

Dése un Respiro: Manejo de los Problemas Pulmonares después del Trasplante

Lunes 2 de mayo de 2022

Presentador: Ajay Sheshadri MD, Centro Oncológico MD Anderson de la Universidad de Texas

La presentación dura 33 minutos con 24 minutos de preguntas y respuestas.

Resumen: Las personas pueden experimentar una variedad de problemas pulmonares en los primeros años después del trasplante. Esta presentación describe problemas pulmonares raros y comunes y los remedios disponibles para tratarlos.

Puntos Destacados:

- Las complicaciones pulmonares no infecciosas ocurren en alrededor del 20% de los receptores de trasplantes. Aumentan al doble la tasa de muerte y son una de las mayores barreras para una vida saludable después del trasplante.
- Las complicaciones pulmonares pueden ocurrir antes o después del trasplante y pueden ser obstructivas, es decir, problemas para expulsar el aire de los pulmones, o restrictivas, es decir, problemas para introducir aire en los pulmones. Estas se conocen colectivamente como enfermedades pulmonares intersticiales.
- El síndrome de bronquiolitis obliterante (SBO) es la EICH del pulmón; debe detectarse y tratarse temprano para obtener un resultado favorable, pero el diagnóstico temprano es un desafío porque los síntomas del SBO son bastante sutiles.

Puntos Clave:

(02:09): Aquí hay una breve historia de cómo la respiración ha sido (mal) entendida desde los griegos hasta el presente.

(09:35): Las complicaciones pulmonares no infecciosas tempranas incluyen hemorragia alveolar difusa, síndrome de neumonía idiopática, neumonía organizada criptogénica y enfermedad venooclusiva pulmonar.

(10:54): La EICH de la piel esclerótica puede afectar la pared torácica y dificultar la respiración.

(11:35): La hemorragia alveolar difusa es una complicación grave que implica sangrado en los pulmones. Por lo general, ocurre poco después del trasplante y necesita atención inmediata.

(14:32): El síndrome de neumonía idiopática es relativamente raro y tiene una alta tasa de mortalidad en el primer año postrasplante. Puede ser difícil de distinguir de las infecciones virales.

(18:35): La neumonía organizada criptogénica (NOC) ocurre en el 1-2% de los receptores de trasplantes. Los síntomas incluyen dificultad para respirar y síntomas similares a los de la gripe. Suele responder a los esteroides.

(20:14): El síndrome de bronquiolitis obliterante (SBO) es la EICH del pulmón. Ocurre en el 5% de los receptores de trasplantes y en el 15% de los que tienen EICH en otro órgano. Debe ser detectado y tratado a tiempo para un resultado favorable.

(24:52): La prueba de EICH pulmonar es importante durante el primer año o dos años después del trasplante cuando aumenta la tasa de EICH pulmonar.

(27:11): La rehabilitación pulmonar puede ayudar con la recuperación de SBO.

(28:42): La detección de SBO se puede realizar con espirómetros domésticos.

Transcripción de la Presentación:

(00:02): [Becky Dame] **Introducción del Orador.** Hola, mi nombre es Becky Dame y seré su moderadora para este taller. Quiero darle la bienvenida al taller Dése un respiro: Manejo de los problemas pulmonares después del trasplante.

Ahora es un placer para mí presentar al Dr. Ajay Sheshadri. El Dr. Sheshadri es el Director Médico del Laboratorio de Pruebas de Función Pulmonar en el Centro Oncológico MD Anderson de la Universidad de Texas y también es profesor asociado en el Departamento de Neumología. Su investigación se centra en la enfermedad de la bronquiolitis obliterante, así como en otros trastornos pulmonares después de un trasplante de células madre, y en las terapias novedosas para tratarlos. Únase a mí para darle la bienvenida al Dr. Sheshadri.

(00:49): [Dr. Ajay Sheshadri] **Descripción general de la Charla.** Muchas gracias. Realmente es un privilegio para mí poder hablarles hoy sobre los problemas pulmonares después del trasplante. Y esto repasará muchos de los diversos problemas pulmonares que vemos después del trasplante de células hematopoyéticas, centrándose particularmente en problemas no infecciosos.

(01:09): Primero, estas son mis revelaciones aquí. Estas son un par de fotos de Houston. Este es Buffalo Bayou Park en la parte superior derecha, y luego en la parte inferior está MD Anderson, donde realmente tengo el privilegio de trabajar. Es un centro oncológico muy conocido, y realmente es un privilegio para mí poder trabajar con toda la gente.

(01:31): Con eso, me gustaría comenzar con los objetivos de aprendizaje. A la derecha está el Astrodome, por cierto, alguna vez conocido como la octava maravilla del mundo. No parece tan maravilloso en estos días, pero es uno de los edificios notables de Houston.

(01:48): **Objetivos de Aprendizaje de la Charla.** Entonces, los objetivos de aprendizaje para hoy. Hablaremos sobre los tipos de lesión pulmonar que pueden ocurrir después del trasplante. Hablaremos sobre algunos de los factores de riesgo para desarrollar este tipo de dificultades pulmonares después del trasplante, algunas de las estrategias de tratamiento que tenemos y finalmente, cómo encontrar un especialista que pueda ayudarnos a manejar las dificultades pulmonares después del trasplante.

(02:09): **Aquí hay una breve historia de cómo la respiración ha sido (mal) entendida desde los griegos hasta el presente.** Primero, quiero hacer algo un poco divertido. Esta es una breve historia de la respiración. Gran parte de lo que sabemos sobre el pulmón en general solo se ha descubierto en los últimos doscientos años. Los primeros filósofos realmente reconocieron la importancia de la respiración. Durante mucho tiempo se pensó que el alma residía en el corazón, y algunos pensaron que el alma residía en la cabeza, y finalmente los filósofos griegos se dieron cuenta de que había una gran importancia en la respiración.

(02:43): Parece ahora que la función principal del pulmón, es de conocimiento común, que es llevar oxígeno a los órganos, exhalar dióxido de carbono, pero en la época de los griegos, nada de esto se sabía. Platón, por ejemplo, se dio cuenta de que la respiración era importante, pero pensó que ocurría a través de los poros de la piel y no a través de la boca, la tráquea y los pulmones. Y Aristóteles pensó que el único propósito de respirar era enfriar el corazón, que él pensaba que era el asiento del alma. Pero aunque no sabían exactamente cómo funcionaba la respiración y cómo funcionaban los pulmones, se dieron cuenta de que tenía un propósito vital.

(03:20): A la derecha, ves a un famoso griego llamado Galen. Su nombre completo es Aelius Galenus, y realmente descubrió cómo funciona el diafragma, y es muy conocido hoy en día por ser un fisiólogo experto. Y cuando consideras cuándo descubrió estas cosas, realmente estaba muy adelantado a su tiempo. Irónicamente, sus sucesores inmediatos lo olvidaron porque pensó que las arterias y las venas del cuerpo eran dos sistemas vasculares separados y no estaban conectados. Y pasaría

mucho tiempo antes de que se descubra la circulación pulmonar, y descubran cómo las arterias y las venas del cuerpo están realmente conectadas y, por supuesto, eso es a través del pulmón.

(04:06): Más de mil años después, hubo un médico egipcio que descubrió que había circulación pulmonar, y sería casi 300 años después cuando finalmente lo confirmara un italiano llamado Realdo Colombo. Finalmente, en 1628, un caballero llamado William Harvey descubrió que la circulación pulmonar conectaba las arterias y las venas del cuerpo. Finalmente, con el advenimiento de la microscopía en la década de 1660, otro científico italiano llamado Marcello Malpighi descubrió que había capilares pulmonares y alvéolos. Luego, finalmente, en 1644, se entendió que el aire era materia, y en realidad tenía peso y sustancia, y esto fue descubierto por un italiano llamado Evangelista Torricelli, y finalmente confirmado por Robert Boyle, quien es famoso por la ley de Boyle.

(04:57): En el contexto de la fisiología humana, John Locke razonó que el aire era necesario para el correcto funcionamiento de la circulación, y en 1774, casi 2000 años después de que los griegos estuvieran tratando de averiguar por qué la respiración era importante, Joseph Priestley descubrió el oxígeno y no fue hasta principios del siglo XX cuando nos dimos cuenta de que el oxígeno se difunde en los pulmones y es necesario para ese propósito vital.

(05:25): Entonces, la importancia de la respiración se conoce desde hace mucho tiempo, pero el funcionamiento exacto de los pulmones es un fenómeno mucho más reciente. Solo para darles una idea de cuánto ha cambiado la ciencia en los últimos cien años, tomó mil años comprender que la sangre circulaba hacia el pulmón. Llevó 500 años comprender que el aire no era solo un vacío, sino que en realidad tenía materia. Se necesitaron otros ciento cincuenta años para darse cuenta de que el oxígeno era vital para el funcionamiento humano, y luego otros ciento cincuenta años para averiguar cómo entraba el oxígeno en el cuerpo a través de los pulmones.

(05:57): **Los pulmones funcionan a través de un ciclo respiratorio complejo.** Con eso, vamos a hablar un poco sobre cómo funciona el pulmón. Pueden pensar en el ciclo de la respiración de esta manera. La respiración se inicia enviando una señal desde el cerebro al diafragma para que se contraiga. Esta es una señal involuntaria, pero, por supuesto, también puede señalar cuándo desea iniciar una respiración voluntariamente. El diafragma se contrae, y luego este se expande a través de la cavidad y la hace más grande. Y lo que hace es que crea una presión negativa, y esa presión negativa hace que el pulmón se expanda pasivamente, y luego se infla con aire porque la presión ahora dentro del pulmón es más baja que la del exterior. Y esto continúa hasta que el pulmón alcanza la inspiración completa. En ese punto, puede exhalar pasivamente o exhalar con fuerza usando algunos de los otros músculos.

(06:41): **Las estructuras llamadas alvéolos son donde ocurre la magia en el pulmón.** Entonces, el aire ambiental ingresa a las vías respiratorias y se mete en estas pequeñas estructuras en forma de saco llamadas alvéolos, y los alvéolos son realmente donde ocurre la magia en el pulmón. Lo que sucede aquí es que el aire ingresa a los alvéolos, y los alvéolos son estructuras muy, muy delgadas en forma de saco, y el oxígeno puede difundirse fácilmente del aire a la sangre. Y el dióxido de carbono se difunde fuera de la sangre hacia los alvéolos, y luego, cuando exhalas, estás exhalando una concentración de dióxido de carbono ligeramente más alta que la que estás inhalando. El dióxido de carbono es un subproducto de un metabolismo normal, y es una especie de producto de desecho en este sentido. Por lo tanto, es muy importante tanto para llevar oxígeno a la sangre como para asegurarse de eliminar el dióxido de carbono de la sangre, porque eso puede tener algunas consecuencias negativas para la salud. Entonces, ¿por qué el pulmón es tan importante para los receptores de trasplantes de células hematopoyéticas?

(07:42): Una de las cosas que ha sucedido en los últimos 30 años, por supuesto, el trasplante de células hematopoyéticas no es tan viejo si se considera cuánto trabajo se ha hecho para identificar por qué el pulmón es importante. Bueno, es realmente impresionante pensar en eso en los años cincuenta y sesenta, hemos sido capaces

de trasplantar las células madre de otra persona a su cuerpo y curar ciertos tipos de cáncer. Y en los últimos 30 años, la mortalidad ha disminuido bastante. Pero uno de los problemas con los que nos hemos encontrado ahora es que las complicaciones pulmonares, y especialmente las complicaciones pulmonares no infecciosas, se están volviendo prioritarias, por lo que a medida que resolvemos algunos problemas, otros problemas adquieren mayor importancia.

(08:20): Las complicaciones pulmonares no infecciosas ocurren en aproximadamente el 20% de los receptores de trasplantes. Duplican la tasa de mortalidad y son una de las mayores barreras para una vida saludable después del trasplante. Estas complicaciones pulmonares no infecciosas ocurren en aproximadamente el 20 % de los receptores de trasplantes y aumentan al doble la tasa de muerte, por lo que casi duplica la mortalidad. Estos son eventos realmente significativos que debemos trabajar más para prevenir. Aparte de la recaída, las complicaciones pulmonares son una de las mayores barreras para una vida saludable después del trasplante, y Anne Bergeron, quien es una de mis contrapartes en Europa, mostró mejor este trabajo. Publicó esto en el European Respiratory Journal en 2018.

(08:54): Las complicaciones pulmonares pueden ocurrir temprano o tarde después del trasplante y pueden ser obstructivas (aire que sale) o restrictivas (aire que entra). Hay una forma sencilla de conceptualizar las complicaciones pulmonares no infecciosas. Puede pensar en cuándo ocurren, por lo que esto se define un poco arbitrariamente como temprano, que es en los primeros meses, y tardío, que es después de los primeros meses. Y luego cómo, si también afectan su respiración. ¿Es un trastorno obstructivo, por lo que es difícil sacar el aire? Y esto es algo así como enfermedades como la EPOC o el asma. ¿O es restrictivo? ¿Es difícil que entre aire? Estas son enfermedades a las que a veces nos referimos colectivamente como enfermedades pulmonares intersticiales, y cuando las miras en este contexto, estas son algunas de las enfermedades de las que hablaremos hoy.

(09:35): **Hay muchos tipos de complicaciones pulmonares; el síndrome de bronquiolitis obliterante o enfermedad de injerto contra huésped pulmonar (EICH) es uno de los más importantes.** Las complicaciones pulmonares no infecciosas tempranas incluyen hemorragia alveolar difusa, síndrome de neumonía idiopática, neumonía organizada criptogénica y enfermedad venooclusiva pulmonar. Si pensamos en las complicaciones tardías, una vez más, la neumonía organizada realmente puede ocurrir de manera temprana o tardía. Y luego, una de las complicaciones más importantes, que es un foco de mis intereses clínicos y de investigación, es el síndrome de bronquiolitis obliterante, o enfermedad de injerto contra huésped de pulmón.

(10:07): **La bronquiolitis obliterante es el trastorno obstructivo más común después del trasplante.** En términos de enfermedad restrictiva versus obstructiva, el síndrome de bronquiolitis obliterante es el trastorno obstructivo más común. La mayoría de los otros trastornos no tendrán obstrucción del flujo de aire. Así que esto es realmente importante. Cada vez que vemos una prueba de función pulmonar que tiene obstrucción del flujo de aire, eso realmente nos da la alarma de que podría ser una nueva enfermedad de injerto contra huésped. Y como veremos, esto es algo que queremos detectar temprano y queremos tratar temprano.

(10:34): **Otras complicaciones pulmonares no infecciosas son restrictivas.** Todas las demás complicaciones pulmonares no infecciosas son restrictivas, por lo que suele presentarse con una menor capacidad pulmonar. Esto también presenta un pequeño desafío para nosotros, porque a veces es difícil distinguirlos entre sí. Entonces tenemos que hacer pruebas como broncoscopia, por ejemplo, para saber si es una infección o para saber el tipo de inflamación.

(10:54): **La EICH esclerótica afecta la pared torácica y también puede dificultar la respiración.** Y finalmente, hay una condición no pulmonar importante que también puede restringir la respiración, y es la esclerosis troncal o EICH esclerótica del tórax y la pared torácica. En este caso, casi puede pensar en ello como una banda elástica apretada alrededor de su pecho, donde no puede respirar profundamente, porque la

piel básicamente impide que los pulmones se expandan correctamente. Esto puede afectar la función pulmonar y, a menudo, puede afectar bastante la función pulmonar, pero afortunadamente la piel tiene una mayor capacidad regenerativa que el pulmón y, a veces, con el tratamiento adecuado, podemos lograr que las personas respiren mejor incluso si tienen esclerosis significativa.

(11:35): **La hemorragia alveolar difusa implica un sangrado en el pulmón y se puede diagnosticar con una broncoscopia.** La primera enfermedad de la que voy a hablar es la hemorragia alveolar difusa. Esta es una enfermedad que se caracteriza por sangrado en el pulmón, que es lo que significa la palabra hemorragia, y esto suele presentarse con una dificultad en la oxigenación. El diagnóstico se hace con un retorno cada vez más sanguinolento en el lavado broncoalveolar, y aquí se puede ver en esta imagen de la derecha, que si miran el vial del extremo izquierdo, el líquido, que debería ser transparente, tiene un poco de tinte rosa. Y luego, a medida que avanza de izquierda a derecha, puede ver que se vuelve más y más sangriento.

(12:11): Esta es realmente una prueba distintiva de cómo diagnosticamos una hemorragia, por lo que la broncoscopia, si no está familiarizado con ella, es un poco como una endoscopia digestiva alta o una colonoscopia. Usamos una cámara que está al final de un alcance flexible. Y generalmente entramos por la nariz, pero algunas personas entran por la boca, y simplemente seguimos las vías respiratorias a través de la parte posterior de la garganta, pasamos las cuerdas vocales y entramos en la tráquea y en los pulmones. Por lo general, se realiza con sedación consciente con agentes como midazolam o fentanilo, pero en ocasiones también se puede realizar con anestesia general. Es un procedimiento relativamente simple. Pero a veces, cuando las personas tienen hemorragia alveolar difusa, tienen dificultad para respirar y, por lo tanto, es posible que no toleren el procedimiento tan bien como alguien más saludable.

(13:02): **El tratamiento puede incluir esteroides o agentes anticoagulantes.** Así es como se ve una tomografía computarizada de alguien con hemorragia alveolar. El sangrado en los pulmones en realidad puede ser el resultado de plaquetas bajas,

que son relativamente comunes en la fase inicial del trasplante, o lesión por radiación, que comúnmente se identifica como un factor de riesgo de hemorragia alveolar. Por lo general, tratamos esto con esteroides y, a veces, usamos agentes anticoagulantes, pero en realidad la evidencia de ambos es bastante limitada.

(13:29): Aparte, una de las razones por las que usamos esteroides es que vemos hemorragia alveolar fuera del trasplante en personas que tienen trastornos autoinmunes. Pero en realidad no está claro si la inflamación es la fuerza impulsora detrás de todas las causas de hemorragia después del trasplante. Puede haber muchas razones por las que tiene este sangrado en el pulmón, y puede que no sea el tipo de inflamación que vemos fuera del trasplante. Entonces, una cosa que advertiría es asumir que esas condiciones son lo mismo.

(13:59): **La hemorragia alveolar difusa es una complicación grave que generalmente ocurre poco después del trasplante y requiere atención inmediata.** En cualquier caso, esta es una complicación muy grave y nos la tomamos muy en serio. Tratamos de diagnosticarlo lo antes posible y debemos abordarlo de inmediato. Esto es algo que ocurre muy temprano en el trasplante y, con suerte, para cuando llegue al día 100, esto ya no es algo que se considere.

(14:23): **El síndrome de neumonía idiopática también puede ocurrir en los primeros meses posteriores al trasplante.** La siguiente complicación es algo llamado síndrome de neumonía idiopática, y el síndrome de neumonía idiopática se llama así porque idiopático significa que no sabemos la causa, pero parece una neumonía. Esta es una complicación pulmonar no infecciosa bastante grave que ocurre generalmente en los primeros meses después del trasplante, generalmente en los primeros tres meses. Parece una neumonía infecciosa grave, pero por definición, no debe haber evidencia de infección.

(14:50): Una de las cosas interesantes es que el nombre de síndrome de neumonía idiopática proviene de una época anterior a la generalización de las pruebas de PCR para detectar reacciones virales. Es posible que esté familiarizado con las pruebas

de PCR ahora que, en la pandemia de COVID, esa es una de las formas en que confirmamos el diagnóstico de COVID. Lo que hace la prueba PCR es básicamente buscar fragmentos genéticos y los amplifica, y los compara para ver si se ajustan a la firma genética de ciertos virus.

(15:22): **Puede ser difícil distinguir el síndrome de neumonía idiopática de las infecciones virales.** Tenemos paneles que tienen una cantidad limitada de virus y, cuando comenzamos a usarlos, nos dimos cuenta de que algunos de los casos que eran neumonía idiopática eran en realidad este tipo de virus. Pero más recientemente hay alguna evidencia de que podría deberse a un virus del herpes humano. Estos son, por supuesto, como el virus del herpes simple, que causa el herpes labial, pero hay varios de estos virus, y uno específico se llama HHP-6, que no causa neumonía en humanos. Pero más recientemente, esto es algo que se identificó en casi la mitad de los casos de síndrome de neumonía idiopática, y es algo que reconocemos cada vez más como un patógeno.

(16:06): **El síndrome de neumonía idiopática tiene varios síntomas distintos.** La forma en que definimos el síndrome de neumonía idiopática es... Estos son los criterios de la ATS (American Thoracic Society). Necesita tener una lesión alveolar, y la forma en que definimos esto son infiltrados alveolares multilobulares con síntomas y signos de neumonía. Debe tener dificultad para respirar o hipoxemia o algo así. Y nueva restricción pulmonar o hipoxemia, lo que significa bajo nivel de oxígeno. Y no debe tener ninguna evidencia de infección del tracto respiratorio o disfunción cardíaca o renal, porque si tiene problemas con el corazón o los riñones, también puede tener líquido que se derrame en los pulmones, lo que también puede parecerse a este tipo de neumonía idiopática.

(16:44): **El síndrome de neumonía idiopática es relativamente raro y está asociado con dosis altas de quimioterapia y/o radiación antes del trasplante; tiene una alta tasa de mortalidad en el primer año postrasplante.** Ocurre en alrededor del tres al cuatro por ciento de los receptores de trasplantes de células hematopoyéticas, por lo que es un trastorno relativamente raro y un factor de riesgo importante es el

acondicionamiento mieloablatoivo. Esto es cuando tienes un acondicionamiento de mayor intensidad para tratar de erradicar los cánceres. Se asocia con una mortalidad muy alta. Casi el 70 % de las personas que desarrollan esto morirán dentro del año posterior al trasplante. Así que es algo, de nuevo, que nos tomamos muy en serio, y el tratamiento son altas dosis de esteroides. Hay algunos datos para [el uso de] agentes como el etanercept, que es un inhibidor de una citoquina inflamatoria llamada factor de necrosis tumoral, pero la verdad es que esto es algo en lo que tenemos que trabajar más para entenderlo mejor, para poder tratarlo mejor.

(17:27): **La enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP) implica la cicatrización de las vénulas pulmonares y es muy rara.** La siguiente enfermedad de la que hablaré es la enfermedad venooclusiva pulmonar. Esta es una complicación pulmonar no infecciosa muy, muy rara, y la incidencia es tan baja que no estoy seguro de poder citar una incidencia precisa. Lo que pasa aquí es que tiene cicatrización de las vénulas pulmonares. Las vénulas son pequeñas venas. Los síntomas incluyen dificultad para respirar e hipoxemia, y generalmente hay una erupción cutánea con aumento de peso o hinchazón que ocurre alrededor del momento de la EVOP. Hay algunos datos limitados sobre los medicamentos que se han usado en la enfermedad venooclusiva hepática, que ocurre con mayor frecuencia, y esto incluye un medicamento llamado defibrotide, pero esta es otra condición muy rara.

(18:07): Incluso en la EVOP que ocurre en la población general, el tratamiento a menudo es desconocido y, en algunos casos, esos pacientes requieren un trasplante de pulmón. Afortunadamente, esto es algo que ocurre muy, muy raramente, lo vemos muy, muy raramente, porque la mortalidad es muy alta y no queremos que nadie sufra esto. Y desafortunadamente, debido a que es tan raro, tenemos mucho trabajo por hacer para comprender qué lo impulsa y cómo podemos prevenirlo.

(18:35): **La neumonía organizada criptogénica (NOC) ocurre en el 1-2% de los receptores de trasplantes.** La siguiente de la que voy a hablar es la neumonía organizada criptogénica. Esto es algo que ocurre un poco más comúnmente ahora.

Ocurre en alrededor del uno al dos por ciento de los receptores de trasplantes, y ahora entendemos un poco mejor que esto ocurre a menudo después de una infección viral. Entonces, los virus respiratorios a menudo preceden a esta neumonía organizada. Esto es algo que notamos en MD Anderson como un factor de riesgo común, y creo que ahora está muy claro para el público que los virus pueden causar este tipo de reacción, porque también es una de las reacciones comunes que ocurre después de COVID 19.

(19:11): **La neumonía organizada criptogénica se manifiesta como dificultad para respirar y síntomas similares a los de la gripe, pero generalmente responde a los esteroides.** La NOC se manifiesta como un inicio lento de dificultad para respirar, generalmente precedido por un pródromo similar a la gripe. Nuevamente, eso puede deberse a la infección viral respiratoria. Pero a diferencia de las otras cosas que presenté hasta ahora, la NOC generalmente responde a los esteroides. La mayoría de los casos responden a los esteroides. La forma en que tratamos la NOC es que comenzamos con esteroides y generalmente tratamos durante aproximadamente ocho a 12 semanas. Y la razón por la que tratamos durante tanto tiempo es que si se reducen los esteroides demasiado pronto, es posible que hubiera recurrencia de la NOC. Hay casos raros de NOC grave, y es posible que tengamos que agregar inmunosupresores adicionales como micofenolato mofetilo o CellCept, pero los datos son muy limitados. Afortunadamente, la mayoría de los casos responden muy bien a los esteroides, por lo que cuando vemos esto, podemos tratarlo de inmediato. A menudo podemos revertirlo y minimizar la cantidad de cicatrices. En una minoría de casos, vemos cicatrices significativas y, de nuevo, esto es algo que nos tomamos en serio, pero afortunadamente es algo que podemos tratar con bastante éxito.

(20:14): **El síndrome de bronquiolitis obliterante (SBO) es la EICH del pulmón; debe detectarse y tratarse a tiempo para un resultado favorable.** La última enfermedad de la que voy a hablar es el síndrome de bronquiolitis obliterante. Esta es la enfermedad de injerto contra huésped del pulmón. Esto ocurre en aproximadamente el cinco por ciento de los receptores de trasplantes y hasta en el 15% de los pacientes que tienen alguna otra forma de EICH, más comúnmente la piel o el

intestino. El pronóstico de los pacientes ha mejorado drásticamente en las últimas dos décadas porque entendemos mejor la enfermedad, la detectamos mejor. Pero si se diagnostica esta enfermedad tarde, la tasa de mortalidad puede llegar al 80% 10 años después del diagnóstico. Entonces, nuevamente, esto es algo que nos tomamos en serio, queremos detectarlo temprano, y cuanto antes lo detectemos, mejor les irá a los pacientes.

(20:54): **Los dos principales factores de riesgo de la bronquiolitis obliterante son la EICH de otro órgano o las infecciones virales respiratorias.** Una de las cosas interesantes con la pandemia de COVID es que vimos menos casos de SBO, y esto es solo una anécdota, pero podría deberse a que hubo menos de otros virus respiratorios que se transmitieron en la comunidad. No está del todo claro por qué los virus desencadenan SBO. Esto es algo que estamos investigando activamente, junto con algunos colegas, para identificar por qué las infecciones virales parecen desencadenar la EICH del pulmón.

(21:30): **La obstrucción del flujo de aire es un síntoma importante del síndrome de bronquiolitis obliterante.** Esta es una diapositiva bastante ocupada, pero este es el criterio del Instituto Nacional de Salud para diagnosticar el síndrome de bronquiolitis obliterante. Y lo voy a desglosar de una manera que sea un poco más manejable. Lo primero que buscamos es evidencia de obstrucción del flujo de aire. Como mencioné al principio de la charla, el síndrome de bronquiolitis obliterante es la única complicación pulmonar no infecciosa obstructiva, por lo que buscamos una relación de cuánto puede soplar [un paciente] en un segundo versus cuánto [el paciente] puede soplar en total, y tratamos de ver si eso es menos del 70%.

(22:00): la mayoría de las veces ese número es 80% o más. Una vez que llega al 70 %, a menudo se encuentra en el quinto percentil inferior de la población, y si está por debajo de eso, consideramos que tiene una obstrucción del flujo de aire. También exigimos que tenga una disminución de al menos el 10 %, que debería ser del 10 %, durante dos años. El FEV1 no debe corregirse a más del 75 %. Nuevamente, estos son los criterios del Instituto Nacional de Salud. Una de las desventajas de exigir un

umbral del 75% es que potencialmente introduce un retraso en el diagnóstico. Pero si mueve ese número cada vez más alto, obtendrá más y más falsos positivos. Entonces, es una compensación entre lo que llamamos sensibilidad, que es nuestra capacidad para detectar la enfermedad, y especificidad, que es nuestra capacidad para descartar cosas que no son la enfermedad.

(22:53): En el caso de SBO, también requerimos que no haya una infección activa, y esto se debe a que ciertas infecciones, particularmente los virus, pueden causar una obstrucción del flujo de aire, que es transitoria. Esto nuevamente es un desafío, porque los virus son un factor de riesgo para el SBO, pero también pueden crear una bronquiolitis, que es transitoria y no es lo mismo que la EICH pulmonar.

(23:17): **El atrapamiento de aire es otro signo de SBO.** Finalmente, buscamos atrapamiento de aire en tomografía o buscamos atrapamiento de aire en las pruebas de función pulmonar. Si alguien tiene enfermedad de injerto contra huésped crónica extrapulmonar, y esta es la gran mayoría de los pacientes, entonces no necesita una de esas dos características. Pero si no tiene la enfermedad de injerto contra huésped crónica extrapulmonar, los Institutos Nacionales de Salud en realidad recomiendan que se haga una biopsia. No entraré en detalles, pero una biopsia es un poco controvertida y puede estar asociada con muchos efectos secundarios.

(23:46): **El diagnóstico temprano es un desafío porque los síntomas del SBO son bastante sutiles.** Por lo general, es mejor diagnosticar SBO temprano en su curso. En otras palabras, cuando detectamos pacientes que están menos enfermos, a esos pacientes a menudo les va mejor. No está del todo claro si se trata de una asociación simplemente causal, pero parece relativamente razonable sugerir que una mejor detección de esta enfermedad podría llevarnos a tratarla mejor. Pero, ¿por qué no podemos diagnosticar SBO temprano de manera consistente? ¿Cuál es el problema por el que no realizamos las pruebas de detección tan bien como podríamos y algunos pacientes acuden a nosotros con SBO más avanzado?

(24:17): Un problema es que es muy difícil diagnosticar SBO porque los síntomas son bastante sutiles. Puede ser difícil distinguir la dificultad para respirar y la fatiga de otras afecciones, como la fatiga posterior al trasplante, la anemia o las infecciones virales, que son bastante comunes durante el primer año después del trasplante. Exámenes de función pulmonar, la mayoría de los lugares lo hacen con una agenda en la que se realizan dos o tres pruebas en el primer año. Por ejemplo, en el MD Anderson, hacemos las pruebas el día 100, que es aproximadamente tres meses después del trasplante, y luego a los seis y 12 meses después del trasplante.

(24:52): **La prueba de EICH pulmonar es importante durante el primer año o dos después del trasplante cuando aumenta la tasa de EICH pulmonar.** Una de las cosas que acabamos de publicar y mostrar, y no tengo la referencia aquí porque se aceptó el mes pasado, pero la tasa de pruebas cae sustancialmente en el segundo año, pero la tasa de EICH pulmonar realmente aumenta alrededor de los nueve a 12 meses después del trasplante. Es casi como si nos desviáramos justo cuando la tasa de SBO está aumentando. Y esto es algo que espero que podamos cambiar de una forma u otra porque, así como nos detenemos para realizar pruebas de función pulmonar, la tasa de SBO en realidad aumenta y realizamos pruebas con más frecuencia en un momento en que la tasa de SBO es relativamente más baja.

(25:30): Finalmente, no hay forma de diagnosticar esto con imágenes de tórax, aparte de algunas técnicas avanzadas, que puede leer si está familiarizado con la literatura, se denominan MRP o mapeo de respuesta paramétrica. Y hay algunas otras técnicas también. Todavía no están realmente listos para la clínica, por lo que es algo que, si mira una tomografía computarizada, tampoco le va a aparecer. Entonces, esto es algo que realmente podría pasar desapercibido hasta que se convierta en un gran problema.

(25:54): **El tratamiento para el SBO es inmunosupresión sistémica y corticoides inhalados.** El pilar del tratamiento para el SBO es la inmunosupresión sistémica y los corticosteroides inhalados. Solíamos usar algo que es fluticasona, que se usa como sustituto de un corticosteroide inhalado general, azitromicina, y hablaré un poco

más sobre eso. Y, por último, montelukast, que es un fármaco que se utiliza a menudo para tratar los tipos de inflamación alérgica. Más recientemente, ha habido algunas preocupaciones de que la azitromicina podría aumentar la tasa de recaída del cáncer. Esto se basa en un estudio realizado por Anne Bergeron, mi colega en Francia, quien mostró que la azitromicina, que se administró en el momento del acondicionamiento para prevenir el SBO, en realidad dio como resultado una tasa más alta de recaídas y también, lamentablemente, una tasa más alta de SBO. Está trabajando un poco para averiguar por qué sucedió eso, porque no está del todo claro.

(26:43): A menudo consideramos terapias de segunda línea, por lo que hay un par que usamos con frecuencia aquí, como ruxolitinib y belumosudil. Pero una cosa que está muy clara es que las terapias de segunda línea que funcionan bien para la EICH no pulmonar generalmente no funcionan tan bien en los pulmones. Los pulmones son un poco raros, no responden a la terapia. Así que esta es un área en la que estoy muy interesado para descubrir cómo tratar el SBO refractario.

(27:11): **La rehabilitación pulmonar puede ayudar con la recuperación del SBO.**

Finalmente, si tiene SBO, pregunte a sus médicos acerca de la rehabilitación pulmonar. Esto es básicamente como el ejercicio, y la forma en que se lo digo a los pacientes es así. ¿Qué es la rehabilitación pulmonar? Es un enfoque multimodal donde mejoramos el acondicionamiento aeróbico. Por lo tanto, a menudo hacemos que la gente haga ejercicio en la cinta de correr o en una bicicleta, y también los mezclamos un poco, para los que no están acostumbrados a los ejercicios. De alguna manera está manteniendo su cuerpo mejorando constantemente. También hacemos cosas para mejorar la fuerza muscular. Por ejemplo, pesas ligeras o bandas de resistencia. También hacemos cosas para mejorar el equilibrio, para restaurar algunas de las funciones del cuerpo.

(27:52): Esto es casi como tener un entrenador personal. Enseñamos a los pacientes en función de dónde están y dónde creemos que pueden llegar y dónde quieren estar. Y finalmente, también los ayudamos a sobrellevar los síntomas de dificultad

para respirar. Esto es bastante intensivo en tiempo. Requiere de dos a tres sesiones por semana. Por lo general, es de una hora a una hora y media, y puede requerir hasta seis meses de terapia.

Los datos son bastante limitados en el trasplante de células hematopoyéticas, pero en un estudio pequeño, los pacientes con SBO, 10 de 11 que se sometieron a trasplante de pulmón o rehabilitación pulmonar después del trasplante de células hematopoyéticas, tuvieron una mejor función física y menos dificultad para respirar después de esto. Y esto no debería sorprendernos porque, aunque no consigamos que los pulmones mejoren, sabemos que el ejercicio mejora los músculos.

(28:42): La detección del SBO se puede realizar con espirómetros domésticos.

Finalmente, quiero hablar un poco sobre la detección del SBO en la era digital. He comenzado a usar algunos espirómetros domésticos nuevamente, principalmente en un entorno de investigación, pero nos encantaría ver esto en la clínica. Y estamos trabajando para ver cómo podemos hacer que las compañías de seguros paguen esto para que realmente podamos implementarlo a gran escala. Tanto yo como Guang-Shing Cheng, mi colaborador en el Fred Hutch Cancer Center, hemos demostrado que la espirometría en el hogar es fácil y reproducible. Y más recientemente demostramos que puede ser rentable si se considera el costo. Este es solo el costo económico, por supuesto que el costo económico no es lo más importante. Lo más importante es el impacto en la vida de los pacientes.

(29:19): Pero incluso si tuviéramos que reducirlo a un costo económico, la bronquiolitis obliterante es una enfermedad muy costosa si consideramos los recursos que invertimos en un trasplante de células hematopoyéticas. Nuevamente, esta es una forma un poco desapasionada de verlo. Lo más importante es cómo se sienten los pacientes y conseguir que se sientan mejor. Pero si tuviera que ponerlo en términos económicos, si desarrolla SBO, eso tiene un costo enorme para los pagadores. Entonces, si podemos encontrar formas de detectarlo que cuesten una fracción de eso, entonces espero que podamos demostrar que realmente podemos

desarrollar y usar tecnologías modernas para detectar SBO de una manera que sea más completa.

(29:58): Podemos hacer este monitoreo de la función pulmonar con más frecuencia en el hogar. Enviamos a la gente a su casa con espirómetros que prácticamente podrían caber en el bolsillo. Son pequeños dispositivos diminutos. Y por lo general, si vemos una caída del 10 %, eso a menudo indica una caída real, pero tenemos que hacer que la gente venga a la clínica en ese momento y asegurarse de que no sea una infección, debilidad o alguna otra condición. Así que nos hemos vuelto bastante buenos para descifrar esto, pero al final del día, todavía debemos tener un encuentro cara a cara para confirmarlo. Pero es de esperar que esta sea la ola del futuro. Y creo que el COVID mostró, realmente, el beneficio de hacer estrategias de telemonitoreo y telesalud.

(30:35): Entonces, ¿cuáles son los costos potenciales o cuáles son las desventajas potenciales de la espirometría en el hogar? Bueno, hay un costo. Tenemos que convencer a los contribuyentes de que esto es importante. Espero que podamos convencerlos de que les ahorrará dinero. Y estoy muy convencido de que mejorará la vida de los pacientes. Además, existe cierta carga para los pacientes. Se tarda unos cinco minutos por sesión, pero sé que los receptores de trasplantes tienen mucho de qué preocuparse, y esto es solo una cosa más.

(31:01): **No queremos sobrediagnosticar SBO y causar estrés indebido a los pacientes.** Tampoco queremos sobrediagnosticar SBO porque, como les mostré, el SBO es difícil de diagnosticar. No tenemos grandes biomarcadores. Esto es algo en lo que trabajo arduamente, pero es algo que aún no está listo para el horario de máxima audiencia, por lo que hasta que demos que estos biomarcadores funcionan, no queremos sobrediagnosticar SBO y causar angustia indebida a los pacientes. También es difícil organizar un seguimiento adecuado. Una vez más, todos estos son problemas solucionables, y estos son problemas que no deberían desalentar a nadie de hacer este tipo de cosas, pero a veces es difícil tratar de hacer que la gente venga de lejos y vea a un neumólogo. Yo diría que todos estos son

solucionables, y que la espirometría domiciliaria es algo que deberíamos implementar ampliamente en los centros de trasplante.

(31:40): **Los receptores de trasplantes deben encontrar un buen neumólogo local para el tratamiento de seguimiento.** Finalmente, animaría a todos a encontrar un buen neumólogo de su vecindario. Si vive cerca de un centro oncológico, debe ver a un neumólogo afiliado a ese centro oncológico, porque desea ver a alguien que atienda a muchos receptores de trasplantes. Hay muchas cosas únicas a considerar y se necesitan algunos matices para entender. Sé que cuando comencé aquí en MD Anderson, probablemente me tomó alrededor de un año o dos comprender realmente todos los matices. E incluso entonces sigue siendo un proceso de aprendizaje continuo. Es algo en lo que siempre podemos mejorar.

(32:11): Si no puede hacer eso, en estos días podemos hacer tele visitas, así que trate de ver si eso también es una posibilidad. Y luego también busque a alguien en el directorio de EICH [ofrecido en línea por BMT InfoNet] y vea si podemos ayudarlo a coordinarlo con un neumólogo cerca de usted o incluso verlo en nuestra clínica. Estoy realmente comprometido a ayudar a las personas a prevenir y tratar esta afección. Con eso, me gustaría abrir a las preguntas con la ayuda de nuestros equipos moderadores.

Sesión de Preguntas y Respuestas

(32:42): [Becky Dame] Gracias, Dr. Sheshadri, por la excelente presentación. Ahora aceptaremos preguntas. Nuestra primera pregunta es, Dr. Sheshadri, **¿qué es lo más importante que hay que hacer para mejorar la EICH pulmonar?**

(33:13): [Dra. Ajay Sheshardi] Esta es una gran pregunta, y creo que también se relaciona un poco con la siguiente pregunta, **¿se puede revertir y mejorar el daño a los pulmones?** Estas cosas van un poco de la mano.

(33:23): Cuando diagnosticamos EICH pulmonar temprano, a veces atrapamos las vías respiratorias donde potencialmente podemos recuperar algo de la función pulmonar. Pero cuanto más tiempo pasa, más difícil es hacerlo. A veces podemos llegar a un punto en el que podemos evitar que el pulmón empeore, pero en realidad no podemos mejorar el pulmón. Y creo que esto tiene que ver con el hecho de que el pulmón realmente no tiene muchas células madre de las vías respiratorias cuando se compara con otros órganos como el intestino o la piel.

(33:52): Cuando pensamos en una lesión y en la recuperación de una lesión, los pulmones y las vías respiratorias realmente no se recuperan tan bien como la piel y otros órganos. A veces, lamentablemente, la EICH pulmonar en realidad no mejora. Esto es algo muy molesto para los pacientes y un gran desafío para nosotros también. En esos casos, tratamos de evitar que empeore, pero ¿hay algo que podamos hacer mejor? Una vez más, señalaría la rehabilitación pulmonar.

(34:20): Voy a hacer una analogía con la EPOC [enfermedad pulmonar obstructiva crónica]. EPOC, cuando la gente fuma, el pulmón a menudo no se recupera donde estaba antes. A veces no se recupera en absoluto. Pero en esos casos, tenemos una gran cantidad de datos que muestran que la rehabilitación pulmonar no solo mejora los síntomas del paciente, sino que también puede mejorar resultados como la exacerbación de la EPOC y la hospitalización. Entonces construye una reserva. Es ejercicio. Entonces, incluso si los pulmones no mejoran, podemos mejorar los músculos. Se podría pensar en los músculos como los verdaderos motores del cuerpo y, por lo tanto, cuanto más eficientes sean los motores, menos tendrá que usar su sistema de escape, que son sus pulmones.

(35:02): Con la rehabilitación pulmonar, podemos mejorar la vascularización en los músculos, mejoramos el flujo de sangre a los músculos. Mejoramos la eficiencia de los músculos a nivel macro y hasta llegar a una escala celular. Entonces, no hacemos trabajar los pulmones con tanta fuerza. Entonces, si tenemos una unidad de trabajo dada, por ejemplo, si desea tomar una ducha o hacer su cama, estas son cosas que a menudo damos por sentadas hasta que nuestros pulmones tengan

problemas. Podemos hacerlo más fácil mejorando la fuerza muscular, incluso si la función pulmonar no ha cambiado significativamente.

(35:33): Entonces eso es lo que diría, es que si no ha probado la rehabilitación pulmonar, se lo recomiendo enfáticamente. Es como el ejercicio, y realmente, cuando piensas en los efectos secundarios y los riesgos, se trata de una intervención de tan bajo riesgo como pueda concebir.

(35:49): [Becky Dame] Creo que acaba de responder esta pregunta, pero **¿los ejercicios pulmonares específicos ayudan más que el ejercicio general, como caminar?**

(35:58): [Dr. Ajay Sheshadri] Sí, algunos de los ejercicios pulmonares que hacemos... Supongo que podemos dividir esto un poco.

(36:04): El pulmón no es realmente un músculo, por lo que hay ciertos ejercicios de respiración que pueden ayudar a calmar la respiración y reducir la dificultad para respirar, pero el diafragma funciona todo el tiempo. Cuando el diafragma no está atrofiado o tenso, es difícil lograr que sea realmente más eficiente de lo que es, porque ya está funcionando a pleno rendimiento.

(36:27): Por otro lado, los músculos no lo son. Entonces, los ejercicios generales como caminar o andar en bicicleta son realmente buenos ejercicios para alguien con EICH pulmonar. Diría que cuando hablamos de ejercicios pulmonares, los ejercicios de respiración tienen valor para reducir la dificultad para respirar y tratar de ayudar cuando siente que tiene dificultad para respirar. Pero en términos del mayor valor para prevenir la disnea, diría que el ejercicio aeróbico como caminar o andar en bicicleta es realmente excelente.

(37:01): [Becky Dame] Perfecto, muchas gracias. Tenemos otra pregunta. Creo que ya ha respondido esto también, justo al final de su presentación. Entonces, **¿hay**

algunos dispositivos domésticos disponibles para que el paciente realice pruebas de función pulmonar?

(37:15): [Dr. Ajay Sheshadri] Sí. Esto es algo que realmente me gustaría ver donde los pacientes no tienen que gastar un centavo para obtenerlo, y solo nos haríamos cargo del costo. Esa es una pequeña meta de aspiración en este momento. Es algo en lo que estoy trabajando activamente, he estado trabajando en ello durante unos dos años y creo que estamos progresando. Realmente me gustaría implementarlo en MD Anderson este año calendario.

(37:43): Mientras tanto, hemos tenido pacientes que compran sus propios espirómetros. Reviso sus gráficos. Usamos un registro médico electrónico donde los pacientes pueden enviarme esos datos adjuntos. A veces me los han enviado por correo electrónico. Así que he monitoreado pacientes de esa manera. Simplemente no es tan confiable como tener un sistema central en el que podemos hacer cosas como construir alarmas para que pueda revisar cientos de pacientes potencialmente y hacerlo de una manera que no consuma una tonelada de tiempo, por lo que podría hacerlo de manera bastante eficiente.

(38:19): Ese es el tipo de cosas que quiere ver, porque al final del día, quiere que sea algo que no agregue ninguna carga financiera y que la carga de tiempo sea la mínima posible para los pacientes. Esa es la forma en que lo estamos visualizando, y con suerte lograremos algún progreso en los próximos años. Como comentario aparte, esto es algo que la comunidad de trasplantes de pulmón ha estado haciendo durante más de 30 años, por lo que definitivamente es algo que podemos hacer. Creo que es algo en lo que solo tenemos que trabajar y encontrar una manera de hacerlo realidad.

(38:58): [Becky Dame] Uno de los pacientes o cuidadores que nos acompaña hoy pregunta si **hay algún medicamento inmunosupresor que pueda empeorar el asma o la EPOC preexistentes.**

(39:16): [Dr. Ajay Sheshadri] No que yo sepa. Permítanme asegurarme de que estoy entendiendo la pregunta correctamente. La pregunta es, ¿pueden algunos de los agentes inmunosupresores empeorar el asma o la EPOC? En general, no. Y, de hecho, algunos de los agentes se usan para reducir la cantidad de inflamación en el cuerpo.

(39:42): Ahora, diré, como un aparte, que los agentes inmunosupresores pueden aumentar el riesgo de infecciones virales, y sabemos que las infecciones virales son un desencadenante del empeoramiento del asma y del empeoramiento de la EPOC, por lo que llamamos exacerbaciones de esas enfermedades. Incluso el resfriado común es bien conocido por ser un factor de riesgo para las exacerbaciones del asma y la EPOC.

(40:06): Entonces, en ese sentido, los medicamentos inmunosupresores pueden predisponerlo a infecciones virales, que incluso si son relativamente asintomáticas en términos de los síntomas reales de infección del tracto respiratorio superior, pueden desencadenar exacerbaciones de asma y EPOC. Pero no creo que puedan empeorar directamente el asma y la EPOC fuera de ese efecto.

(40:32): [Becky Dame] En la misma línea, hay otra pregunta: **si ya está tomando Montelukast para el asma, ¿reduce su riesgo de SBO?**

(40:42): [Dr. Ajay Sheshadri] Esa es una gran pregunta. Esto es algo en lo que sé que al menos uno de mis colegas está trabajando. La introducción de Montelukast se basa en datos de trasplantes de pulmón que... incluso en trasplantes de pulmón, no está claro si funciona en todos los pacientes o cómo funciona. Es algo que creo que la gente introdujo cuando introdujeron FAM, porque en ese momento no teníamos una buena manera de tratar el SBO, así que fue algo así como: "Intentemos averiguar cómo bloquear todas las fuentes conocidas de inflamación que podrían estar ocurriendo aquí".

(41:21): Montelukast se usó de esa manera. No se ha estudiado por sí solo, ni se ha estudiado de una manera en la que se hizo aleatorio Montelukast y un placebo y se le da a alguien esteroides inhalados y se ve si hay un beneficio adicional con Montelukast. Esto es algo que sé que uno de mis colaboradores está mirando.

(41:38): Pero por lo que puedo decir, el efecto principal que vemos de FAM es, con los esteroides inhalados con Montelukast, no creo que sea el efecto principal. Y no creo que haya nada que sugiera que Montelukast podría prevenir el SBO en este momento. Es una posibilidad, pero debe probarse más sistemáticamente para poder responder eso. Así que supongo que no, en este punto, pero no podría dar una respuesta más definitiva que esa.

(42:09): [Becky Dame] Una de las preguntas es **qué es lo mejor para tratar la tos crónica que acompaña al SBO.**

(42:16): [Dr. Ajay Sheshadri] Esa es una gran pregunta. La tos es uno de los síntomas más comunes que se presenta después del SBO. Y diré que hay tres fuentes de tos que vale la pena considerar.

(42:33): La primera es la inflamación de las vías respiratorias. Esto es similar al asma. Cuando las vías respiratorias están inflamadas, es más probable que estén nerviosas y espasmódicas y causen tos. Y al final del día, la tos es como un espasmo de las vías respiratorias. Con la supresión inmunológica adecuada, a menudo la tos puede mejorar, pero a veces las personas siguen tosiendo, y muchas veces se debe a que cuando tiene EICH pulmonar, produce mucha mucosidad.

(42:58): Una de las cosas que me gusta hacer, que diré como advertencia, no hay evidencia científica para decir que esto funciona en este punto, pero hay mucha evidencia clínica, y también hay evidencia en otras enfermedades como la fibrosis quística. Me gusta usar un nebulizador con solución salina hipertónica. Es solo agua salada, siete por ciento de agua salada. Es una especie de historia ordenada. Se descubrió en la fibrosis quística porque los surfistas que estaban en Australia tenían

una mejor limpieza de sus pulmones, y la fibrosis quística, si no limpias tus pulmones, tus pulmones empeoran mucho.

(43:35): Usamos esta misma solución salina al siete por ciento, es casi como la brisa marina, para darle un poco más de volumen a la mucosidad y ayudar a las personas a toser. Entonces, cuando limpiamos el pulmón de moco, a veces podemos reducir la sensación de que necesita toser algo. Diré que la solución salina hipertónica, solución salina al siete por ciento, a menudo con albuterol de antemano, porque en algunas personas puede tener un poco de constricción bronquial o efecto de estrechamiento de las vías respiratorias, lo que puede ayudar con la tos. Y de nuevo, creo que eso es algo que debería probarse más científicamente, pero creo que lo he usado en la clínica durante varios años.

(44:13): Finalmente, hay algunos agentes nuevos para la tos crónica que se están probando. Todavía no están listos para el horario de máxima audiencia, pero creo que esto es algo que... La tos crónica es uno de los problemas más difíciles de resolver para un neumólogo, porque la mayoría de las veces, si fuera fácil, ya habría sido tratado por otra persona. Entonces, cuando vean a un neumólogo, sabrán que probablemente no sea su caso habitual de tos crónica.

(44:38): Hay agentes que están siendo probados y esperamos tener más información pronto. Y tal vez uno de esos también sea útil. Entonces, si no es solo una mucosidad o algo inflamatorio, tal vez podamos calmar un poco los nervios y evitar que las personas tengan ganas de toser. Así que solo diría que esté atento a eso, pero por ahora, si no está usando un nebulizador con solución salina al siete por ciento, eso es algo que le pediría a su neumólogo que pruebe.

(45:02): [Becky Dame] Gracias. Tenemos una pregunta sobre uno de los medicamentos más nuevos. **¿Qué ha visto sobre Rezurock que acaba de ser aprobado por la FDA, aprobado para SBO?**

(45:16): [Dr. Ajay Sheshadri] Esa es una gran pregunta. Es un método de inhibición bastante novedoso e inhibe algo llamado ROCK2, por lo que también tiene algunos efectos anticicatrices, y hay una tasa de respuesta del 30 al 40 por ciento según los datos de la fase tres con Rezurock.

(45:36): Hablamos un poco sobre esto cuando escribimos las pautas de los Institutos Nacionales de Salud hace un par de años. Y a veces hablamos de respuesta o estabilidad o de recuperar un poco la función pulmonar, pero donde nos gustaría estar eventualmente es tener reversibilidad de esto y tratar de que la gente vuelva a estar más cerca del rango normal. En mi experiencia, cuando uso Rezurock, muchas veces vemos estabilidad, incluso podemos ver un poco de mejora, pero no vemos un cambio dramático, como lo hacemos en algunos órganos. Por ejemplo, en personas que tienen EICH grave en la piel, he visto mejoras dramáticas con belumosudil, pero no veo ese tipo de mejora dramática en el pulmón.

(46:16): No creo que sea necesariamente culpa de Rezurock o ruxolitinib o cualquiera de estas otras drogas. Creo que es realmente un problema fundamental con la capacidad del pulmón para regenerarse. Lo que espero es que, en los próximos 10 años, no solo podamos detener la inflamación y reducir algunas de las cicatrices, sino que tal vez podamos encontrar una manera de hacer que el pulmón se regenere un poco. Eso es algo que tenemos algunos proyectos de fase muy temprana mirando eso. Pero yo diría que, si esos estuvieran al lado de la cama en 10 años, lo estaríamos haciendo muy bien. En realidad, no están lo suficientemente cerca como para hablar de ello en este momento, pero creo que esa es la forma de reparar el pulmón, es que no solo tiene que detener esta inflamación y cicatrización, sino que realmente tiene que ayudar al pulmón a sanar.

(47:03): [Becky Dame] Gracias. Tenemos otro paciente que pregunta, **si ya lleva más de dos años y tiene EICH crónica, ¿tiene que preocuparse por los problemas pulmonares?**

(47:19): [Dr. Ajay Sheshadri] Esa es una gran pregunta. Si observa cuándo los pacientes desarrollan EICH de los pulmones, en su mayor parte suele ser alrededor del primer año, alrededor de los 12 meses. La mediana de tiempo es de 12 a 18 meses. Si lo desarrolla un poco antes, a menudo indica una EICH pulmonar más grave, pero también hay una cola larga. Entonces, volviendo a mi programa de espirometría en el hogar, la forma en que lo hemos imaginado es que vamos a observar a los pacientes durante tres años.

(47:56): Ahora, los tres años son un poco arbitrarios porque la mayor parte del riesgo es probablemente en los dos primeros años, y el riesgo en el año tres es probablemente menor que en el año dos. Pero también hay una larga cola. Hemos visto personas desarrollar EICH pulmonar cuatro o cinco años después. La tasa, por supuesto, es más y más baja a medida que avanza, pero es posible que no haya un límite específico en el que digamos: "Está bien, está seguro para siempre".

(48:21): Creo que a los tres años, el riesgo es lo suficientemente bajo como para darles a las personas la tranquilidad de decir: "Te hemos observado durante el período de mayor riesgo de SBO". Y después de esto, no significa que no haya riesgo cero, pero el riesgo es mucho menor, y puede dejar de preocuparse por esto y dejar de hacer esta espirometría semanal.

(48:42): Pero a los dos años, diría que el riesgo sigue siendo... El riesgo en el año tres sigue siendo lo suficientemente alto como para sugerir un seguimiento durante al menos tres años. Pero, de nuevo, eso está más al nivel de la opinión de expertos basada en cuándo sabemos que ocurre SBO.

(48:59): [Becky Dame] **¿Cree que un paciente con MAC, M-A-C asintomático, que también tiene BO, no debería tomar azitromicina como parte del mismo protocolo?**

(49:11): [Dr. Ajay Sheshadri] Esa es una gran pregunta. Hemos realizado un par de estudios para analizar esto, y una de las cosas que advierte la FDA es que la

azitromicina se tomó en el momento del acondicionamiento. Eso significa que se administró en un momento en que normalmente no usamos azitromicina.

(49:27): Miramos hacia atrás y dijimos: "Está bien. Por lo general, administramos azitromicina para la EICH pulmonar o el tratamiento de infecciones. Estas ocurren más adelante en el curso del trasplante, cuando el riesgo de recaída es mucho menor que en el momento del acondicionamiento", cuando acaba de tratar a la gente e inducir una remisión, y siente que este es el momento de comenzar el proceso de trasplante. El riesgo de recaída es mucho mayor entonces. Entonces, en un período donde el riesgo de recaída es menor, ¿seguimos viendo la misma eficacia que la azitromicina?"

(50:00): Estos son datos de menor calidad que los datos originales que dieron lugar a la advertencia de recuadro negro, porque se trata de estudios retrospectivos. Estos no fueron estudios controlados aleatorios. Pero Guang-Shing Cheng y Anne Bergeron, quienes publicaron el hallazgo original, demostraron que cuando se administra azitromicina para el SBO, no existe un riesgo adicional de recaída. Había un riesgo adicional de neoplasias malignas en su mayoría secundarias que, según recuerdo, eran en su mayoría neoplasias malignas de la piel, y no aumentaban el riesgo de muerte.

(50:33): En nuestra cohorte, mostramos que, en términos generales, no hay un mayor riesgo de recaída. Vimos un mayor riesgo de recaída en pacientes con donantes no emparentados o que fueron tratados con globulina antitimocito, por lo que tal vez haya un efecto con el agotamiento de las células T donde la azitromicina, que sabemos que tiene algunos efectos inmunomoduladores, reduce la respuesta de injerto versus leucemia. Y así dejamos de usar azitromicina por completo.

(51:01): Pero al final del día, la decisión de tratar MAC es algo que es un poco individualizado. Y una de las razones por las que es individualizado es que cuando usa un régimen basado en azitromicina para tratar MAC, toma meses erradicar MAC, por lo que debe comprometerse con esa azitromicina. A menudo tratamos MAC solo

cuando nos preocupa que los pulmones de alguien se estén masticando con un proceso de enfermedad llamado bronquiectasia, donde las vías respiratorias en realidad se están dañando. Y en ese caso, el riesgo de dejar que eso continúe es mayor que los riesgos que normalmente atribuimos a la azitromicina. Y esto incluye el riesgo bastante bajo de recaída, dependiendo de dónde se encuentre con el tratamiento MAC.

(51:45): Supongo que la forma en que lo expresaría es que si nos preocupa que el MAC esté tan activo que esté masticando los pulmones y causando problemas, entonces preferiríamos evitar eso a costa de lo que está probable que sea un riesgo muy bajo, pero probablemente no nulo, de recaída. Los datos de recaída, nuevamente, sería muy bueno si tuviéramos mejores datos que analicen el uso de azitromicina cuando realmente la recetamos para infecciones y trasplantes. Todavía cito mis datos y los datos del Dr. Cheng con un grano de sal, porque estos son estudios retrospectivos y hay muchos sesgos en ellos, y puede controlar la mayoría de ellos, pero probablemente no todos. Entonces diría que el riesgo de recaída no es cero, pero es probable que sea muy bajo.

(52:42): [Becky Dame] Muchas gracias. Tenemos otra pregunta, un poco diferente. **Esta persona de 69 años recibió un trasplante alogénico en 2018. Tenía un derrame pulmonar que necesitaba ser drenado mientras estaba hospitalizado. Están preguntando qué causó eso, y también están preguntando, le diagnosticaron apnea del sueño después de dos años, y ¿están relacionados los derrames y la apnea del sueño ahora que está usando una máquina CPAP?**

(53:37): [Dr. Ajay Sheshadri] Una de las cosas con la apnea del sueño es que algunas personas pueden estar en el límite donde si su función pulmonar es totalmente normal, es posible que no tengan episodios de apnea, pero luego tal vez con alguna pérdida de la capacidad vital, se desvían hacia el punto en el que están teniendo episodios hipotónicos y apneicos, e incluso podrían ver caer sus niveles de oxígeno.

(54:01): La forma en que evaluamos la apnea del sueño es midiendo algo llamado índice de apnea-hipopnea. Esto es algo que no es una herramienta perfecta para diagnosticar la apnea del sueño, como advertencia, pero cuando se combina con dificultad para respirar, a menudo es una buena manera de determinar si alguien tiene apnea o no. Y después de la hospitalización, a veces hay una mayor tasa de trastornos del sueño por una variedad de razones. Y luego, cuando tiene un derrame total, eso a menudo puede llevar a las personas a que su capacidad vital [inaudible 00:54:38] para ventilar por la noche sea menor y, por ese motivo, pueden tener apnea del sueño.

(54:43): Entonces en ese caso, el derrame puede estar conectado a la apnea. En términos generales, la mayoría de las personas con derrames no tienen apnea de inicio reciente, pero en alguien que podría haber estado en el límite o en la cúspide de eso, entonces es posible que lo lleve al límite, diría yo. Eso es algo que potencialmente podría ser manejado por un neumólogo.

(55:08): [Becky Dame] Gracias. Un paciente quiere saber, **¿cómo puede distinguir entre el SBO y el empeoramiento del asma o la EPOC que ya estaba presente?**

(55:20): [Dr. Ajay Sheshadri] Esta es una gran pregunta. Y es algo que es increíblemente desafiante para nosotros. Cuando observa algunos de los datos anteriores, cuando tiene asma o EPOC antes del trasplante, eso aumenta el riesgo de SBO después del trasplante. Cuando tratamos de ver estos datos de forma retrospectiva, cuando observamos a todos nuestros pacientes que desarrollan SBO, tenemos que observar con mucho cuidado para ver si tenían alguna evidencia de asma antes. Y luego tenemos el beneficio de la retrospectiva, por supuesto, porque esto sucedió, por lo que pudimos ver qué sucede cuando se trata a las personas. ¿La función pulmonar subió y bajó como en un paciente con asma? ¿Tienen antecedentes significativos de tabaquismo?

(56:02): Hablando en términos prácticos, miramos la función pulmonar previa al trasplante y hablamos con los pacientes. Entonces, si tienen una carga sustancial de

tabaquismo y vemos obstrucción del flujo de aire antes del trasplante, vienen a nosotros con una exacerbación, podríamos tratar eso con esteroides y ver si es una exacerbación de la EPOC y tener un seguimiento muy cercano. Pero eso también puede verse exactamente como un SBO nuevo.

(56:23): Así que buscamos otras pistas, como si vemos mucho aire atrapado donde antes no había aire atrapado, bueno, eso nos apunta a más de una pequeña obstrucción del flujo de aire, que podría ser más consistente con SBO. Si vemos que alguien tiene una función pulmonar ascendente y descendente durante varios puntos de tiempo, podríamos concluir que tiene asma, especialmente si tiene un fuerte historial de asma.

(56:42): Una de las gracias salvadoras es que los esteroides inhalados funcionan para todas estas condiciones, por lo que a menudo recetamos los esteroides inhalados y tal vez un curso de esteroides orales, y los seguiremos muy de cerca en estos casos que son algo inciertos. Es un desafío distinguirlo, porque como mencioné durante la charla, no hay un biomarcador específico para la bronquiolitis obliterante, particularmente uno que pueda diferenciarlo del asma o la EPOC en este momento.

(57:07): Eso es algo en lo que creo que debemos trabajar como comunidad científica, pero en este punto, diré que hay algunas pistas clínicas que pueden ayudarnos a distinguirlo, pero no son lo suficientemente buenas para que estemos cien por ciento seguros.

(57:23): [Becky Dame] **Cierre**. Bueno, muchas gracias. Gracias, Dr. Sheshadri por esta excelente presentación. Desafortunadamente, nos estamos quedando sin tiempo, por lo que en nombre de BMT InfoNet y nuestros socios, me gustaría agradecer al Dr. Sheshadri por sus útiles comentarios y gracias a la audiencia por sus excelentes preguntas. Comuníquese con BMT InfoNet si podemos ayudarlo de alguna manera. Disfrute el resto de su simposio.