



## REVISIÓN

# Papel de los biomarcadores en el diagnóstico diferencial de la insuficiencia respiratoria aguda en el postoperatorio inmediato del trasplante pulmonar

L. Ruano<sup>a,b,\*</sup>, J. Sacanell<sup>a,c</sup>, A. Roman<sup>a,b,d</sup> y J. Rello<sup>a,b,c</sup>

<sup>a</sup> Vall d'Hebron Institute of Research, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

<sup>b</sup> Centro de Investigaciones Biomédicas en Red (CIBERES), Mallorca, España

<sup>c</sup> Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

<sup>d</sup> Servicio de Neumología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

Recibido el 6 de noviembre de 2012; aceptado el 6 de enero de 2013

Disponible en Internet el 22 de febrero de 2013

### PALABRAS CLAVE

Biomarcadores;  
Trasplante pulmonar;  
Insuficiencia  
respiratoria aguda

### KEYWORDS

Biomarkers;  
Lung transplant;  
Acute respiratory  
failure

**Resumen** Los receptores de un trasplante pulmonar tienen un alto riesgo de presentar numerosas complicaciones durante el postoperatorio inmediato, como la disfunción primaria del injerto, el rechazo agudo del injerto o las infecciones. El síntoma más común será la presencia de insuficiencia respiratoria aguda, y el uso de biomarcadores podría ser de gran utilidad para establecer un diagnóstico precoz de estas entidades.

Hasta la fecha, se han estudiado diferentes biomarcadores, pero ninguno ha demostrado ser el gold estándar en el diagnóstico diferencial de la insuficiencia respiratoria aguda.

En este artículo se expone una revisión de los diversos biomarcadores que han sido estudiados en este campo.

© 2012 Elsevier España, S.L. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

### Role of biomarkers in the differential diagnosis of acute respiratory failure in the immediate postoperative period of lung transplantation

**Abstract** Lung transplant recipients are at high risk of suffering many complications during the immediate postoperative period, such as primary graft dysfunction, acute graft rejection or infection. The most common symptom is the presence of acute respiratory failure, and the use of biomarkers could be useful for establishing an early diagnosis of these conditions.

Different biomarkers have been studied, but none have proven to be the gold standard in the differential diagnosis of acute respiratory failure.

This paper offers a review of the different biomarkers that have been studied in this field.

© 2012 Elsevier España, S.L. and SEMICYUC. All rights reserved.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [laura.ruano@vhir.org](mailto:laura.ruano@vhir.org) (L. Ruano).

## Introducción

En los últimos 20 años, el trasplante pulmonar se ha convertido en un procedimiento establecido para alargar la esperanza de vida y mejorar la calidad de vida en pacientes con patología pulmonar avanzada. Según el registro de la *International Society for Heart and Lung Transplantation*<sup>1</sup> en el 2009 se realizaron 3.272 trasplantes, y durante el primer mes la mayor tasa de mortalidad era la causada por disfunción primaria del injerto (DPI), con un 27,1%, seguida por infecciones (20,1%), y casi un 4% presentaron rechazo agudo.

Así pues, los receptores de un trasplante de pulmón tienen un alto riesgo de presentar numerosas complicaciones durante el postoperatorio inmediato como la DPI, el rechazo agudo del injerto o la aparición de infecciones, como ya se ha comentado. El síntoma más frecuente y común en todas estas entidades clínicas es la insuficiencia respiratoria aguda (IRA). Por este motivo, el diagnóstico diferencial entre cada una de estas entidades puede ser enormemente difícil y tener importantes consecuencias ya que su tratamiento es, en algunos aspectos, completamente diferente; así, en presencia de rechazo agudo, será necesario aumentar los niveles de inmunosupresión; en presencia de DPI, disminuirlos; y ante la aparición de infecciones, iniciar tratamiento antibiótico. De hecho, si bien el diagnóstico de DPI es fundamentalmente clínico, la diferenciación entre rechazo e infección requiere a menudo del estudio anatomopatológico de las muestras obtenidas mediante una fibrobroncoscopia con biopsia transbronquial. No obstante, su uso se encuentra limitado ya que se trata de una técnica invasiva con complicaciones potenciales que pueden llegar a ser graves, sobre todo en pacientes con IRA grave.

A pesar de la existencia de medidas preventivas para el desarrollo de DPI<sup>2</sup>, como la optimización de la preservación pulmonar, minimizar el tiempo de isquemia y la evitación del barotrauma durante el mantenimiento del donante pulmonar, una vez la lesión está establecida, su tratamiento será similar al de pacientes con síndrome de distrés respiratorio. No obstante, se considera adecuada una supervivencia del 80% en el primer año postrasplante, y de un 50% a los 5 años de seguimiento.

El hecho de que el pulmón esté en contacto directo con el exterior, entre otros factores, favorece que el trasplantado requiera altos niveles de inmunosupresión, a pesar de lo cual se mantienen tasas elevadas de rechazo agudo<sup>3</sup>.

Con la intención de mejorar y anticipar el diagnóstico de estas enfermedades se ha investigado la utilidad de diferentes biomarcadores. Definimos «biomarcador» como una característica que puede ser objetivamente medida y evaluada como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patológicos o respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica<sup>4</sup>. Un biomarcador ideal sería aquel que fuera obtenido de manera rápida, de una muestra lo menos invasiva posible y que no precisara una conservación dificultosa y fuera de fácil manipulación. Además, debería ser sensible, reproducible, predictivo y coste-efectivo. La ausencia de marcadores biológicos que puedan predecir la aparición temprana de la enfermedad, la progresión y la gravedad han tenido un impacto negativo en la identificación y desarrollo de tratamientos farmacológicos eficaces dirigidos a la mejora de la morbimortalidad en pacientes críticos.

Se han estudiado numerosos biomarcadores que puedan ser de utilidad para el diagnóstico diferencial de la IRA postrasplante. Sin embargo, su uso en la práctica clínica diaria se encuentra muy limitado, ya que la evidencia disponible es escasa. El presente artículo propone una revisión clínica de la evidencia disponible sobre la utilidad de los diferentes biomarcadores en el diagnóstico diferencial de la IRA en el postoperatorio inmediato del trasplante de pulmón.

## Disfunción primaria del injerto

La DPI es un tipo de lesión pulmonar aguda que se produce en el periodo postrasplante inmediato y que ha sido definida, según el Consenso de la *International Society for Heart and Lung Transplantation*, como hipoxemia de aparición en las primeras 72 h tras el trasplante de pulmón e infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax<sup>5</sup>. Presenta una prevalencia muy variable que oscila entre el 10-40%<sup>6,7</sup> y su aparición tiene importancia pronóstica, asociándose a un aumento de la morbimortalidad intraUCI<sup>6,8,9</sup>. A nivel clínico, la DPI se ha asociado casi exclusivamente con lesiones isquémicas que se producen durante la conservación y posterior reperfusión del pulmón, aunque factores relacionados con el mantenimiento del donante podrían desempeñar un papel importante<sup>10</sup>. En cuanto a su fisiopatología, se caracteriza por un aumento de la concentración de los biomarcadores inflamatorios y de disfunción endotelial y epitelial<sup>11,12</sup>. Por este motivo, se ha analizado la utilidad de diferentes biomarcadores en el diagnóstico de esta entidad, teniendo en cuenta el grado de DPI (tabla 1).

## Citoquinas

Las citoquinas son proteínas de bajo peso molecular que son secretadas por varias células de respuesta inmune. Desempeñan un papel clave en la inflamación y en la regulación de la respuesta inmune. Se han realizado varios estudios para analizar la utilidad de la determinación de citoquinas en el diagnóstico de DPI. En este sentido, se ha demostrado que niveles elevados de interleuquina 8 en el periodo inmediato postrasplante se correlacionan significativamente con el posterior desarrollo de DPI<sup>13</sup>. Por otro lado, se han analizado los cambios en la expresión de varias citoquinas y quimiocinas durante el postrasplante inmediato<sup>14</sup>, observándose un aumento en los niveles plasmáticos de *monocyte chemotactic protein-1* (MCP-1) e IP-10, una proteína inducida por interferón gamma (IFN- $\gamma$ ), implicada en reclutamiento de monocitos y linfocitos en aquellos pacientes que desarrollaron DPI. Estos resultados sugieren que la activación inducida por IFN- $\gamma$  de los macrófagos, y la atracción de los monocitos y las células T efectoras podría tener un papel importante en la patogénesis de la DPI. De hecho, existen datos que demuestran que IP-10 podría ser un factor importante en la lesión del injerto postrasplante cardíaco y renal<sup>15-19</sup>. Por otra parte, la concentración de interleuquina 6 (IL-6), tanto en LBA como en plasma, medida tras las primeras horas del trasplante, está directamente relacionada con el desarrollo de DPI<sup>20</sup>. De igual manera, concentraciones elevadas de interleuquina 8 en LBA del donante favorecen el desarrollo de DPI y condicionan un mayor tiempo de ventilación mecánica en el receptor del trasplante<sup>13</sup>.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3113113>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3113113>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)