15 ng/ml	Nefrotoxicidad, HTA, hiperglicemia, neurotoxicidad
<b>Sirolimus</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibe activación LT vía no calcineurina</li> </ul>	Inicio 6 mg/24h Mto 2 mg/24h Niveles 5-15 ng/ml	HTA, hiperlipemia, anemia, diarrea, nefrotoxicidad, neumonitis
<b>Azatioprina</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antagoniza el metabolismo de las purinas</li> </ul>	2 mg/kg/24h vo o iv	Leucopenia, trombocitopenia, náuseas, vómitos, diarrea, hepatotoxicidad, pancreatitis
<b>MMF</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibe biosíntesis de guanina</li> <li>• Bloqueo proliferación linfocitaria</li> </ul>	0.5-1 g/12h vo o iv	Diarrea, dispepsia, leucopenia, anemia
<b>Corticoides</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bloquea la transcripción y secreción de citoquinas en fagocitos mononucleares</li> <li>• Probablemente, lisis LT</li> </ul>	Día 1: 125 mg/8h ev Días 2-4: 1 mg/kg/24h ev Reducir paulatinamente la dosis hasta 0.3 mg/kg/24h hacia el día 10	Hiperglicemia, HTA, osteoporosis, cataratas, miopatía, dislipemia, alteración humor
<b>Everolimus</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibe la proliferación LT.</li> </ul>	Inicio 0.75 mg/12h Niveles 3-8 ng/ml	HTA, hiperlipemia
<b>ATG</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ac policlonal (de conejo) → depleción linfocitos por lisis o por opsonización y fagocitosis</li> </ul>	3 mg/kg/24h x 3 días	Leucopenia, trombocitopenia, fiebre, r.alérgicas y enf. suero
<b>Basiliximab</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ac monoclonal humanizado antagonistas de los receptores IL-2</li> </ul>	20 mg día 0 y 4.	R. hipersnsibilidad

- ❖ Tratamiento inmunosupresor a dosis altas
- ❖ Mecanismos de defensa a nivel pulmonar afectados:
  - abolición reflejo tusígeno
  - disfunción ciliar
  - interrupción drenaje linfático
- ❖ Contacto directo con el medio externo



# PROFILAXIS ANTIINFECCIOSA

## ■ Profilaxis antibacteriana:

### ■ Enfermedad pulmonar de base no séptica (p.e. fibrosis):

➤ **Amoxicilina/clavulánico** 2gr/8h EV

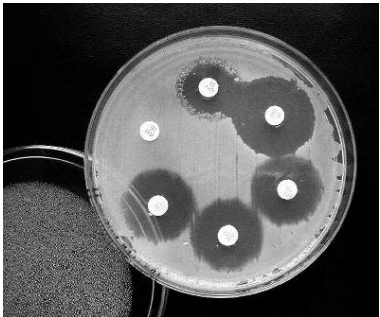
➤ **Ceftazidima** 2gr/8h EV

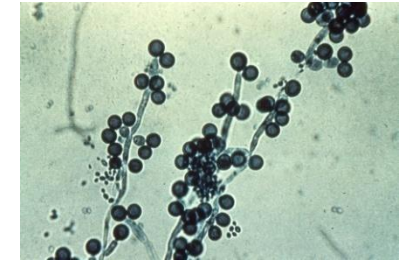
5 días

### ■ Enfermedad pulmonar de base séptica (p.e. bronquiectasia):

➤ Individualizar según gérmenes y **antibiograma**

➤ Si existe infección o colonización con BGN añadir a la profilaxis EV **Tobramicina** 300mg/12h nebulizado



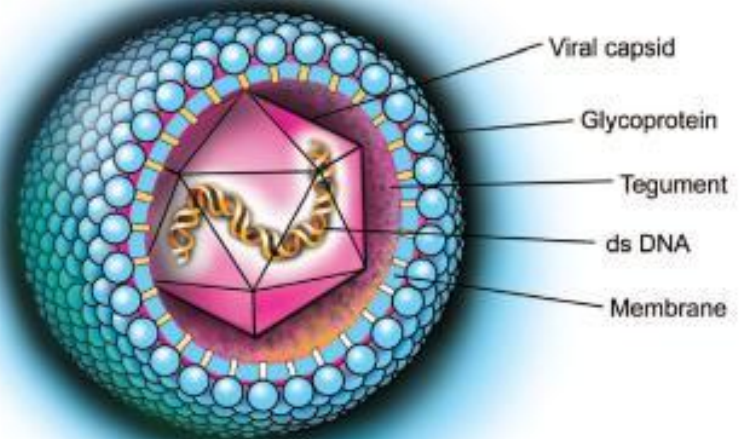


- Profilaxis antifúngica (*Aspergillus spp.*, *Candida spp.*):
  - Si VM: **Anfotericina B** desoxicolato 6 mg/8h NEB
  - Sin VM: **Anfotericina B** liposomal (Ambisome®) 24 mg/72h NEB → 24mg/wk → 24mg/15d
  - Si *Aspergillus* pre-tx: **Voriconazol** 200 mg/24h EV (inhibidor enzimático).
  
- Profilaxis (*Pneumocystis jirovecii*):
  - **Cotrimoxazol** 400/80 mg/24h VO (+ ácido fólico 5 mg/24h).

## ■ Profilaxis antivírica (CMV)

- Si no tolera vo: Ganciclovir 5 mg/kg/24h EV
- Si tolera vo: Valganciclovir 900 mg/24h VO

- Duración: 6 meses si D+/R+  
1 año si D+/R-
- Monitorizar carga viral (PCR) de CMV c/15 días hasta 6º mes (Si D+/R- hasta 12 meses) y en cada visita médica hasta 2º año.
- Si infección o biopsia positiva →  
Valganciclovir 900mg/12h durante 21d



HCMV Human Cytomegalovirus



# Complicaciones no infecciosas

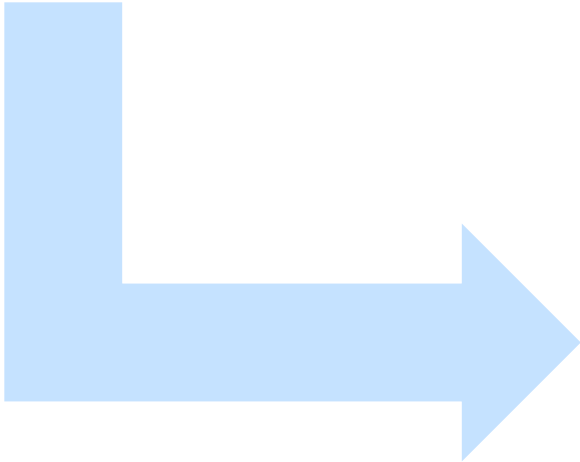
- Disfunción primaria del injerto (DPI)
- Hemorragia
- **Complicaciones CV**
- **Complicaciones de la anastomosis (estenosis)**
- Disfunción diafragmática
- Miopatía del paciente crítico
- Complicaciones GI
- Complicaciones vía aérea
- **Rechazo agudo**
- **Rechazo crónico**
- Neoplasias (síndromes linfoproliferativos)
- EA a inmunosupresión: **HTA**, DM, IR



# Rechazo agudo

- **35% pacientes durante el 1er año post-trasplante**
  - Predispone al rechazo crónico o BOS
  - Sintomatología inespecífica → DD con infección → FBS: *evidencia histológica (infiltrados perivasculares linfocitarios)*
- Tratamiento:
- Bolus **metilprednisolona 5-10mg/kg/día x3**  
→ 1mg/kg/24h → pauta descendente

sospecha de rechazo humoral → iniciar tratamiento y determinar **ac anti HLA en plasma**



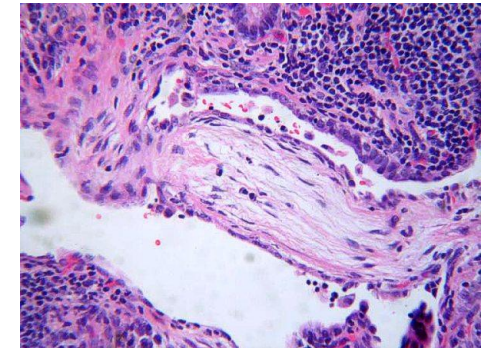
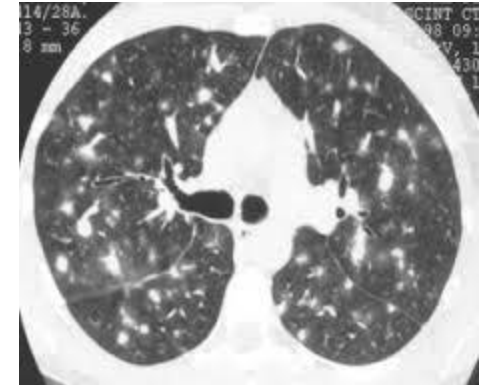
Pacientes que no respondan a bolus de corticoides + evidencia **rechazo humoral** (biopsia):

**Plasmaféresis** 1 sesión/48h (5 sesiones)  
+  
**Inmunoglobulina IV** 100mg/Kg tras plasmaféresis (1000mg/Kg tras la última sesión)  
+  
**Rituximab** 375mg EV tras plasmaféresis

# DCI → bronquiolitis obliterante (BOS)

*Obstrucción al flujo aéreo (disminución del FEV1) >10% respecto al valor basal postrasplante, o de un 25% del FEF 25-75%, no atribuible a rechazo agudo, infección, u obstrucción mecánica por dehiscencia de la anastomosis bronquial.*

- Hipótesis: respuesta inmunológica del receptor contra el injerto ± infecciones bacterianas-virales → **activación respuesta innata** → inflamación crónica de la vía aérea
- Tiempo medio de **aparición 5 años post-trasplante**
- **Supervivencia media <4 años** tras su aparición
- Disnea de esfuerzo, tos no productiva, sibilancias y/o febrícula
- Manejo:
  - **Intensificación inmunosupresión** (ineficaz)
  - **Radioterapia (ILT)**
  - **Azitromicina** 250-500mg/día
  - **Montelukast** 10mg/día.



# Adult Lung Transplants

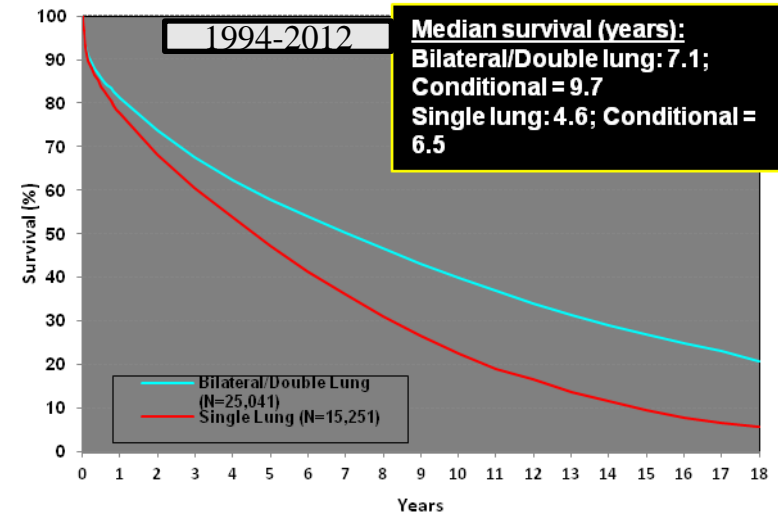
## Cumulative Morbidity Rates in Survivors within 1 and 5 Years Post Transplant (Follow-ups: April 1994 – June 2013)

<b>Outcome</b>	<b><u>Within 1 Year</u></b>	<b>Total number with <u>known response</u></b>	<b><u>Within 5 Years</u></b>	<b>Total number with <u>known response</u></b>
Hypertension	51.8%	(N = 16,485)	81.7%	(N = 4,866)
Renal Dysfunction	23.1%	(N = 18,881)	54.8%	(N = 6,278)
<i>Abnormal Creatinine ≤ 2.5 mg/dl</i>	16.0%		36.3%	
<i>Creatinine &gt; 2.5 mg/dl</i>	5.2%		14.6%	
<i>Chronic Dialysis</i>	1.8%		3.2%	
<i>Renal Transplant</i>	0.1%		0.7%	
Hyperlipidemia	25.9%	(N = 17,201)	58.7%	(N = 5,222)
Diabetes	23.8%	(N = 18,815)	40.2%	(N = 6,175)
Bronchiolitis Obliterans Syndrome	9.4%	(N = 17,761)	40.6%	(N = 5,328)

# Supervivencia (ISHLT datos 2014)

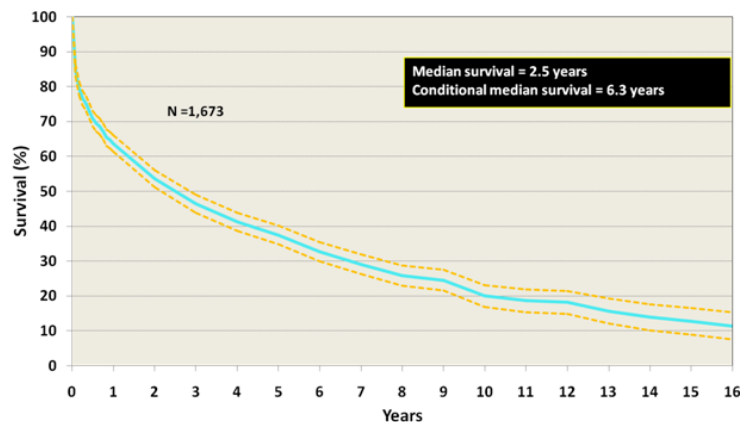
Bilateral supervivencia media: **7,1** años  
(**9,7** años condicionada a la supervivencia al año post-trasplante)

Unilateral supervivencia media: **4,6** años  
(**6,5** años condicionada a la supervivencia al año post-trasplante)



## Adult Lung Retransplants

Kaplan-Meier Survival (Retransplants: January 1982 – June 2011)



1er retrasplante supervivencia media:  
**2,5** años (**6,3** años condicionada a la supervivencia al año post-trasplante)

# Adult Lung Transplants

## Cause of Death Stratified by Transplant Type

(Deaths: January 1992 – June 2013)

Transplant Type	Cause of Death	0-30 Days	31 Days - 1 Year	>1 Year - 3 Years	>3 Years - 5 Years	>5 Years
Primary	Bronchiolitis	4 (0.1%)	207 (4.3%)	1,152 (25.1%)	774 (29.0%)	997 (23.5%)
	Malignancy	6 (0.2%)	251 (5.2%)	449 (9.8%)	335 (12.6%)	667 (15.7%)
	Infection	511 (19.1%)	1,812 (37.8%)	1,047 (22.9%)	497 (18.6%)	760 (17.9%)
	Graft Failure	646 (24.1%)	795 (16.6%)	861 (18.8%)	478 (17.9%)	717 (16.9%)
	Cardiovascular	305 (11.4%)	241 (5.0%)	200 (4.4%)	136 (5.1%)	261 (6.1%)
	Technical	299 (11.2%)	173 (3.6%)	44 (1.0%)	14 (0.5%)	34 (0.8%)
	All known causes	2,679	4,792	4,582	2,666	4,249
Retransplant	Bronchiolitis	4 (1.8%)	26 (8.5%)	78 (36.3%)	30 (37.5%)	28 (26.4%)
	Malignancy	0	7 (2.3%)	15 (7.0%)	7 (8.8%)	11 (10.4%)
	Infection	39 (17.3%)	107 (35.0%)	42 (19.5%)	16 (20.0%)	13 (12.3%)
	Graft Failure	56 (24.8%)	49 (16.0%)	45 (20.9%)	15 (18.8%)	22 (20.8%)
	Cardiovascular	24 (10.6%)	16 (5.2%)	10 (4.7%)	2 (2.5%)	4 (3.8%)
	Technical	31 (13.7%)	7 (2.3%)	1 (0.5%)	0	2 (1.9%)
	All known causes	226	306	215	80	106

# Evolución paciente al alta

Almagat 1.5g EDS  
Omeprazol 20mg/24h

Fólico 5mg/d



Profilaxis úlcera de estrés

Co-trimoxazol 800mg/24h OR

Ambisome neb 24mg/72h → semanal → quinzenal

Valganciclovir 900mg/24h OR (durante 6m)



Profilaxis antiinfecciosa

Prednisona 35mg E

Tacrolimus 4mg/12h OR (ajuste según niveles)

Micofenolat de mofetil 500mg/12h (ajuste según niveles)



Immunosupresión

Azitromicina 500mg L-M-V



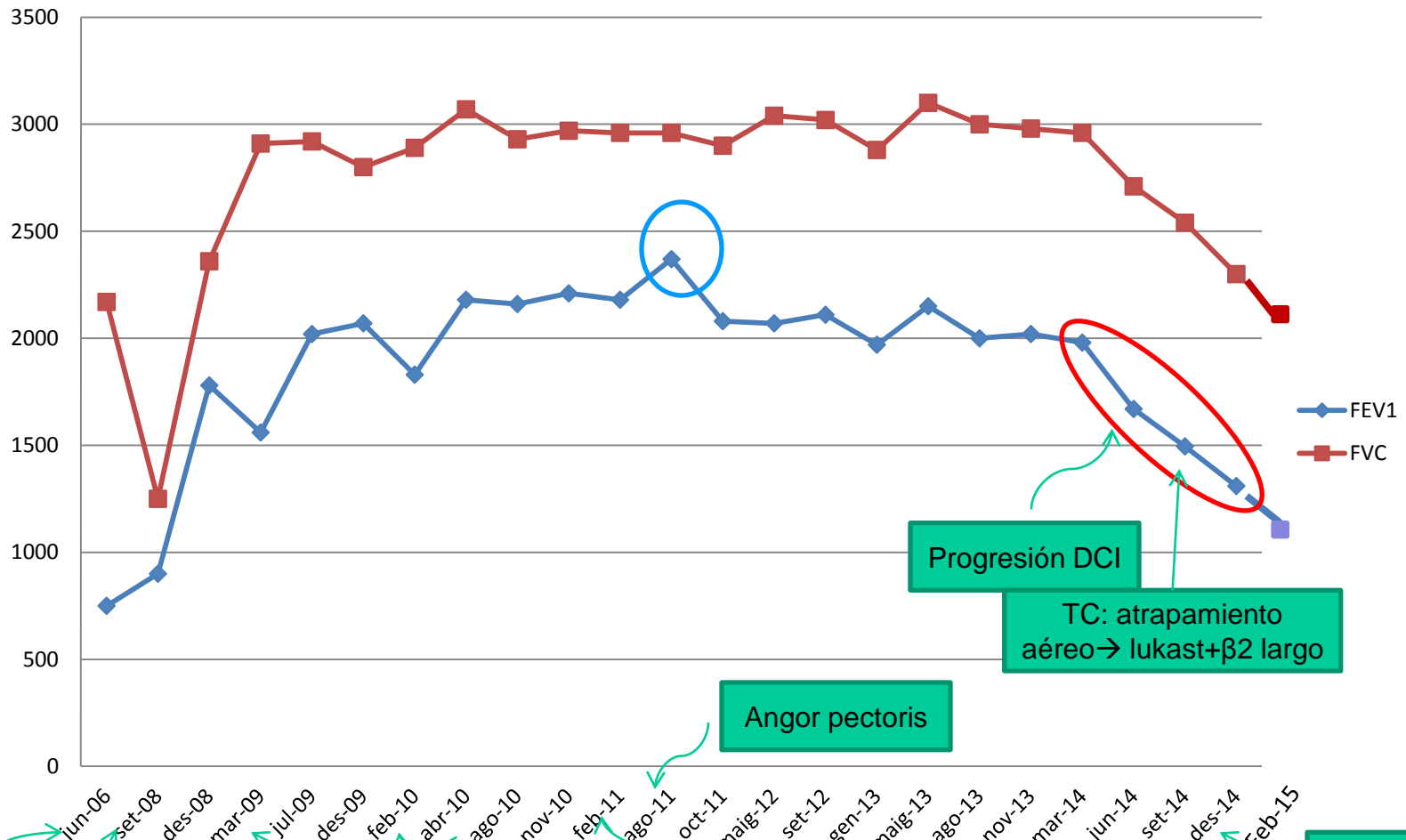
inmunomodulador





# Evolución paciente CCEE

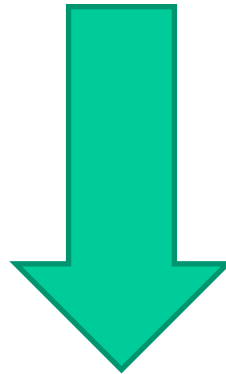
## PFR



basal → jun-06  
Alta trasplante → set-08  
Ps.aeruginosa en AT → Colistina neb 1MUI/12h → mar-09  
Estenosis LSD 30% (FBO) → jul-09  
Stop colistina (-) → feb-10  
Estenosis residual 20-30% → ago-11  
HTA → losartan +HCTZ → oct-11  
Angor pectoris → maig-12  
Rechazo agudo leve (biopsia) → set-12  
BOS (BTB) → Rapamicina, STOP MMF → jun-14  
Inicia ILT → Feb-15



3 sesiones de ITL (10 programadas)  
A la espera de observar mejora



Valoración RETRASPLANTE

