

Trasplante pulmonar en enfermedades supurativas

A. de Pablo, S. López, P. Ussetti, M.C. Carreño, R. Laporta, C. López García-Gallo y M.J. Ferreiro

Servicio de Neumología. Clínica Puerta de Hierro. Madrid. España.

OBJETIVO: El trasplante pulmonar es una opción terapéutica válida para pacientes con bronquiectasias. El objetivo de nuestro trabajo ha sido analizar nuestra experiencia en estos pacientes y comparar los resultados entre los pacientes con fibrosis quística y bronquiectasias de otra etiología.

PACIENTES Y MÉTODO: Se ha realizado un estudio retrospectivo de los pacientes trasplantados por bronquiectasias para analizar las características demográficas, funcionales y aspectos microbiológicos antes y después del trasplante, así como la supervivencia.

RESULTADOS: Entre 1991 y 2002 trasplantamos a 171 pacientes, de los cuales 44 presentaban enfermedad pulmonar supurativa (27 fibrosis quística y 17 bronquiectasias de otras etiologías). No había diferencias significativas en las variables demográficas entre ambos grupos. En el momento del trasplante la función pulmonar mostraba grave obstrucción bronquial (volumen espiratorio forzado en el primer segundo: 808 ± 342 ml; capacidad vital forzada: 1.390 ± 611 ml) e insuficiencia respiratoria (presión arterial de oxígeno: 52 ± 10 mmHg; presión arterial de anhídrido carbónico: 48 ± 9 mmHg). Sólo la presión arterial de oxígeno fue significativamente inferior en los pacientes con bronquiectasias de etiología diferente de la fibrosis quística. El 91% de los pacientes presentaba colonización de la vía aérea; el germen más frecuente fue *Pseudomonas* spp. (64%), que en un 9% de los casos fue multirresistente. En el postoperatorio inmediato se aislaron gérmenes en el 59% de los casos; la mitad de ellos eran los mismos que se habían aislado antes del trasplante. Un año después del trasplante pulmonar, un 34% de los pacientes seguían mostrando colonización bronquial. La supervivencia al año fue del 79% y a los 5 años del 49%, sin diferencias significativas entre los pacientes con fibrosis quística y el resto de las enfermedades supurativas, ni entre los pacientes con o sin colonización por *Pseudomonas* spp. Sólo 2 pacientes fallecieron por neumonía bacteriana en el primer mes del trasplante pulmonar.

CONCLUSIONES: A pesar de que la colonización de la vía aérea de los pacientes con enfermedad supurativa complica el manejo tras el trasplante pulmonar, los resultados en términos de supervivencia son buenos.

Palabras clave: Trasplante pulmonar. Bronquiectasias. Fibrosis quística. *Pseudomonas*. Enfermedad supurativa.

Lung Transplant Therapy for Suppurative Diseases

OBJECTIVE: Lung transplantation is a valid therapeutic approach for patients with bronchiectasis. The objective of the present study was to evaluate our experience with bronchiectasis patients and compare the results in patients with cystic fibrosis to results in those with bronchiectasis caused by other processes.

PATIENTS AND METHOD: We carried out a retrospective study of bronchiectasis patients treated by lung transplantation in order to analyze demographic, functional and microbiological characteristics before and after transplantation, and survival.

RESULTS: From 1991 to 2002 lung transplants were performed on 171 patients, 44 of whom had suppurative lung disease (27 had cystic fibrosis and 17 had bronchiectasis caused by other processes). There were no significant differences in the demographic variables between the 2 groups. At transplantation, lung function variables showed severe bronchial obstruction (mean [SD] forced expiratory volume in 1 second of 808 [342] mL and forced vital capacity of $1,390$ [611] mL) and respiratory insufficiency (PaO_2 at 52 [10] mm Hg and PaCO_2 at 48 [9] mm Hg). Only PaO_2 was significantly lower in patients with bronchiectasis from causes other than cystic fibrosis. Airway colonization was present in 91% of the patients; *Pseudomonas* spp germs were detected in 64% of the cases and were multiresistant in 9%. In the early postoperative period germs were isolated in 59% of the cases, half of which involved the same germ as had been isolated before transplantation. One year after lung transplantation, 34% of the patients continued to have bronchial colonization. Survival at 1 year was 79% and at 5 years, 49%, with no significant difference between the patients with cystic fibrosis and those with other suppurative diseases, nor between the patients with and without *Pseudomonas* colonization. Only 2 patients had died of bacterial pneumonia at 1 month after transplantation.

CONCLUSIONS: Although airway colonization in patients with suppurative diseases complicates postoperative management, the results in terms of survival are good.

Key words: Lung transplantation. Bronchiectasis. Cystic fibrosis. *Pseudomonas*. Suppurative lung disease.

Correspondencia: Dr. A. de Pablo.
Servicio de Neumología.
Clínica Puerta de Hierro.
San Martín de Porres. 28035 Madrid. España.
Correo electrónico: alic1575@separ.es

Recibido: 10-3-2004; aceptado para su publicación: 26-10-2004.

Introducción

Las bronquiectasias (BQ), independientemente de su etiología, se caracterizan por supuración crónica, múltiples infecciones pulmonares y deterioro de la función pulmonar. Esta enfermedad supurativa lleva al paciente,

en ocasiones, a una situación de insuficiencia respiratoria con mala calidad de vida y elevada mortalidad. Cuando se alcanza esa fase avanzada de la enfermedad, se plantea el trasplante pulmonar (TP) como una opción terapéutica, con independencia de la causa etiológica de las BQ. En las enfermedades supurativas hay que diferenciar a los pacientes con fibrosis quística (FQ), por tratarse de una enfermedad sistémica, que afecta a pacientes muy jóvenes, que llevan años colonizados por gérmenes infecciosos, que han recibido muchas combinaciones de tratamientos antibióticos, familiarizados con la fisioterapia entre otras características, lo que puede influir en la evolución del trasplante.

Nuestro objetivo ha sido analizar nuestra experiencia en el TP de pacientes con enfermedad supurativa, comparar los resultados de supervivencia y morbilidad entre los pacientes con FQ y BQ de otra etiología y analizar las causas de mortalidad en estos pacientes.

Pacientes y método

Hemos realizado un estudio retrospectivo, mediante hoja protocolizada, revisando las historias clínicas de todos los pacientes sometidos, en nuestra unidad, a TP por BQ de cualquier etiología.

Todos los pacientes trasplantados recibieron inmunosupresión de inducción con linfoglobulina, prednisona, ciclosporina y azatioprina; estos 3 últimos se mantuvieron de forma indefinida. Sólo en aquellos casos que presentaron efectos secundarios importantes a alguno de los fármacos, éstos se sustituyeron por tacrolimus o por micofenolato.

La profilaxis infecciosa recibida en el postoperatorio inmediato consistió en antibióticos antibacterianos seleccionados según los cultivos y antibiogramas de los esputos pretrasplante y de los cultivos obtenidos el día de la cirugía. Como antiviral administramos ganciclovir por vía intravenosa durante los primeros 15 días, seguido de ganciclovir oral los 3 primeros meses, excepto en los casos de donante y receptor serológicamente negativos, que no recibieron profilaxis. Desde el postoperatorio inmediato, todos los pacientes recibieron profilaxis antifúngica con anfotericina nebulizada de forma indefinida.

Las variables analizadas han sido datos demográficos, función pulmonar y gasometría arterial basal en el momento de ser incluidos en lista de espera, datos microbiológicos y sensibilidad antibiótica de los cultivos de esputo pretrasplante, de

broncoaspirados del donante y receptor en el momento de la cirugía y de muestras respiratorias obtenidas por broncoscopia o esputo en cualquier momento de la evolución del TP, además de las complicaciones infecciosas, fecha y causa de mortalidad. En el postrasplante inmediato se realizó una broncoscopia protocolizada, a los 15 días de la cirugía, ya sin antibioterapia, con broncoaspirado y lavado broncoalveolar. El resto de las broncoscopias se indicaron por alteraciones radiológicas o cambios clínicos que hacían sospechar una infección o rechazo en el pulmón.

Para analizar las complicaciones infecciosas en el TP definimos que había colonización cuando los cultivos microbiológicos positivos no coincidían con clínica ni signos de infección; bronquitis cuando se constataban signos clínicos de infección (fiebre, leucocitosis o deterioro funcional una vez descartado el rechazo) y/o inflamación de mucosa bronquial o secreciones purulentas en la broncoscopia pero sin infiltrado radiológico, y neumonía cuando el cultivo microbiológico coincidía con infiltrado radiológico que se resolvía con tratamiento antibiótico o si había confirmación histológica. De todos los cultivos microbiológicos se revisó su sensibilidad antibiótica.

Todos los resultados se han comparado entre los pacientes con FQ y BQ de cualquier otra etiología.

Los datos recogidos se analizaron mediante el programa estadístico SSPS, versión 8.0. Las variables cuantitativas se compararon mediante el test de la t de Student y las variables cualitativas mediante la prueba de la χ^2 o test de Fisher cuando era necesario. La supervivencia se calculó empleando el test de Kaplan-Meier.

Resultados

Entre enero de 1991 y diciembre de 2002 realizamos TP a 171 pacientes, de los cuales un 33% estaban diagnosticados de enfermedad obstructiva, un 29% de enfermedad restrictiva y un 26% de enfermedad supurativa. Entre los pacientes trasplantados por enfermedad supurativa, 27 estaban diagnosticados de FQ (61%) y el resto, esto es, 17 (39%), de BQ de otra etiología.

En la tabla I se presentan los datos demográficos de los pacientes con enfermedad supurativa y en la figura 1 los datos de función pulmonar. En el momento del TP los pacientes presentaban obstrucción grave e insuficiencia respiratoria (con valores medios \pm desviación estándar de volumen espiratorio forzado en el primer segundo de 808 ± 342 ml (25%); capacidad vital forzada de 1.390 ± 611 ml (36%); presión arterial de oxígeno de 52 ± 10 mmHg, y presión arterial de anhídrido carbónico de 48 ± 9 mmHg). Cuando comparamos ambos grupos no encontramos diferencias excepto para la presión arterial de oxígeno, que fue significativamente inferior para el grupo de BQ de etiología diferente de la FQ.

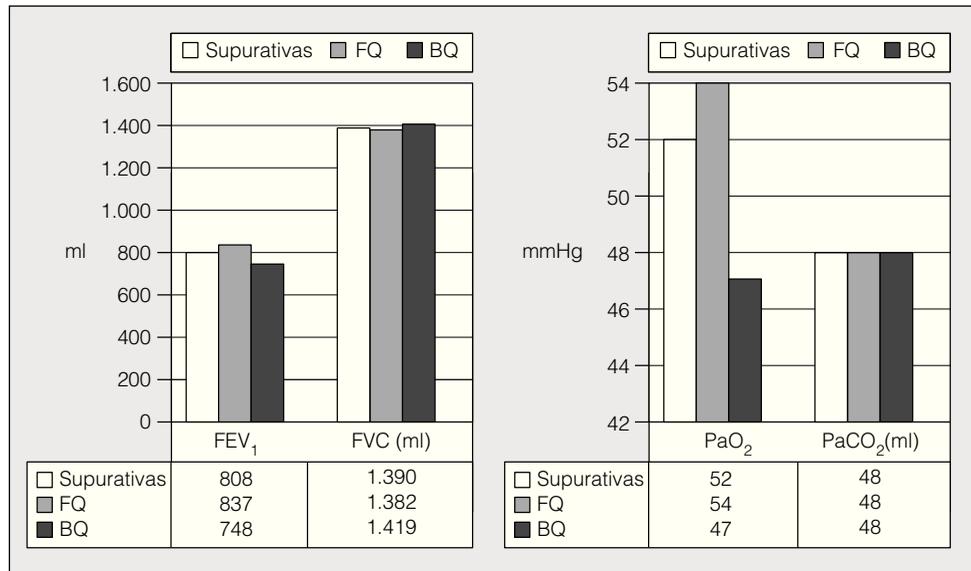
En el test de la marcha los pacientes recorrieron 297 ± 117 m, con un rango muy amplio entre 45 y 550 m. La distancia recorrida por los pacientes con FQ fue mayor (310 ± 127 m) que en el resto (276 ± 100 m), aunque sin diferencias significativas.

Antes del TP el 91% de los pacientes estaban colonizados. Los gérmenes más frecuentes fueron *Pseudomonas* spp. (64%), el *Staphylococcus* spp. (25%) y *Aspergillus* spp. (18%). Todos los gérmenes se aislaron con más frecuencia en pacientes con FQ (fig. 2). El 9% de *Pseudomonas* spp. eran multirresistentes y sólo en 1 caso era panresistente.

TABLA I
Datos demográficos de los pacientes trasplantados con enfermedad supurativa

	Enfermedad			P
	Supurativa	FQ	BQ	
N.º de pacientes	44	27	17	
Edad media \pm DE (años)	28 ± 13	21 ± 5	41 ± 10	< 0,01
Peso medio \pm DE (kg)	52 ± 13	47 ± 11	62 ± 11	< 0,01
Altura media \pm DE (cm)	163 ± 10	160 ± 10	168 ± 8	< 0,05
Sexo: varón/mujer	23/21	11/16	12/5	NS

FQ: fibrosis quística; BQ: bronquiectasias; DE: desviación estándar; NS: no significativo.



En la figura 3 se muestran los resultados microbiológicos de las muestras respiratorias tomadas durante la cirugía tanto del receptor como del donante. En el postoperatorio inmediato, en 26 pacientes (59%) se aislaron gérmenes; la mitad de ellos (14 de 26; 54%) eran los mismos aislados antes del TP, y el resto (46%) gérmenes de adquisición intrahospitalaria, sobre todo *Staphylococcus* spp. probablemente procedente del donante. En este período el 27% de los pacientes desarrollaron neumonía, el 16% bronquitis y otro 16% se diagnosticó de colonización bronquial.

Tras el primer año del TP el 34% de los pacientes seguían colonizados, la mayoría (62%) por los mismos gérmenes previos al TP, aunque la mitad con mayor resistencia, y el resto por gérmenes de nueva adquisición (38%). En este período un 15% de los pacientes desarrolló neumonía, un 9% bronquitis y un 6% se interpretaron como simples colonizaciones.

La mortalidad global de estos pacientes fue del 43% (19 casos). De ellos, 6 (14%) fallecieron en el primer mes.

La supervivencia de los pacientes trasplantados por enfermedad supurativa fue del 79% al año y del 49% a los 5 años. Comparando la supervivencia de los pacientes con FQ (un 85% al año y un 45% a los 5 años) con la del resto con BQ (un 70% al año y un 54% a los 5 años), observamos una mayor mortalidad inicial para el grupo de BQ, pero sin diferencias significativas a largo plazo (fig. 4). Tampoco encontramos diferencias significativas en la supervivencia según estuvieran o no colonizados por *Pseudomonas* spp. (fig. 5).

En la tabla II se recogen las diferentes causas de mortalidad en cada período. Cabe destacar que sólo 2 pacientes fallecieron como resultado de una neumonía bacteriana (4%), por *Pseudomonas* spp. que colonizaba antes del TP en 1 caso y en el otro por *Staphylococcus* spp. de adquisición intrahospitalaria. La causa de mortalidad tardía más frecuente fue el rechazo crónico, que provocó el fallecimiento de 8 pacientes.

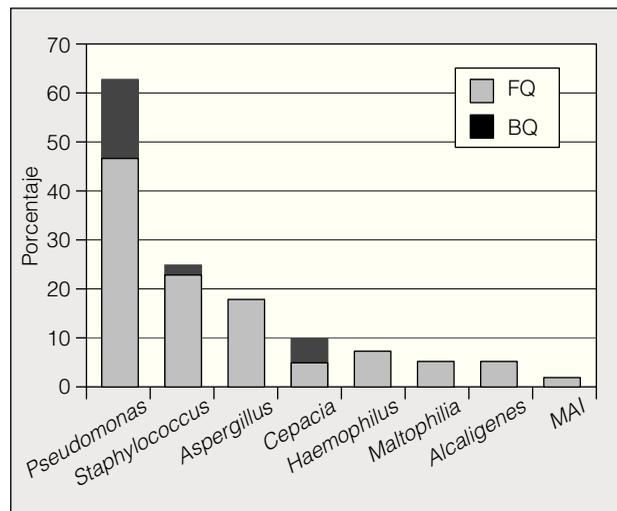


Fig. 2. Aislamientos microbiológicos del esputo en pacientes con enfermedad supurativa en la valoración del trasplante pulmonar. MAI: *Mycobacterium avium*.

Discusión

Mientras que según el registro internacional¹ las enfermedades que con más frecuencia requieren trasplante son las obstructivas (48%), seguidas de las supurativas (18%) y la fibrosis pulmonar (17%). En España² el TP es más frecuente en pacientes con enfermedad supurativa (31%), seguida de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (27%) y la fibrosis pulmonar (25%). Dentro del grupo de enfermedades supurativas, son mucho más frecuentes los pacientes con FQ, a pesar de que la afectación extrapulmonar de esta enfermedad y la colonización bronquial podrían hacer pensar que estos enfermos son malos candidatos para el TP.

Los gérmenes que colonizan a un paciente con FQ varían con el tiempo, de tal manera que cuando se les remite para el TP, entre los 15 y 30 años, en su mayoría

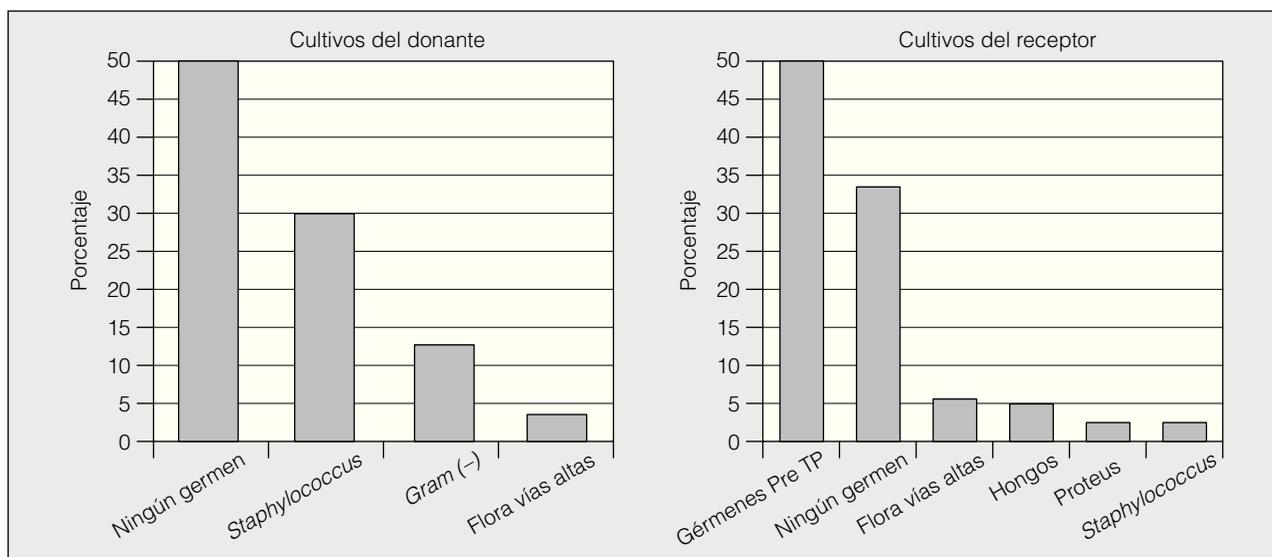


Fig. 3. Aislamientos microbiológicos del broncoaspirado de donantes y receptores tomados en el momento de la cirugía. Gérmenes pre-TP significa que se aislaron los mismos gérmenes que colonizaban antes del trasplante pulmonar.

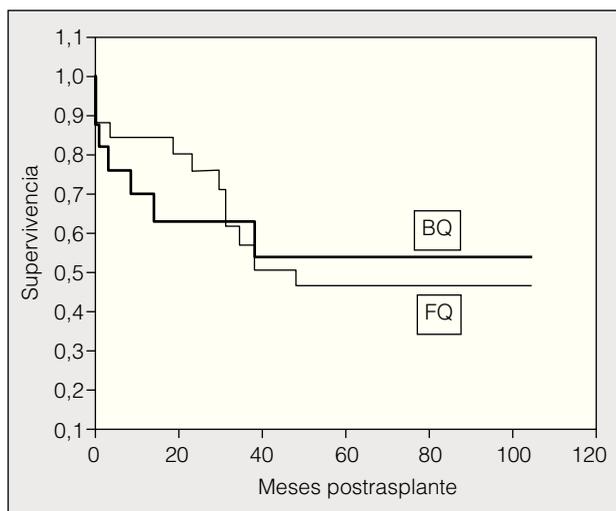


Fig. 4. Supervivencia de los pacientes trasplantados por enfermedad supurativa comparando la fibrosis quística (FQ) con el resto de bronquiectasias (BQ).

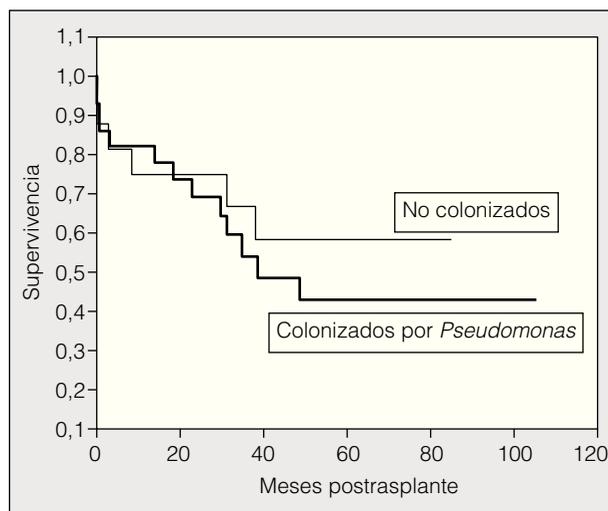


Fig. 5. Supervivencia de los pacientes colonizados por *Pseudomonas* frente a los no colonizados.

están colonizados por *Pseudomonas* spp. (80%), casi la mitad por *Staphylococcus* spp. y un pequeño porcentaje (10%) por el complejo *Burkholderia cepacia*³. Aunque la colonización por gérmenes resistentes a los antibióti-

cos debería empeorar los resultados del TP, este hecho no está demostrado⁴.

TABLA II
Trasplante en enfermedades supurativas:
causas de mortalidad temprana y tardía

Causa de mortalidad	Mortalidad en el mes 1	Mortalidad tardía
Infecciones bacterianas	2	
Infecciones fúngicas	1	4
Fallo del injerto	1	
Hemorragia posquirúrgica	1	
Insuficiencia renal	1	
Rechazo crónico		8
Hemoptisis		1

Como muestran nuestros resultados, la colonización bronquial disminuye a lo largo del tiempo y, a pesar de las frecuentes complicaciones infecciosas, observamos menor incidencia de infecciones bacterianas como causa de mortalidad temprana (4%) que en otras series publicadas (mortalidad por sepsis del 10%)^{5,6}. Probablemente, esto se explique por las diferentes pautas de antibioterapia empleadas por cada grupo. Aunque en los pacientes con FQ se recomienda tratar las infecciones por *Pseudomonas* spp. con 2 antibióticos sensibles, y reservar el empleo de 3 o incluso 4 sólo para infecciones muy graves o para infecciones por *B. cepacia*⁷, en nuestro grupo tratamos cualquier colonización bacteriana demostrada en el postoperatorio inmediato de los pacientes con enfermedad supurativa con 3 antibióticos

combinados si se trata de *Pseudomonas* resistentes, a diferencia de otros grupos que publican protocolos mucho menos agresivos⁵. Adoptamos esta media basándonos en la alta mortalidad de las infecciones en el posttrasplante inmediato.

Otro aspecto discutido es el TP en los pacientes colonizados por *B. cepacia*. Inicialmente, el grupo de Toronto⁷ publicó peor supervivencia al primer año (67%) en los pacientes con TP colonizados por *B. cepacia*, frente al 92% de supervivencia del resto de los pacientes. Sin embargo, esta experiencia no fue similar en todos los grupos^{8,9}, por lo que no queda claro si esta colonización debe considerarse una contraindicación absoluta. El escaso número de pacientes colonizados en nuestra serie por *B. cepacia* no nos permite tener una conclusión personal sobre este aspecto. La disparidad de los resultados probablemente se deba a una mayor virulencia de *B. cepacia* tipo III, muy prevalente en Toronto, pero menos frecuente en otros países¹⁰. De hecho se ha demostrado que todos los pacientes trasplantados y colonizados por *B. cepacia* tipo III fallecieron, mientras que los pacientes colonizados por otros tipos de *B. cepacia* sobrevivieron^{11,12}.

Un aspecto complicado es estimar el momento adecuado para establecer la indicación del TP. A partir del estudio de Kerem et al¹³, se considera adecuado remitir a los pacientes con FQ a una unidad de trasplante cuando las cifras del volumen espiratorio forzado en el primer segundo son inferiores al 30%, ya que estos autores observaron una mortalidad a los 2 años superior al 40%. Posteriormente se demostró que este único dato era insuficiente¹⁴ para ofrecer a los pacientes con FQ una mayor supervivencia con el TP. La inclusión de otros factores como la edad, el sexo femenino, el peso, la suficiencia pancreática, la presencia de diabetes, infección por *B. cepacia* y número de agudizaciones en la decisión de trasplantar a un paciente con FQ permite ofrecer una mayor supervivencia con el TP^{15,16}.

En nuestra unidad, siguiendo las recomendaciones de las distintas sociedades médicas^{17,18}, indicamos el TP a los pacientes con FQ tras valorar la función respiratoria y sobre todo su deterioro progresivo, la hipoxemia e hipercapnia, además del número de agudizaciones, la desnutrición marcada y el sexo femenino (tabla I). No se dispone de estudios prospectivos sobre mortalidad en los pacientes con BQ de etiología diferente de la FQ, por lo que en estos casos valoramos el TP teniendo en cuenta, sobre todo, el deterioro de la función pulmonar. Por ello, al comparar ambos tipos de enfermedad supurativa (FQ y BQ de otra etiología), observamos que los pacientes con BQ de otra etiología llegan al TP con mayor insuficiencia respiratoria y un test de la marcha más deteriorado.

En resumen, nuestra experiencia en el TP de pacientes con enfermedad supurativa nos permite concluir que esta intervención quirúrgica les ofrece ventajas en términos de supervivencia. La colonización de la vía aérea antes del TP supone un problema de manejo en el postopera-

torio inmediato, pero el tratamiento antibiótico combinado según el antibiograma de los gérmenes aislados permite evitar graves complicaciones infecciosas. Por tanto, podemos considerar que los pacientes con enfermedad supurativa son buenos candidatos al TP.

BIBLIOGRAFÍA

1. Trulock E, Edwards L, Taylor D, Boucek M, Mohacs P, Keck B, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: nineteenth official report 2003. *J Heart Lung Transplant.* 2003;22:625-35.
2. Estadística de la Organización Nacional de Trasplantes. Disponible en: www.msc.es
3. Barrios MI. Infecciones pulmonares por gérmenes multiresistentes. *Rev Patol Respir.* 2003;5 Supl 1:22-5.
4. Egan T, Deterbeck F, Mill M, Gott K, Rea J, McSweeney J, et al. Lung transplantation for cystic fibrosis: effective and durable therapy in a high-risk group. *Ann Thorac Surg.* 1998;66:337-46.
5. De Soya A, Archer L, Wardle J, Parry G, Dark JH, Gould K, et al. Pulmonary transplantation for cystic fibrosis: pre-transplant recipient characteristics in patients dying of peri-operative sepsis. *J Heart Lung Transplant.* 2003;22:764-9.
6. Chaparro C, Maurer J, Gutiérrez C, Krajden M, Chan C, Winton T, et al. Infection with *Burkholderia cepacia* in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:43-8.
7. Lang B, Aaron S, Ferris W, Hebert P, MacDonald N. Multiple combination bactericidal antibiotic testing for patients with cystic fibrosis infected with multiresistant strains of *Pseudomonas aeruginosa*. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:2241-5.
8. Egan JJ, McNeil K, Bookless B, Gould K, Corris P, Higenbottam T, et al. Post-transplantation survival of cystic fibrosis patients infected with *Pseudomonas cepacia*. *Lancet.* 1994;344:552-3.
9. Flume PA, Egan TM, Pardowski LJ, Deterberck FC, Thompson JT, Yankaskas JR. Infectious complications of lung transplantation. Impact of cystic fibrosis. *Am J Resp Crit Care Med.* 1994;149:1601-7.
10. De Soya A, Archer L, McDowell A, Moore J, Dark JH, Elborn S, et al. Lung transplantation for cystic fibrosis; the effect of *B. cepacia* genomovars on post transplant outcomes. *J Heart Lung Transplant.* 2001;20:158.
11. De Soya A, McDowell A, Archer L, Dark JH, Elborn SJ, Mahenthalingam E, et al. *Burkholderia cepacia* complex genomovars and pulmonary transplantation outcomes in patients with cystic fibrosis. *Lancet.* 2001;358:1780-1.
12. Aris RM, Routh JC, LiPuma JJ, Heath DG, Gilligan PH. Lung transplantation for cystic fibrosis patients with *Burkholderia cepacia* complex. Survival linked to genomovar type. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:2102-6.
13. Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 1992;326:1187-91.
14. Liou T, Adler F, Cahill B, Fitzsimmons S, Huang D, Hibbs J, et al. Survival effect of lung transplantation among patients with cystic fibrosis. *JAMA.* 2001;286:2683-9.
15. De Meester J, Smits JMA, Persijn G, Haverich A. Listing for lung transplantation: life expectancy and transplant effect, stratified by type of end-stage lung disease, the Eurotransplant experience. *J Heart Lung Transplant.* 2001;20:518-24.
16. Charman S, Sharples L, McNeil K, Wallwork J. Assessment of survival benefit after lung transplantation by patient diagnosis. *J Heart Lung Transplant.* 2002;21:226-32.
17. The International Society for Heart and Lung Transplantation, the American Thoracic Society, the American Society of Transplant Physicians, the European Respiratory Society. International guidelines for the selection of lung transplant candidates. *Transplantation.* 1998;66:951-6.
18. Grupo de Trabajo de la SEPAR. Normativa sobre trasplante pulmonar. Barcelona: Ediciones Doyma S.L.; 2001.