

Características de los niños y adolescentes con enfermedades pulmonares crónicas derivados para evaluación por equipo de trasplante pulmonar de Uruguay en el período 2003 - 2023

Characteristics of children and adolescents with chronic lung diseases referred for assessment by the Uruguayan lung transplant team in 2003 – 2023

Características de crianças e adolescentes com doenças pulmonares crônicas referidas para avaliação pela equipe uruguaia de transplante pulmonar no período 2003 – 2023

Verónica Amaro¹, Marcela Perrone¹, Isabel Moreira², Catalina Pinchak³, Nicolás Tommasino⁴, Cecilia Chao⁵, Isabel Villanueva⁶, Katia Marina⁷, Ana Mussetti⁸, Pablo Curbelo⁹

Resumen

Introducción: el trasplante pulmonar se ha consolidado en los últimos años como una opción terapéutica para niños y adolescentes con enfermedad pulmonar grave en la que han fracasado otros tratamientos. Este procedimiento otorga una buena calidad de vida y una supervivencia prolongada, similar a la del trasplante realizado en pacientes adultos. La indicación general para el trasplante pulmonar es la insuficiencia respiratoria progresiva, y potencialmente letal, debida a una enfermedad pulmonar parenquimatosa o vascular. La selección de candidatos a trasplante es compleja, requiriendo condiciones médicas y socioambientales específicas.

Objetivos: analizar las características clínicas de los pacientes pediátricos con enfermedades pulmonares crónicas derivados para evaluación por el equipo de trasplante pulmonar de Uruguay. Analizar las características clínicas y sobrevida de los pacientes trasplantados pulmonares pediátricos uruguayos.

Material y métodos: estudio descriptivo y retrospectivo de todos los pacientes menores de 19 años derivados al equipo de trasplante pulmonar entre 2003 y 2023. Datos obtenidos de la base del programa y mediante revisión de historias clínicas.

1. Neumóloga Pediatra. Servicio de Neumología Pediátrica. CHPR. Encargada Laboratorio de Función Pulmonar. CHPR.
 2. Neumóloga Pediatra. Prof. Adj. Clínica Pediátrica B. Facultad de Medicina. UDELAR. Jefe Servicio de Neumología. CHPR.
 3. Neumóloga Pediatra. Prof. Agda. Clínica Pediátrica B. Facultad de Medicina. UDELAR. Directora de Carrera Neumología Pediátrica.
 4. Prof. Adj. Cátedra de Neumología. Facultad de Medicina. UDELAR. Programa Trasplante Pulmonar.
 5. Ex Asist. Cátedra de Neumología. Facultad de Medicina. UDELAR. Programa Trasplante Pulmonar.
 6. Asist. Cátedra de Neumología. Facultad de Medicina. UDELAR. Programa Trasplante Pulmonar.
 7. Lic. Cátedra de Neumología. Facultad de Medicina. UDELAR. Programa Trasplante Pulmonar.
 8. Prof. Agda. Cátedra de Neumología. Facultad de Medicina. UDELAR. Programa Trasplante Pulmonar.
 9. Prof. Titular Cátedra de Neumología. Facultad de Medicina. UDELAR. Programa Trasplante Pulmonar.
- Clínica Pediátrica B. Facultad de Medicina. UDELAR. CHPR. Cátedra de Neumología. Facultad de Medicina. UDELAR. Programa Trasplante Pulmonar. Hospital Clínica.
Trabajo inédito.

Declaramos no tener conflictos de intereses.

Este trabajo ha sido aprobado unánimemente por el Comité Editorial.

Resultados: se incluyeron 30 pacientes (15 de sexo masculino). La media de edad de los pacientes derivados fue de $13,4 \pm 3,6$ años. Las etiologías de los pacientes derivados fueron 17/30 (56,6%) fibrosis quística, 4/30 (13,3%) bronquiolitis obliterante postrasplante de médula ósea, 4/30 (13,3%) hipertensión pulmonar, 3/30 (10%) bronquiolitis obliterante posinfecciosa y 2/30 (6,6%) enfermedad pulmonar intersticial difusa.

Ingresaron en lista de trasplante 14 pacientes, de los cuales 9 se trasplantaron, 1 se mantiene en lista de espera y 4 fallecieron a la espera del trasplante. Del resto de los pacientes derivados para evaluación: 7 pacientes se encuentran aún en evaluación. Fueron excluidos por razones psicosociales o causas médicas 2 pacientes. Dos pacientes tuvieron pérdida de seguimiento y otros 5 fallecieron durante la evaluación.

Las etiologías de los pacientes trasplantados pediátricos fueron fibrosis quística (3/9), bronquiolitis obliterante postrasplante de médula ósea (3/9) e hipertensión pulmonar (3/9). De los pacientes trasplantados, 5 fallecieron (2 en el posoperatorio y 3 fallecieron por sepsis entre 1-2 años postrasplante). Los restantes pacientes están en seguimiento postrasplante hace un mes, 2, 7 y 9 años. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la sobrevida condicional cuando se compararon pacientes adultos y pediátricos.

Conclusiones: los resultados en los pacientes trasplantados en cuanto a características y causas de mortalidad son comparables con los reportados internacionalmente. La mortalidad postrasplante fue algo mayor que en otros estudios, pero creemos que existe sesgo por el bajo número de pacientes. Dados los resultados mencionados, planteamos que el trasplante sigue siendo una alternativa terapéutica válida en nuestro medio.

Los desafíos de este tratamiento incluyen la disponibilidad limitada de órganos de donantes adecuados, la toxicidad de los medicamentos inmunosupresores necesarios para prevenir el rechazo, la prevención y el tratamiento de la bronquiolitis obliterante, así como maxi-

mizar el crecimiento, el desarrollo y la calidad de vida de los receptores.

Palabras clave:

Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
Trasplante de Pulmón
Pediatría

Summary

Introduction: lung transplantation has been recently consolidated as a therapeutic option for children and adolescents with severe lung disease when other treatments have failed. This procedure provides a good quality of life and additional survival, similar to that of transplantation in adult patients. The general indication for lung transplantation is progressive, potentially fatal respiratory failure due to parenchymal or vascular lung disease. The selection of transplant candidates is complex, requiring specific medical and socio-environmental conditions.

Objectives: to analyze the clinical characteristics of pediatric patients with chronic lung diseases referred for evaluation by the Uruguayan lung transplant team. To analyze the clinical characteristics and survival of Uruguayan pediatric lung transplant patients.

Material and methods: descriptive and retrospective study of all patients under 19 years of age referred to the lung transplant team between 2003 and 2023. The data was obtained from the program's database and through medical records' review.

Results: 30 patients were included (15 male). The mean age of the referred patients was 13.4 ± 3.6 years. Etiologies were 17/30 (56.6%) cystic fibrosis, 4/30 (13.3%) bronchiolitis obliterans post-bone marrow transplant, 4/30 (13.3%) pulmonary hypertension, 3 /30 (10%) post-infectious bronchiolitis obliterans, and 2/30 (6.6%) diffuse interstitial lung disease.

14 patients were placed on the transplant list, of which 9 were transplanted, 1 remains on the waiting list and 4 died while waiting for the transplant. Of the rest of the patients referred for evaluation: 7 patients are still under evaluation. 2 patients were excluded

for psychosocial reasons or medical reasons. 2 patients could not be followed-up and other 5 died during the evaluation.

The etiologies of the pediatric transplant patients were cystic fibrosis (3/9), post-bone marrow transplant bronchiolitis obliterans (3/9), and pulmonary hypertension (3/9). Of the transplanted patients, 5 died (two in the post-operative period, and three died from sepsis between 1-2 years post-transplant). The remaining patients are in post-transplant follow-up for 1 month, 2, 7 and 9 years. No statistically significant differences in conditional survival were found when comparing adult and pediatric patients.

Conclusions: results in transplanted patients in terms of characteristics and causes of mortality are comparable with those reported internationally. Post-transplant mortality was somewhat higher than in other studies, but we believe that there is bias due to the low number of patients. Given the results above, we propose that transplantation continues to be a valid therapeutic alternative in our country.

The challenges of this treatment include the limited availability of suitable donor organs, the toxicity of immunosuppressive medications necessary to prevent rejection, prevention and treatment of bronchiolitis obliterans, as well as maximizing the growth, development and quality of life of the receivers.

Key words:

Chronic Obstructive Pulmonary Disease
Lung Transplant
Pediatrics

Resumo

Introdução: o transplante pulmonar consolidou-se nos últimos anos como opção terapêutica para crianças e adolescentes com doença pulmonar grave, nas quais outros tratamentos falharam. Esse procedimento proporciona boa qualidade de vida e sobrevida prolongada, semelhante ao transplante realizado em pacientes adultos. A indicação geral para transplante pulmonar é insuficiência

respiratória progressiva e potencialmente fatal devido a doença pulmonar parenquimatosa ou vascular. A seleção de candidatos a transplantes é complexa, exigindo condições médicas e socioambientais específicas.

Objetivos: analisar as características clínicas de pacientes pediátricos com doenças pulmonares crônicas encaminhados para avaliação pela equipe uruguaia de transplante pulmonar. Analisar as características clínicas e a sobrevida de pacientes pediátricos uruguaios transplantados pulmonares.

Material e métodos: estudo descritivo e retrospectivo de todos os pacientes menores de 19 anos encaminhados à equipe de transplante pulmonar entre 2003 e 2023. Os dados foram obtidos no banco de dados do programa e por meio de revisão de prontuários.

Foram incluídos 30 pacientes (15 do sexo masculino). A média de idade dos pacientes encaminhados foi de $13,4 \pm 3,6$ anos. As etiologias dos pacientes encaminhados foram 17/30 (56,6%) fibrose cística, 4/30 (13,3%) bronquiolite obliterante pós-transplante de medula óssea, 4/30 (13,3%) hipertensão pulmonar, 3/30 (10%) pós-bronquiolite obliterante infecciosa e 2/30 (6,6%) doença pulmonar intersticial difusa.

Foram colocados na lista de transplante 14 pacientes, dos quais 9 foram transplantados, 1 permanece em lista de espera e 4 faleceram enquanto aguardavam o transplante. Do restante dos pacientes encaminhados para avaliação: 7 pacientes ainda estão em avaliação, 2 pacientes foram excluídos por motivos psicossociais ou médicos. 2 pacientes foram perdidos no acompanhamento e outros 5 faleceram durante a avaliação.

As etiologias dos pacientes transplantados pediátricos foram fibrose cística (3/9), bronquiolite obliterante pós-transplante de medula óssea (3/9) e hipertensão pulmonar (3/9). Dos pacientes transplantados, 5 faleceram (dois no pós-operatório e três por sepsis entre 1-2 anos pós-transplante). Os demais pacientes estão em acompanhamento pós-transplante por 1 mês, 2, 7 e 9 anos. Não foram encontradas diferenças estatisticamente

significativas na sobrevivida condicional quando comparamos pacientes adultos e pediátricos.

Conclusões: os resultados em pacientes transplantados em termos de características e causas de mortalidade são comparáveis aos relatados internacionalmente. A mortalidade pós-transplante foi um pouco maior do que em outros estudos, mas acreditamos que exista viés devido ao baixo número de pacientes. Diante dos resultados acima mencionados, propomos que o transplante continue sendo uma alternativa terapêutica válida em nosso meio.

Os desafios deste tratamento incluem a disponibilidade limitada de órgãos de doadores adequados, a toxicidade dos medicamentos imunossuppressores necessários para prevenir a rejeição, prevenção e tratamento da bronquiólite obliterante, bem como maximizar o crescimento, desenvolvimento e qualidade de vida dos receptores.

Palavras chave:

Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
Transplante Pulmonar
Pediatria

Introducción

El trasplante pulmonar se ha consolidado en los últimos años como una opción terapéutica para los niños con una enfermedad pulmonar grave en la que han fracasado otras opciones terapéuticas, consiguiendo una buena calidad de vida y una supervivencia prolongada, similar a la del trasplante realizado en pacientes adultos.

Los resultados del trasplante pediátrico han mejorado de forma considerable en las dos últimas décadas por los avances en la técnica del trasplante, la preservación de los órganos, el manejo perioperatorio, la inmunosupresión, la profilaxis y el tratamiento de las complicaciones infecciosas. La disfunción crónica del injerto, como en los adultos, limita la supervivencia a largo plazo^(1,2). La indicación general para el trasplante pulmonar es la insuficiencia respiratoria progresiva y potencialmente letal debida a una enfermedad pulmonar parenquimatosa o vascular. Las recomendaciones para remitir los niños al equipo de trasplante pulmonar dependen de cada patología. Idealmente los pacientes deben ser referidos antes de cumplir con los criterios de la lista de espera activa, para brindar una oportu-

nidad de asimilar la implicancia de un trasplante de pulmón, sus requisitos y los resultados esperados. La remisión temprana puede dar tiempo a los pacientes para abordar barreras modificables como la obesidad, desnutrición, comorbilidades o el apoyo social inadecuado. Otro aspecto a tener en cuenta es que el tiempo de espera para niños suele ser más largo que para los adultos debido al desafío de adquirir órganos de tamaño adecuado⁽³⁾. La decisión de incluirlos en la lista de espera es compleja. Se considera recomendable incluirlos si a pesar de estar recibiendo el máximo tratamiento médico, su esperanza de vida es inferior a dos años, con una muy mala calidad de vida. Es condición necesaria la ausencia de otra enfermedad grave y contar con un ambiente familiar y social adecuado para asumir los riesgos del trasplante y el estricto cumplimiento de un régimen terapéutico complejo antes y después del trasplante⁽¹⁻⁴⁾.

En Uruguay funciona desde el año 2003 un programa de trasplante pulmonar mediante un convenio binacional con la Fundación Favaloro de la República Argentina, centro regional de referencia, a través de sus organismos reguladores INCUCAI (Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante, Argentina) e INDT (Instituto Nacional de Donación y Trasplante, Uruguay). En el marco de este convenio, en Uruguay se realizan los módulos de evaluación pretrasplante y seguimiento postrasplante. La ablación se realiza en territorio uruguayo por parte de un equipo quirúrgico proveniente de Fundación Favaloro, que también realiza el implante en territorio argentino. El convenio actualmente establece que los pacientes uruguayos se trasplantarán con órganos procurados en nuestro país⁽⁵⁻⁷⁾.

Los pacientes pediátricos son derivados para ser evaluados por el equipo de trasplante por vía web. El equipo médico está conformado por neumólogos de adultos, intensivista y procurador pulmonar. Neumólogas pediatras asisten a dicho centro para evaluación conjunta. Posteriormente se realiza el seguimiento, la coordinación de estudios y terapéutica, con el objetivo de optimizar los tiempos de evaluación.

La evaluación de los pacientes candidatos a trasplante es un proceso multidisciplinario que incluye estudios radiográficos y de laboratorio, así como consulta con múltiples servicios para identificar comorbilidades que limitarían la supervivencia postrasplante. La definición de inclusión en lista considera tanto componentes médicos como psicosociales. Durante la atención previa al trasplante debemos maximizar las posibilidades del paciente de sobrevivir a la espera de órganos, al acto anestésico quirúrgico y los resultados posteriores al trasplante. Esto incluye corregir

condiciones que pueden aumentar la morbimortalidad postrasplante: repercusión nutricional (puede ser necesaria la colocación de gastrostomía), plan de vacunación completo, asegurar una adecuada adherencia terapéutica⁽⁸⁾.

Posteriormente al trasplante, la colaboración entre los médicos de atención primaria de los pacientes y el equipo de trasplante es esencial para el seguimiento a largo plazo. Las funciones de los médicos de atención primaria incluyen aspectos generales de la atención pediátrica, entre ellos, actualizar las vacunas y tratamiento de enfermedades agudas, como infecciones respiratorias. El conocimiento de las complicaciones específicas de estos pacientes con inmunosupresión incluye la consideración de infecciones por patógenos como citomegalovirus (CMV), virus de Epstein-Barr (VEB) o infecciones oportunistas. Las vacunas vivas están contraindicadas después del trasplante y algunos antibióticos pueden interferir con los inmunosupresores⁽⁹⁾.

Objetivo

Analizar las características clínicas de los pacientes pediátricos con enfermedades pulmonares crónicas derivados para evaluación por el equipo de trasplante pulmonar de Uruguay. Analizar las características clínicas y sobrevida de los pacientes pediátricos uruguayos que concretaron el trasplante pulmonar.

Metodología

Estudio descriptivo y retrospectivo mediante revisión de historias clínicas y de la base de datos de los pacientes menores de 19 años derivados al equipo de trasplante pulmonar del Hospital Maciel, entre 2003 y 2023. Las variables recabadas fueron: edad, sexo, etiologías, ingresos a la lista de trasplante, fallecidos en lista, tipo de trasplante, condición de trasplante (electiva, urgencia, emergencia) y fallecidos postrasplante.

Se analizaron los datos mediante frecuencias absolutas para variables cualitativas, medidas de tendencia central (mediana, media y desvío estándar) para variables cuantitativas. Para procesar los datos se utilizó PRISMA.

Resultados

Se incluyeron 30 pacientes (15 de sexo masculino). La media de edad de los pacientes derivados fue de $13,4 \pm 3,6$ años. Las etiologías de los pacientes derivados fueron 17/30 (56,6%) fibrosis quística, 4/30 (13,3%) bronquiolitis obliterante postrasplante de médula ósea, 4/30 (13,3%) hipertensión pulmonar, 3/30

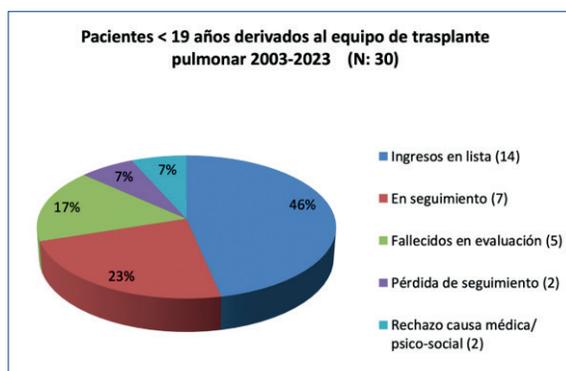


Figura 1. Pacientes menores de 19 años derivados al equipo de trasplante pulmonar en Uruguay (2003-2023).

Tabla 1. Características y etiologías de los pacientes derivados al programa de trasplante pulmonar y trasplantados.

N	Pacientes derivados (n=30)	Pacientes trasplantados (n=9)
Edad media (x±DE)	13,4 ± 3,6 años	14,4
Sexo (masculino, %)	15 (50%)	5 (56%)
Etiologías	FQ 17 (57%) BO pos-TMO 4 (13%) HP 4 (13%) BO posinfecciosa 3 (10%) EPID 2 (7%)	FQ 3 (33%) BO pos-TMO 3 (33%) HP 3 (33%) BO posinfecciosa 0 EPID 0

BO: bronquiolitis obliterante; TMO: trasplante de médula ósea; FQ: fibrosis quística; HP: hipertensión pulmonar; EPID: enfermedad pulmonar intersticial difusa.

(10%) bronquiolitis obliterante posinfecciosa y 2/30 (6,6%) enfermedad pulmonar intersticial difusa.

Ingresaron en lista de trasplante 14 pacientes, de los cuales 9 se trasplantaron. Un paciente ingresa en lista pediátrica y concreta el trasplante a los 19 años.

Cuatro fallecieron a la espera del trasplante y uno se encuentra actualmente en lista de espera. De los pacientes derivados, 2/30 (7%) fueron rechazados, uno por malformaciones arteriovenosas y otro por causa psicossocial; 5/30 (17%) fallecieron durante la evaluación. Dos pacientes (7%) tuvieron pérdida de seguimiento y 7 pacientes (23%) se encuentran actualmente en evaluación (Figura 1).

Las etiologías de los pacientes trasplantados se muestran en la tabla 1. En todos ellos el tipo de trasplante fue bipulmonar, siendo este el de elección en pacientes pediátricos. El trasplante pulmonar se reali-

zó de urgencia en siete pacientes, un paciente en condición electiva y uno de emergencia.

De los pacientes trasplantados, cinco fallecieron. Dos en el posoperatorio por fallo multiorgánico y tres fallecieron por sepsis entre 1-2 años postrasplante. Los restantes pacientes están en seguimiento postrasplante hace 1 mes, 2, 7 y 9 años. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la sobrevida condicional cuando se compararon pacientes adultos y pediátricos en el programa de Uruguay.

Discusión

En Uruguay los trasplantes pulmonares pediátricos corresponden al 18,75% del total de trasplantes pulmonares (9/48). Coincidiendo con los datos reportados internacionalmente, el trasplante pulmonar es mayormente realizado en personas adultas. Según datos de la International Society for Heart & Lung Transplantation (ISHLT), entre 1987 y junio de 2014 se realizaron 55.260 trasplantes pulmonares y cardiopulmonares, de los que 2.542 (4,5%) fueron pediátricos. En España el volumen de trasplantes pediátricos realizados en menores de 16 años (124 hasta el 2015) corresponde a 3,2% del total de trasplantes realizados en adultos⁽¹⁾. La baja prevalencia de trasplante pulmonar en pediatría, en comparación con pacientes adultos, puede deberse a la menor prevalencia de enfermedades pulmonares graves, avances de los cuidados médicos en pacientes con fibrosis quística y menor disponibilidad de donantes jóvenes. Por otro lado, el trasplante de pulmón en niños tiene menor incidencia que otros trasplantes, como corazón, hígado y riñón⁽⁸⁾.

En nuestro estudio la causa más frecuente de derivación al equipo de trasplante pulmonar fue la fibrosis quística. Con respecto a las etiologías de los pacientes trasplantados, fueron fibrosis quística, bronquiolitis obliterante postrasplante e hipertensión pulmonar, las cuales se presentaron en idéntico número de casos. (Tabla 1).

Estos datos son similares a los reportados internacionalmente. La indicación de trasplante varía para cada grupo de edad. Según el registro de la ISHLT en el grupo de 6-11 años la fibrosis quística es la principal causa de trasplante pulmonar en niños (50,5%) y en segundo lugar se encuentra la bronquiolitis obliterante. En el grupo de 11 a 17 años, luego de la fibrosis quística, las causas más frecuentes son la hipertensión pulmonar idiopática y la bronquiolitis obliterante. En los menores de 1 año el déficit de proteína B de surfactante y la hipertensión pulmonar (debida generalmente a cardiopatías congénitas) son las principales indicaciones de trasplante pulmonar^(10,11).

En general, se recomienda derivar a los pacientes

con enfermedad pulmonar crónica en etapa terminal que presenten: a) alto riesgo (>50%) de muerte por enfermedad pulmonar dentro de los dos años si no se realiza un trasplante de pulmón; b) alta probabilidad (>80%) de supervivencia a los cinco años después del trasplante desde una perspectiva médica general, siempre que haya una función adecuada del injerto⁽³⁾.

El momento de derivación en los pacientes pediátricos, además de las condiciones generales, depende de la enfermedad subyacente. Los pacientes pediátricos que son candidatos potenciales para trasplante pulmonar, deben ser remitidos a un centro de trasplante lo antes posible para minimizar la mortalidad en lista de espera, especialmente en niños más pequeños, ya que los tiempos de espera pueden ser más largos⁽³⁾. En cuanto a patologías específicas, se puede mencionar que los pacientes con déficit de proteína B de surfactante, displasia alvéolo-capilar y estenosis de la vena pulmonar, a menudo progresan rápidamente a la insuficiencia respiratoria refractaria, por lo que es prudente derivarlos rápidamente⁽⁸⁾. En los pacientes con fibrosis quística menores de 18 años, se recomienda derivarlos cuando el VEF1 (volumen espiratorio forzado en el primer segundo) es menor a 50% del predicho con marcadores de aumento de la gravedad de la enfermedad; cuando el VEF1 es menor a 50% con rápida disminución del mismo, o cuando el VEF1 es menor a 40%. Los pacientes pediátricos con hipertensión pulmonar deben ser derivados para evaluación cuando permanecen en una categoría de riesgo intermedio o alto a pesar de la terapia máxima (triple terapia). Sin embargo, es preferible la derivación temprana especialmente en niños con hipertensión pulmonar idiopática⁽³⁾. En otros trastornos del procesamiento del surfactante, como deficiencia de proteína C de surfactante, mutación del transportador ABCA3 o mutaciones de NK2.1, la presentación y el curso de la enfermedad son variables, por lo que deben ser remitidos cuando desarrollan insuficiencia respiratoria progresiva que no mejora con tratamiento⁽⁸⁾. Dentro de las contraindicaciones relativas, se encuentran las malformaciones o colaterales arteriovenosas múltiples y la pleurodesis quirúrgica o química previas. El apoyo psicosocial y el cumplimiento del tratamiento son muy importantes para lograr un resultado exitoso, por lo que la falta de éstos se consideran contraindicaciones relativas, al igual que los trastornos psiquiátricos en el paciente o cuidador principal. Las contraindicaciones absolutas para el trasplante pulmonar pediátrico son las condiciones que conducen a un alto riesgo para un mal resultado postrasplante. Incluyen insuficiencia orgánica multisistémica, cáncer activo e infecciones sistémicas como VIH, hepatitis C activa

o tuberculosis. La insuficiencia hepática, renal o cardíaca concomitante es una contraindicación absoluta para el trasplante pulmonar bilateral. En pacientes con fibrosis quística colonizados con *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia gladioli* y colonización por *Mycobacterium abscessus* con baciloscopia positiva en el esputo, son generalmente contraindicaciones absolutas debido a malos resultados postrasplante⁽⁸⁾, pero deberá discutirse caso a caso.

La media de edad de los pacientes pediátricos trasplantados en Uruguay en este período fue de 14,7 años, lo que se corresponde con datos de otros centros, en que el porcentaje más elevado de trasplantes corresponden al grupo de adolescentes (12 a 17 años). En Europa representan el 84% de los trasplantes pediátricos y en América del Norte el 68%⁽¹⁾. En los adolescentes es relevante valorar la adherencia a los tratamientos, dado que el incumplimiento puede ser un desafío importante tanto antes como después del trasplante, lo que podría generar malos resultados. La morbilidad y mortalidad postrasplante en los adolescentes son peores que en los niños más pequeños. Las causas que se postulan son debidas a comportamientos de riesgo, incluyendo el incumplimiento del tratamiento médico, lo que lleva a mayor incidencia de rechazo, fracaso del injerto y mortalidad. Por esto, el incumplimiento debe evaluarse en detalle durante el proceso de derivación y evaluación para determinar si es un factor modificable. La mala adherencia, a su vez, se puede magnificar durante la transición de la atención pediátrica a la de adultos, por lo que la transición exitosa depende, en parte, de la buena comunicación entre los equipos médicos pediátricos y de adultos^(3,8).

Destacamos que de los pacientes ingresados en lista un porcentaje significativo se trasplantó (9/14, 64,3%) y cuatro pacientes fallecieron en lista. Dos pacientes en nuestra serie fueron rechazados. Uno porque presentaba malformaciones vasculares y otro paciente por causa psicosocial.

Con respecto a la mortalidad postrasplante en este grupo etario, cinco pacientes fallecieron, siendo la causa infecciosa la más frecuente. La mediana de supervivencia condicional en el trasplante pulmonar pediátrico en Uruguay es similar al grupo de adultos. Según datos del registro de la ISHLT, la supervivencia a los 5 años del trasplante es de 54% y a los 10 años alrededor del 36%. En el registro de trasplante español, la supervivencia al año fue de 78% y a los 3 años de 67%⁽¹⁾. Las causas más frecuentes de muerte en los primeros 30 días de vida tras el trasplante pulmonar en niños son el fallo multiorgánico (17%), el fallo cardiovascular (17%), la infección (17%) y el fallo primario del injerto (13,2%)⁽¹⁾. En nuestra serie

la principal causa de muerte en el primer mes también fue el fallo multiorgánico.

La infección y el fallo del injerto son causas frecuentes de mortalidad desde el primer mes al primer año postrasplante. Al igual que en el adulto, el síndrome de bronquiolitis obliterante (SBO), la forma más común de disfunción crónica del injerto pulmonar, es la causa más común de muerte tras el primer año de trasplante^(11,12). La prevalencia de ésta aumenta con el tiempo después del trasplante, siendo el 35% de las causas de mortalidad entre 1 a 3 años y 45,5% a partir de los cinco años del trasplante^(11,11). El SBO se define como una disminución progresiva del VEF1 en ausencia de otros eventos agudos, como el rechazo agudo o la infección. Este se caracteriza histológicamente por la remodelación del tejido fibroproliferativo con cantidades excesivas de depósito de matriz extracelular que da como resultado una oclusión de las vías respiratorias pequeñas sin afectar los alvéolos y el intersticio⁽⁹⁾. Hasta la fecha, el SBO sigue siendo el obstáculo más importante para obtener mejores resultados a largo plazo en todos los grupos de edad⁽¹¹⁾. En esta última fase también son causas de muerte los efectos adversos de la inmunosupresión, por ejemplo, las infecciones⁽⁸⁾. Estos datos son acordes con nuestra realidad, ya que los tres pacientes fallecidos luego del año, se debió a causas infecciosas.

Conclusiones

Los resultados en los pacientes trasplantados en cuanto a características y causas de mortalidad son comparables con los reportados internacionalmente. La mortalidad postrasplante fue algo mayor que en otros estudios, pero creemos que existe sesgo por el bajo número de pacientes, por lo que planteamos que el trasplante sigue siendo una alternativa terapéutica válida en nuestro medio.

Los desafíos de este tratamiento incluyen la disponibilidad limitada de órganos de donantes adecuados, la toxicidad de los medicamentos inmunosupresores necesarios para prevenir el rechazo, la prevención y el tratamiento tanto de infecciones respiratorias como de la bronquiolitis obliterante (las dos principales causas de morbimortalidad a largo plazo), así como maximizar el crecimiento, el desarrollo y la calidad de vida de los receptores.

Referencias bibliográficas

1. De la Serna O, Moreno A. Trasplante pulmonar en niños. *Protoc Diagn Ter Pediatr* 2017; 1:253-64.
2. Freiberger D, Gould A, Forbes P, Manley D, Visner G. Pediatric lung transplant: Correlation of pretransplant condition with post-transplant outcomes. *Pediatr Transplant* 2021;

- 25(2):e13889. doi: 10.1111/petr.13889.
3. Leard L, Holm M, Valapour M, Glanville R, Attawar S, Aversa M, et al. Consensus document for the selection of lung transplant candidates: an update from the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2021; 40(11):1349-79. doi: 10.1016/j.healun.2021.07.005.
4. Sweet S. Pediatric lung transplantation. *Proc Am Thorac Soc* 2009; 6(1):122-7. doi: 10.1513/pats.200808-095GO.
5. Tommasino N, Chao C, Musetti A, Bertolotti A, Lattanzio P, Caneva J, et al. Trasplante pulmonar en Uruguay. *Rev Méd Urug* 2019; 35(1):7-13. doi: 10.29193/rmu.35.1
6. Curbelo P, Cáneva J, Ossés J, Bertolotti A, Álvarez I, Mizraji R, et al. Programa de Trasplante Pulmonar en Uruguay. Nuestra experiencia con un centro regional de referencia. *Rev Arg Med Resp* 2008; 8(3):103-6.
7. Curbelo P. Trasplante pulmonar: revisión. Situación en Uruguay. *Arch Med Interna* 2008; Supl 2:S44-8.
8. Sweet S. Pediatric lung transplantation. *Respir Care* 2017; 62(6):776-98. doi: 10.4187/respcare.05304.
9. Solomon M, Grasemann H, Keshavjee S. Pediatric lung transplantation. *Pediatr Clin North Am* 2010; 57(2):375-91. doi: 10.1016/j.pcl.2010.01.017.
10. Bryant R3rd, Morales D, Schecter M. Pediatric lung transplantation. *Semin Pediatr Surg* 2017; 26(4):213-6. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2017.07.005.
11. Goldfarb S, Benden C, Edwards L, Kucheryavaya A, Dipchand A, Levvey B, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Eighteenth Official Pediatric Lung and Heart-Lung Transplantation Report--2015; Focus Theme: Early Graft Failure. *J Heart Lung Transplant* 2015; 34(10):1255-63. doi: 10.1016/j.healun.2015.08.005.
12. Curbelo P, Cáneva J, Chao C, Ossés J, Vigliano C, Tommasino N, et al. Fenotipos de disfunción crónica del injerto pulmonar. *Rev Am Med Respir* 2018; 18(2):121-4.

Correspondencia: Dra. Verónica Amaro.
Correo electrónico: amarovero85@gmail.com

Disponibilidad de datos

El conjunto de datos que apoya los resultados de este estudio NO se encuentran disponibles en repositorios de acceso libre.

Contribución de los autores

Todos los autores de este manuscrito han contribuido a la concepción y revisión crítica y realizaron la aprobación final de la versión a publicar.

Verónica Amaro, ORCID 0000-0002-3240-9607.

Marcela Perrone, ORCID 0000-0002-5502-9092.

Isabel Moreira, ORCID 0000-0002-5246-0936.

Catalina Pinchak, ORCID 0000-0001-7957-6341.

Nicolás Tommasino, ORCID 0000-0002-7437-8933.

Cecilia Chao, ORCID 0000-0003-4508-2022.

Isabel Villanueva, ORCID 0000-0002-7892-2449.

Katia Marina, ORCID 0000-0002-8513-4221.

Ana Mussetti, ORCID 0000-0003-3014-7591.

Pablo Curbelo, ORCID 0000-0003-4474-3861.