

# Fibrosis quística y trasplante pulmonar. Mortalidad perioperatoria

J. Padilla, V. Calvo, C. Jordá, J. Escrivá, J. Cerón, J.C. Peñalver, A. García-Zarza, J. Pastor y E. Blasco

Servicio de Cirugía Torácica. Hospital Universitario La Fe. Valencia. España.

**OBJETIVO:** Conocer la incidencia y las causas de mortalidad perioperatoria en el trasplante pulmonar por fibrosis quística.

**PACIENTES Y MÉTODOS:** Se ha analizado a 57 pacientes. Se realizaron 55 trasplantes bipulmonares, uno cardiobipulmonar y uno hepatobipulmonar. Se recogieron una serie de datos del donante, del receptor, del injerto pulmonar y del postoperatorio inmediato. Se definió la mortalidad perioperatoria cuando el fallecimiento aconteció como consecuencia del acto anestésico-quirúrgico, independientemente de los días transcurridos. Para determinar qué variables la condicionaron se utilizó el modelo de regresión logística de Cox. La supervivencia se calculó mediante el método de Kaplan-Meier.

**RESULTADOS:** La supervivencia fue del 83,7% al año del trasplante, del 77,3% a los 2 años y del 66,9% a los 5 años. Cinco pacientes (8,7%) fallecieron en el perioperatorio. En 8 (14%) se objetivó un cociente de presión arterial de oxígeno ( $\text{PaO}_2$ )/fracción inspiratoria de oxígeno ( $\text{FiO}_2$ ) inspirado < 200 mmHg en el perioperatorio inmediato y 4 se catalogaron como fracaso primario del injerto, 2 por una neumonía y 2 por disfunción biventricular; 3 de estos pacientes fallecieron. Dos pacientes con un cociente  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 200$  mmHg fallecieron en el perioperatorio, uno por un shock séptico por *Pseudomonas cepacia* y otro por un infarto cerebral masivo.

Mediante el análisis de regresión logística, el cociente  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  al ingresar en la unidad de reanimación fue la única variable que condicionó significativamente la mortalidad perioperatoria ( $p = 0,0034$ ).

**CONCLUSIONES:** El cociente  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  al ingresar en la unidad de reanimación fue la única variable que condicionó significativamente la mortalidad perioperatoria en los pacientes trasplantados por fibrosis quística.

**Palabras clave:** Fibrosis quística. Trasplante pulmonar. Mortalidad perioperatoria.

## Introducción

Un mejor conocimiento de la fibrosis quística (FQ) ha determinado una mejoría sustancial en el pronóstico de esta enfermedad, de modo que la esperanza de

## Lung Transplantation in Cystic Fibrosis: Perioperative Mortality

**OBJECTIVE:** To determine the incidence and causes of perioperative mortality following lung transplant for cystic fibrosis.

**PATIENTS AND METHODS:** We analyzed the cases of 57 patients. Fifty-five patients received double lung transplants, 1 received a heart-double lung transplant, and 1 received a combined double lung and liver transplant. Information related to the organ donor, recipient, lung graft, and early postoperative period was gathered. Perioperative mortality was defined as death resulting from anesthesia or surgery regardless of how many days had passed. The Kaplan-Meier method was used to analyze survival. A Cox logistic regression model was used to determine variables affecting mortality.

**RESULTS:** Survival was 83.7% at 1 year after transplantation, 77.3% at 2 years, and 66.9% at 5 years. Five (8.7%) patients died as a result of anesthesia or surgery. A ratio of  $\text{PaO}_2$  to inspired oxygen fraction ( $\text{FiO}_2$ ) less than 200 mm Hg in the early postoperative period was observed in 8 (14%) patients. Primary graft failure occurred in 4 patients, due to pneumonia in 2 and to biventricular dysfunction in 2. Three of those patients died. Two patients with  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  greater than 200 mm Hg died after surgery, one from septic shock due to *Pseudomonas cepacia* and the other from massive cerebral infarction.

$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  upon admission to the recovery care unit was the only variable significantly associated with perioperative mortality in the logistic regression model ( $P=0.0034$ ).

**CONCLUSIONS:** The only factor significantly related to perioperative mortality in patients receiving transplants for cystic fibrosis was  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  upon admission to the recovery unit.

**Key words:** Cystic fibrosis. Lung transplant. Perioperative mortality

vida de estos pacientes es algo superior a 30 años<sup>1</sup>. Sin embargo, el curso evolutivo de la enfermedad determina un deterioro grave e irreversible de la función pulmonar que condiciona una insuficiencia respiratoria grave, que es la causa más frecuente de mortalidad de estos pacientes. El trasplante pulmonar (TP) se ha consolidado como tratamiento de elección en estos casos<sup>2</sup>, con una supervivencia a los 5 años en torno al 60%<sup>3-5</sup> y una mortalidad perioperatoria entre el 0 y el 10%<sup>3-8</sup>.

Correspondencia: Dr. J. Padilla.  
Servicio de Cirugía Torácica. Hospital Universitario La Fe.  
Avda. de Campanar, 21. 46009 Valencia. España.  
Correo electrónico: jpadilla@comv.es

Recibido: 28-9-2004; aceptado para su publicación: 18-1-2005.

Los factores estudiados como condicionantes de la mortalidad perioperatoria son innumerables, aunque, en general, se han estudiado desde la perspectiva global del TP<sup>6</sup>. Es por ello que el objetivo de este trabajo ha sido estudiar la mortalidad perioperatoria y los factores que la condicionan en un grupo de pacientes sometidos a un TP por FQ.

### Pacientes y métodos

Desde marzo de 1993 hasta junio de 2004 se ha trasplantado en el Servicio de Cirugía Torácica del Hospital Universitario La Fe de Valencia a 57 pacientes diagnosticados de FQ. Se han realizado 55 trasplantes bipulmonares secuenciales, uno cardiobipulmonar y uno hepatobipulmonar.

Se recogieron una serie de datos del donante —sexo, edad, causa de muerte cerebral, días de intubación, presión arterial de oxígeno (PaO<sub>2</sub>) con fracción inspiratoria de oxígeno (FiO<sub>2</sub>) del 100% y presión positiva al final de la espiración de 5 cmH<sub>2</sub>O—; del receptor —sexo, edad, índice de masa corporal (IMC), fracción de eyección del ventrículo derecho (FEVD) y fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI)—; del injerto pulmonar —utilización o no de una segunda perfusión por vía retrógrada en banco y tiempo de isquemia (min)—; de la técnica quirúrgica —utilización de circulación extracorpórea (CEC)—, y del postoperatorio inmediato —cociente PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> al ingresar en la unidad de reanimación, a las 24, 48 y 72 h del implante, existencia o no de fracaso primario del injerto pulmonar (FPIP) y necesidad de reintervención.

Se ha considerado FPIP cuando el cociente de PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> inspirado fue < 200 mmHg durante las primeras 72 h postimplante o si se precisó ventilación asistida durante más de 5 días debido a la disfunción primaria del pulmón y no por otras causas objetivadas que justificaran su disfunción.

Se consideró rango normal del IMC el comprendido<sup>9</sup> entre 18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup>. El punto de corte para definir la FEVD y la FEVI quedó establecido en el 45%<sup>10</sup>.

Se definió la mortalidad perioperatoria cuando el fallecimiento aconteció como consecuencia del acto anestésico-quirúrgico, independientemente de los días transcurridos.

La supervivencia se estimó mediante el método de Kaplan-Meier. Para determinar qué variables influyeron en la mortalidad perioperatoria se utilizó el modelo de regresión logística. En caso de que alguna variable entrara en regresión, se utilizó, dado lo escaso de la muestra, el test de la probabilidad exacta de Fisher.

### Resultados

En cuanto a los donantes, 27 fueron varones y 30 mujeres. La edad media ( $\pm$  desviación estándar) fue de 26,6  $\pm$  11 años (rango: 7-48). La causa de muerte fue por traumatismo craneoencefálico en 32 ocasiones, por accidente cerebrovascular en 22 y en 3 por otra causa. El tiempo medio de intubación fue de 2,4  $\pm$  1,9 días (rango: 1-9). La media de PaO<sub>2</sub> con FiO<sub>2</sub> del 100% y presión positiva al final de la espiración de 5 cm fue de 480,1  $\pm$  79,1 mmHg (rango: 357-640).

De los 57 pacientes trasplantados, 33 fueron varones y 24 mujeres. La edad media fue de 21,3  $\pm$  8 años (rango: 9-56). La media del IMC fue de 17,7  $\pm$  2,9 kg/m<sup>2</sup> (rango: 10,9-24,5), 35 pacientes estaban por debajo de 18,5 kg/m<sup>2</sup> y los restantes dentro de la normalidad. La media de la FEVD fue de 36,5  $\pm$  6 (rango: 25-60) y 54 pacientes presentaron valores inferiores al 45%; la media de la FEVI fue de 56,2  $\pm$  7,2 (rango: 40-75) y 4 pacientes tenían valores inferiores al 45%.

TABLA I  
Relación de pacientes con un cociente presión arterial de oxígeno (PaO<sub>2</sub>)/fracción inspiratoria de oxígeno (FiO<sub>2</sub>) < 200 mmHg

Paciente	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mmHg)	Causa	Intubación (h)	Muerte postoperatoria
9	198	FPIP	23	No
16	165	FPIP	54	No
24	186	FPIP	96	No
26	190	Neumonía	144	No
32	70	FHT	72	Sí
40	98,5	FHT	24	Sí
46	96	Neumonía	96	No
55	40,8	FPIP	24	Sí

FPIP: fracaso primario del injerto pulmonar; FHT: fracaso hemodinámico temprano.

En 39 ocasiones se realizó una segunda perfusión pulmonar por vía retrógrada. El tiempo medio de isquemia del primer injerto fue de 210,5  $\pm$  55,6 min (rango: 60-380) y del segundo injerto de 314,1  $\pm$  63,8 min (rango: 150-500).

Precisaron de CEC durante el trasplante 27 pacientes (11 para la realización de ambos injertos y 16 para el implante del segundo pulmón). Hubo que reintervenir a 4 por hemotórax.

En 8 pacientes (14%) se objetivó un cociente de PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> inspirado < 200 mmHg en el perioperatorio inmediato; 4 de ellos se catalogaron como FPIP, 2 por una neumonía y 2 por disfunción biventricular. Tres de estos pacientes fallecieron en el perioperatorio (tabla I).

La supervivencia fue del 83,7% al año del TP, del 77,3% al segundo año y del 66,9% al quinto año. Cinco pacientes (8,7%) fallecieron en el perioperatorio; los 3 ya comentados y 2 con un cociente PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> > 200 mmHg, uno por un shock séptico por *Pseudomonas cepacia* y otro por un infarto cerebral masivo a los 34 días posttrasplante.

Mediante el análisis de regresión logística, el cociente PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> al ingresar en la unidad de reanimación fue la única variable que condicionó significativamente la mortalidad perioperatoria ( $p = 0,0034$ ), ya que de los 8 pacientes en los que se objetivó un cociente de PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> menor de 200 mmHg, 3 fallecieron (test de Fisher,  $p = 0,0165$ ).

### Discusión

Si bien se ha cuestionado la realización del TP en determinadas enfermedades, en la FQ se ha afianzado como una opción adecuada dada la supervivencia obtenida, con una mortalidad perioperatoria asumible<sup>2</sup>.

En nuestra experiencia, tanto la supervivencia como la mortalidad perioperatoria están en el rango del registro de la Sociedad Internacional de Trasplante Cardíaco y Pulmonar<sup>3</sup> y de otras series quirúrgicas<sup>4-8</sup>. La mortalidad perioperatoria tras un TP puede estar condicionada por innumerables factores. Sin embargo, la bibliografía existente trata el tema desde la perspectiva del TP en general<sup>6</sup> y no hay trabajos dedicados exclusivamente a los pacientes trasplantados de FQ.

En nuestra experiencia, 5 pacientes (8,7%) fallecieron en el perioperatorio. Ninguna de las variables relacionadas con el donante, la preservación pulmonar, el receptor y el trasplante condicionó la mortalidad perioperatoria. Ésta sólo estuvo relacionada con el cociente  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  en el primer día del postoperatorio. Se ha comprobado que este hecho es un índice de predicción en la evolución inmediata del paciente trasplantado<sup>6,11,12</sup>. De los 8 pacientes que presentaron un cociente  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$  mmHg, 3 fallecieron en el perioperatorio, mientras que de los 49 con un cociente  $\geq 200$  mmHg sólo 2 fallecieron en dicho período, uno debido a una sepsis y otro por un infarto cerebral.

El cociente  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ , consensuado como criterio para definir el distrés respiratorio del adulto<sup>13</sup>, lo utilizan diversos autores<sup>14-17</sup> como indicador del FPIP, aunque puede alterarse también por otras causas<sup>18</sup>.

En nuestra serie, 4 pacientes presentaron un FPIP; uno falleció en las primeras 24 h postrasplante y a los 3 restantes se les pudo extubar en un intervalo comprendido entre las 23 y 96 h postrasplante, lo que pone de manifiesto la dificultad a la hora de definir este cuadro clínico y poder conocer con exactitud su incidencia<sup>19</sup>. Probablemente haya dos situaciones clínicas distintas. A algunos pacientes se les puede extubar tempranamente, por lo que la etiología podría obedecer a un aumento de la presión hidrostática una vez trasplantado el primer pulmón y obligar a que éste soporte todo el gasto cardíaco como consecuencia del pinzamiento de la arteria pulmonar contralateral para realizar el segundo implante<sup>20</sup>. Por el contrario, otros pacientes precisan de una intubación más prolongada, probablemente por lesiones de isquemia-reperusión, resultado de la interacción de potentes mediadores y de distintos tipos celulares<sup>21</sup> que determinan el fallecimiento de un porcentaje de pacientes no despreciable.

En 2 de nuestros pacientes que presentaron un mal intercambio de oxígeno se pudo objetivar una neumonía, lo que determinó un soporte ventilatorio por encima de las 72 h. En los 2 pacientes restantes que presentaron un cociente  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$  mmHg se comprobó un fracaso hemodinámico temprano, y ambos fallecieron. Se ha apuntado que el fallo cardíaco podría ser causa de mortalidad perioperatoria en estos pacientes<sup>7</sup>.

En la FQ no es infrecuente la hipertensión pulmonar (HTP). Como hemos comentado, un 94,7% de los pacientes de nuestra serie presentó una FEVD  $< 45\%$ , algo superior a lo apuntado por otros autores<sup>10</sup>, lo que explicaría la necesidad de utilizar CEC con mayor frecuencia en el TP por FQ que en los TP por otras enfermedades (un 47,36% en nuestra experiencia). La incidencia de la HTP en la FQ está en torno al 30% de los pacientes que van a ser trasplantados y se ha podido comprobar que es un factor que condiciona la mortalidad en lista de espera, por lo que algunos autores<sup>22,23</sup> consideran que se debe trasplantar a estos enfermos con carácter prioritario. El problema radica en que se trata de una HTP subclínica en un porcentaje importante de pacientes y que los estudios de ventriculografía isotópica no logran detectarla. Es por ello que algunos autores insisten en que estos pacientes precisan de un valora-

ción cardiológica minuciosa mediante ecocardiografía y que, ante la mínima anomalía, se debería practicar un cateterismo cardíaco derecho<sup>24</sup>.

Sin embargo, los 2 pacientes de nuestra serie que fallecieron por fracaso cardíaco no tenían clínica previa de HTP y tanto las fracciones de eyección como la ecografía cardíaca fueron normales. Algún autor<sup>25</sup> ha podido comprobar que en el TP no es infrecuente la existencia de graves alteraciones hemodinámicas que suelen determinar la muerte del paciente y que se han relacionado con determinados mediadores de la inflamación, como las interleucinas, y que serían también producto de las lesiones de isquemia-reperusión.

A modo de conclusión, a diferencia de lo que ocurre en otras enfermedades respiratorias, el TP se ha consolidado como tratamiento en la FQ en fase avanzada, de acuerdo con los resultados obtenidos. En cuanto a la mortalidad perioperatoria, no hemos encontrado ningún factor de riesgo preoperatorio. Sólo el cociente  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$  mmHg en las primeras horas postrasplante condicionó la mortalidad perioperatoria.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cystic Fibrosis Foundation. Disponible en: <http://www.cff.org>.
2. Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Edwards EB, Novick RJ. Effect of diagnosis on survival benefit of lung transplantation for end-stage lung disease. *Lancet*. 1998;351:24-7.
3. Hertz M, Taylor D, Trulock EP, Boucek MM, Mohacs P, Edwards L, et al. The Registry of International Society for Heart and Lung Transplantation: nineteenth official report: 2002. *J Heart Lung Transplant*. 2002;21:950-70.
4. Egan TM, Detterbeck FC, Mill MR, Gott KK, Rea JB, 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. Vricella LA, Karamichalis JM, Ahmad S, Robbins MC, Whyte RI, Reitz BA. Lung and heart-lung transplantation in patients with end-stage cystic fibrosis: the Stanford experience. *Ann Thorac Surg*. 2002;74:13-8.
6. Gómez FJ, Planas A, Ussetti P, Tejada JJ, Varela A. Factores pronósticos de morbimortalidad en el postoperatorio inmediato del trasplante pulmonar. *Arch Bronconeumol*. 2003;39:256-60.
7. Lama R, Álvarez A, Santos F, Algar J, Aranda JL, Baamonde C, et al. Long-term results of lung transplantation for cystic fibrosis. *Transplant Proc*. 2001;33:1624-5.
8. Venuta F, Rendina EA, De Giacomo T, Della Rocca G, Quattrucci S, Vizza CD, et al. Improved results with lung transplantation for cystic fibrosis. *Transplant Proc*. 2001;33:1632-3.
9. WHO. Physical status: the use and interpretation of anthropometry: report of a WHO expert committee. WHO Tech Rep Ser. 1995;854:1-452.
10. Vizza CD, Lynch JP, Ochoa LL, Richardson G, Trulock EP. Right and left ventricular dysfunction in patients with severe pulmonary disease. *Chest*. 1998;113:576-83.
11. Plöchl W, Pezawas L, Artemiou O, Grimm M, Klepetko W, Hiesmayr M. Nutritional status, ICU duration and ICU mortality in lung transplant recipient. *Intensive Care Med*. 1996;22:1179-85.
12. Boujoukos AJ, Martich GD, Vega JD, Keenan RJ, Griffith BP. Reperfusion injury in single-lung transplant recipients with pulmonary hypertension and emphysema. *J Heart Lung Transplant*. 1997;16:440-8.
13. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149:818-24.
14. Christie JD, Bavaria JE, Palevsky HI, Litzky L, Blumenthal NP, Kaiser LR, et al. Primary graft failure following lung transplantation. *Chest*. 1998;114:51-60.

15. Müller C, Furst H, Reichenspurner H, Briegel J, Groh J, Reichart B. Lung procurement by low-potassium dextran and the effect on preservation injury. Munich Lung Transplant Group. *Transplantation*. 1999;68:1139-43.
16. King RC, Oliver RA, Bins AR, Rodríguez F, Kanithanon RC, Daniel TM, et al. Reperfusion injury significantly impacts clinical outcome after pulmonary transplantation. *Ann Thorac Surg*. 2000; 69:1681-5.
17. Padilla J, Calvo V, Pastor J, Blasco E, París F. Trasplante unipulmonar y fracaso primario del injerto. *Arch Bronconeumol*. 2002; 38:16-20.
18. Schulman J. Perioperative mortality and primary graft failure. *Chest*. 1998;114:7-8.
19. Trulock EP. Lung transplantation. *Am J Resp Crit Care Med*. 1997;155:789-818.
20. Rabanal JM, Mons R, Zurbano F, Ruiz I, Alcívar JL, Ortega J. Edema de reimplantación en el trasplante pulmonar. ¿Isquemia-reperfu-  
sión o edema hidrostático? *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2001;48: 146-50.
21. Padilla AM, Padilla J. Estado actual de la preservación pulmonar. *Arch Bronconeumol*. 2004;40:86-93.
22. Fraser KL, Tullis DE, Sasson Z, Hyland RH, Thornley KS, Hanly PJ. Pulmonary hypertension and cardiac function in adult cystic fibrosis: role of hypoxemia. *Chest*. 1999;115:1321-8.
23. Vizza CD, Yusef RD, Lynch JP, Fedele F, Patterson AG, Trulock EP. Outcome of patients with cystic fibrosis awaiting lung transplantation. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2000;162:189-25.
24. Vizza CD, Sciomer S, Della Rocca G, Di Roma C, Iacoboni C, Venuta F, et al. Usefulness of 2D echo Doppler in the preoperative assessment of cystic fibrosis patients who are candidates for lung transplantation. *Transplant Proc*. 2001;33:1628-9.
25. Mal H, Dehoux M, Sleiman C, Boczkowski J, Lesèche G, Pariente R, et al. Early release of proinflammatory cytokines after lung transplantation. *Chest*. 1998;113:645-51.