

EPOC y trasplante pulmonar: resultados en España

A. de Pablo^a, P. Morales^b, A. Román^c, R. Lama^d, F. García-López^e, J.M. Borro^b, C. Baamonde^d, C. Bravo^c, M.C. Carreño^a, J. Estada^a, J. Maestre^c, P. Morant^b, F. Morell^e, A. Salvatierra^d, F. Santos^d, A. Solé^b, A. Varela^a y P. Ussetti^a

Unidades de Trasplante Pulmonar. ^aClínica Puerta de Hierro. Madrid. ^bLa Fe. Valencia. ^cVall d'Hebron. Barcelona. ^dReina Sofía. Córdoba. ^eUnidad de Epidemiología. Clínica Puerta de Hierro. Madrid.

OBJETIVO: El objetivo de este trabajo ha sido conocer los resultados del trasplante pulmonar en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en España.

MÉTODOS: Hemos analizado retrospectivamente la supervivencia actuarial mediante el test de Kaplan Meier, según las características demográficas, tipo de trasplante, enfermedad subyacente, evolución funcional mediante la capacidad vital forzada (FVC), flujo espiratorio máximo en el primer segundo (FEV₁) y evolución gasométrica (PaO₂ y PaCO₂) del total de pacientes con EPOC sometidos a trasplante en 4 unidades de España en un periodo de 7 años.

RESULTADOS: Durante 5 años se han realizado 74 trasplantes en pacientes con EPOC, con una edad media de 47 ± 7 años (rango 26-61), siendo el 77% varones. En el 58% de los casos existía enfisema, en el 14% enfisema por déficit de alfa-1-antitripsina y el 28% tenían un cuadro clínico compatible con bronquitis crónica. La probabilidad de supervivencia ha sido del 75% en el primer año, del 63% a los 2 años y del 41% al tercer año. Desde el tercer mes existe una mejoría funcional y gasométrica significativa respecto a los valores pretrasplante (FVC pretrasplante = 1.677 ± 637 frente a 2.631 ± 670 ml posttrasplante y FEV₁ pretrasplante = 585 ± 189 frente a 2.118 ± 673 ml; p < 0,001). Los trasplantes bilaterales alcanzan valores funcionales significativamente mejores que los unilaterales (FVC = 2.843 ± 681 ml y FEV₁ = 2.543 ± 620 ml al tercer mes en los trasplantes bilaterales, frente a FVC = 2.402 ± 587 ml y FEV₁ = 1.659 ± 350 ml de los trasplantes unilaterales), sin diferencias gasométricas significativas entre ambos tipos de trasplante.

El 50% de los trasplantes unilaterales desarrollaron sobredistensión del pulmón nativo y alcanzaron valores máximos de función pulmonar que tienden a ser inferiores a los alcanzados por los pacientes sin sobredistensión (FEV₁ = 1.638 ± 349 ml frente a 1.930 ± 307 ml; p = 0,051).

CONCLUSIONES: En España, la mortalidad en el primer año de los pacientes con EPOC sometidos a trasplante pulmonar es similar a la descrita en el Registro Internacional de Trasplante. No encontramos diferencias de supervivencia entre los trasplantes uni y bilaterales. La evolución funcional es buena para ambos tipos de trasplantes, aunque los resultados funcionales son significativamente mejores en los trasplantes bilaterales.

Palabras clave: EPOC. Trasplante pulmonar. Función pulmonar.

(Arch Bronconeumol 1999; 35: 334-338)

Chronic obstructive pulmonary disease and lung transplants: results in Spain

OBJECTIVE: To determine the outcome of lung transplantation in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Spain.

METHODS: In all COPD patients transplanted at four Spanish hospitals over a period of seven years, we studied actuarial survival rates retrospectively using the Kaplan Meier test in relation to demographic characteristics, type of transplant, underlying disease, lung function evolution in terms of forced vital capacity (FVC), maximum expiratory flow in 1 second (FEV₁) and gasometric evolution (PaO₂ and PaCO₂).

RESULTS: Seventy-four transplants were performed in COPD patients over a five-year period. Mean age was 47 ± 7 years (26-61) and 77% of the patients were men. A diagnosis of emphysema was made in 58%, alpha-1 antitrypsin deficiency emphysema in 14% and chronic bronchitis in 28%. The likelihood of survival was 75% for the first year, 63% for two years and 41% for the third year. Lung function and blood gases improved significantly by the third month after transplantation: FVC was 1677 ± 637 ml before transplantation and 2631 ± 670 ml afterwards; FEV₁ was 585 ± 189 ml before transplantation and 2118 ± 673 ml afterwards (p < 0.001). Double lung transplants achieved significantly greater improvement in function variables than did single-lung transplants (FVC 2843 ± 681 ml and FEV₁ 2543 ± 620 ml by the third month in DLT patients versus FVC 2402 ± 587 ml and FEV₁ 1659 ± 350 ml for SLT), with no significant differences in blood gases after the two types of transplant. Half the single-lung transplant patients developed hyperinflation of the native lung and reached maximum lung function values, which tended to be lower than those for patients who did not experience this complication (FEV₁ 1638 ± 349 ml versus 1930 ± 307 ml, p=0.051).

CONCLUSIONS: First-year mortality in patients with COPD undergoing lung transplantation in Spain is similar to that described in the International Transplant Registry. We found no differences between double- and single-lung transplant patients. Functional change is good for both types of transplantation, although this aspect of outcome is significantly better when two lungs are transplanted.

Key words: Chronic obstructive pulmonary disease. COPD. Lung transplantation. Pulmonary function.

Correspondencia: Dra. A. de Pablo Gafas.
Servicio de Neumología. Clínica Puerta de Hierro.
San Martín de Porres, 4. 28035 Madrid.

Recibido: 1-9-98; aceptado para su publicación: 9-3-99.

Introducción

El trasplante pulmonar es una opción terapéutica en los estadios finales de algunas enfermedades pulmonares, entre las que se encuentra la enfermedad pulmonar

obstructiva crónica (EPOC). Según el Registro Internacional de Trasplantes, la EPOC es la indicación más frecuente del trasplante unilateral, mientras que en el trasplante bilateral representa el 19% de las indicaciones, siendo la segunda en frecuencia después de la fibrosis quística¹. Algunos aspectos controvertidos sobre el trasplante en la EPOC son la elección del momento adecuado para realizarlo, teniendo en cuenta la supervivencia y la mejoría clínica, así como el tipo de trasplante elegido (unilateral frente a bilateral)²⁻⁶.

En España, desde 1990, se realiza trasplante pulmonar en pacientes con diferentes enfermedades⁷. Los objetivos de este trabajo han sido analizar la supervivencia de los pacientes con EPOC sometidos a trasplante en nuestro medio, así como el tipo de trasplante elegido y los resultados funcionales alcanzados.

Material y métodos

Se ha incluido en el estudio a los pacientes con EPOC sometidos a trasplante pulmonar en los hospitales La Fe (Valencia) Clínica Puerta de Hierro (Madrid), Vall d'Hebron (Barcelona) y Reina Sofía (Córdoba), desde febrero de 1993 hasta noviembre de 1997. De forma retrospectiva hemos recogido datos sobre sexo y edad, enfermedad subyacente (bronquitis crónica, enfisema o déficit de alfa-1-antitripsina, diferenciadas sobre la base de criterios clínicos, funcionales y radiológicos), tipo de trasplante realizado (unilateral o bilateral), evolución gasométrica y funcional (midiendo la capacidad vital forzada [FVC] y flujo espiratorio máximo en el primer segundo [FEV₁] en valores absolutos), antes del trasplante y a los 3, 6 y 12 meses postrasplante así como fecha y causa de muerte. Los valores de función pulmonar se han obtenido mientras los pacientes estaban estables, sin rechazo o infección. En los trasplantes unilaterales se han registrado datos sobre la pre-

sencia o no de distensión del pulmón nativo en las radiografías de tórax, valorada como leve, moderada o grave según criterios radiológicos.

Todos los datos han sido procesados mediante el programa estadístico SPSS. Se ha calculado la supervivencia mediante la prueba del límite de los productos (test de Kaplan Meier). La comparación entre la supervivencia de varios grupos se efectuó con la prueba de los rangos logarítmicos. Las comparaciones estadísticas entre los trasplantes uni y bilaterales se han realizado mediante la prueba de la t de Student o la U de Mann-Whitney según fuese necesario. Las comparaciones de la función pulmonar antes y después del trasplante se han realizado mediante el análisis de muestras apareadas.

Resultados

Entre febrero de 1993 y noviembre de 1997 se han realizado en España 74 trasplantes pulmonares en pacientes con EPOC, 22 en Valencia, 20 en Madrid, 16 en Barcelona y 16 en Córdoba. La edad media de los pacientes ha sido de 47 ± 7 años (rango 26-61), la mayoría fueron varones (57 casos; 77%), con una edad media discretamente superior que las mujeres (48 ± 7 frente a 44 ± 9 años, respectivamente).

De todos los pacientes con EPOC trasplantados, en 43 casos (58%) existía un diagnóstico clinicoradiológico de enfisema, en 10 casos (14%) un enfisema debido a déficit de alfa-1-antitripsina y en 21 casos (28%) el cuadro clínico era compatible con bronquitis crónica. En nuestro país se ha optado con mayor frecuencia (59,5%) por un trasplante bilateral (44 pacientes) y en los 30 restantes por uno unilateral (40,5%), que fue derecho en 19 casos (63%) e izquierdo en 11 (37%). No observamos diferencias significativas en la edad media ni en la enfermedad subyacente (tabla I) en cuanto al tipo de trasplante realizado.

Fallecieron un total de 27 pacientes, 19 de ellos durante los primeros 90 días postrasplante. La prueba de Fisher que compara la proporción de trasplantes bilaterales y unilaterales fallecidos en este período precoz (bilaterales, 16/19 [84%]; unilaterales 3/19 [16%]) evidencia diferencias significativas ($p < 0,05$). Las causas más frecuentes de mortalidad precoz han sido las cardiológicas y el fallo multiorgánico (tabla II). De los 8 pacientes fallecidos después de los primeros 90 días, tres lo hicieron por infecciones.

TABLA I
Indicaciones en el trasplante pulmonar

	ULTx (%)	BLTx (%)
Edad media (años)*	48 ± 7	46 ± 7
Enfermedad subyacente		
Bronquitis crónica	9 (30)	12 (27)
Enfisema	17 (57)	26 (59)
Déficit de alfa-1-antitripsina	4 (13)	6 (14)

ULTx: trasplante unilateral; BLTx: trasplante bilateral;
*Media \pm desviación estándar.

TABLA II
Causas de mortalidad

	Mortalidad precoz n = 9 (19/74 [26%])		Mortalidad tardía n = 8 (8/74 [11%])	
	Unilateral	Bilateral	Unilateral	Bilateral
Fallo multiorgánico	0	7	0	0
Infecciones	1	2	2	1
SDRA	2	2	0	0
Cardiológicas	0	4	0	0
Hemorragia mediastínica	0	1	0	0
Bronquitis obliterante	0	0	1	1
Neoplasia	0	0	1	0
Insuficiencia respiratoria	0	0	1	1
Total	3/19 (16%)	16/19 (84%)	5 (62,5%)	3 (37,5%)

SDRA: síndrome de distrés respiratorio del adulto.

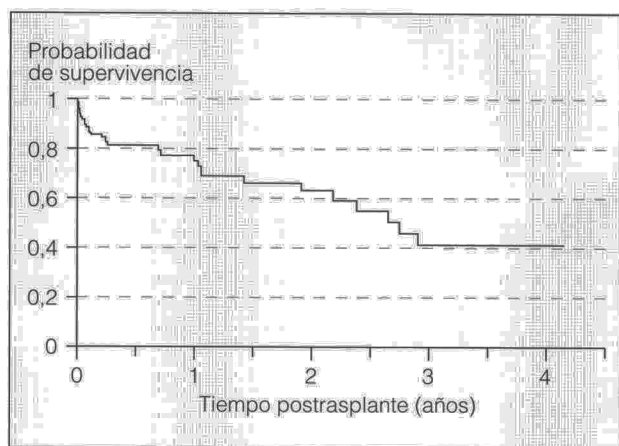


Fig. 1. Supervivencia de pacientes con EPOC trasplantados en España.

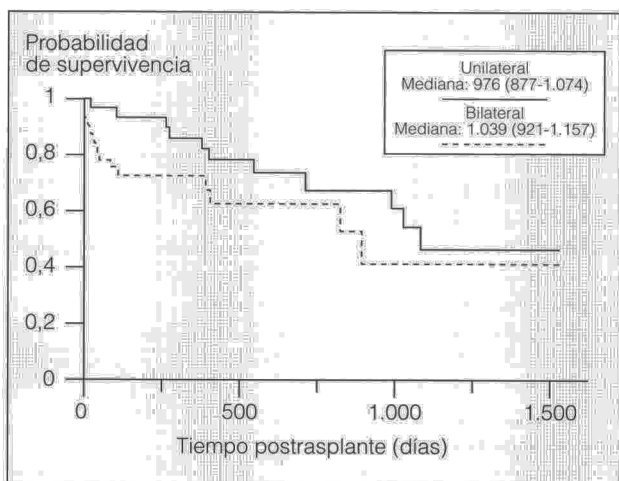


Fig. 2. Supervivencia de pacientes con EPOC según el tipo de trasplante realizado.

La probabilidad de supervivencia fue del 75% en el primer año, del 63% a los 2 años y del 41% a los 3 años (fig. 1). La mortalidad a los 3 años fue poco valorable ya que sólo incluye a 14 pacientes que fueron trasplantados 3 meses antes. No observamos diferencias significativas en la supervivencia según el tipo de trasplante (fig. 2).

Los valores medios de la función pulmonar en el período pretrasplante y a los 3, 6 y 12 meses postrasplante se presentan en la tabla III. Desde el tercer mes se produjo una mejoría funcional y gasométrica significativa respecto a los valores pretrasplante. Los trasplantes bilaterales alcanzan resultados funcionales significativamente superiores que los unilaterales, pero no se observaron diferencias gasométricas relevantes (figs. 3 y 4).

Observamos sobredistensión del pulmón nativo en 15 de los 30 pacientes sometidos a trasplante unilateral (50%), que fue de intensidad leve en 7 casos, moderada en cuatro y grave en cuatro, de los cuales dos se trataron con cirugía reductora del pulmón nativo. El mejor FEV₁ alcanzado tendió a ser peor en los pacientes con sobredistensión que en los pacientes sin ésta (FEV₁ = 1.638 ± 349 ml frente a 1.930 ± 307 ml; p = 0,051) (tabla IV).

Discusión

De las enfermedades con indicación terapéutica de trasplante, la EPOC es una de las más controvertidas⁸. Según el Registro Internacional de Trasplantes del año 1997¹ la supervivencia para los pacientes con EPOC sometidos a trasplante es del 79% al primer año, a los 2 años del 70% y a los 3 años del 60%, siendo los resultados en nuestro medio similares durante el primer y segundo año. Debido al menor número de trasplantes pulmonares realizados en España en relación con el Registro Internacional, y a que se incluyen los primeros casos de cada grupo de trasplantes, creemos que las diferencias numéricas son poco relevantes.

TABLA III
Evolución funcional

	Pretrasplante (n = 74)	A los 3 meses (n = 52)	A los 6 meses (n = 42)	A los 12 meses (n = 31)
FVC (ml)	1.677 ± 637	2.631 ± 670*	2.854 ± 751*	2.880 ± 685*
FEV ₁ (ml)	585 ± 189	2.118 ± 741*	2.171 ± 741*	2.070 ± 671*
PaO ₂ (mmHg)	50 ± 7	79 ± 9*	79 ± 10*	81 ± 11*
PaCO ₂ (mmHg)	51 ± 10	39 ± 4*	39 ± 4*	38 ± 4*

*p < 0,001, comparado con el valor pretrasplante.

FVC: capacidad vital forzada; FEV₁: flujo espiratorio máximo en el primer segundo. Los valores se expresan como media ± desviación estándar.

TABLA IV
Evolución funcional en el trasplante unilateral con o sin sobredistensión del pulmón nativo

	FVC		FEV ₁	
	Con sobredistensión (n = 15)	Sin sobredistensión (n = 15)	Con sobredistensión (n = 15)	Sin sobredistensión (n = 15)
Pretrasplante	1.617 ± 503	1.512 ± 616	552 ± 145	545 ± 160
Postrasplante	2.519 ± 531	2.881 ± 529	1.638 ± 349	1.930 ± 307*

*p = 0,051 en el FEV₁ postrasplante.

FVC: capacidad vital forzada (ml); FEV₁: flujo respiratorio máximo en el primer segundo (ml).

Los valores se expresan como media ± DE.

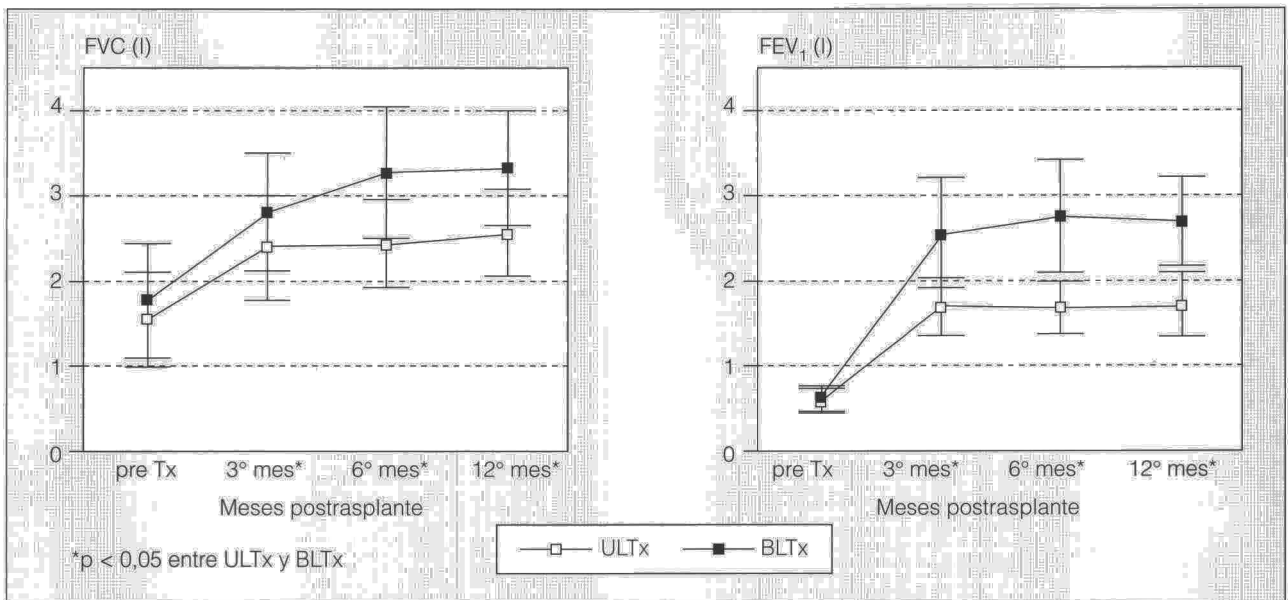


Fig. 3. Comparación de la función respiratoria entre los trasplantes unilaterales (ULTx) y los bilaterales (BLTx). FVC: capacidad vital forzada; FEV₁: flujo espiratorio máximo en el primer segundo.

La supervivencia de los pacientes tratados con oxigenoterapia crónica domiciliaria⁹ oscila según los trabajos entre el 50 y el 68% a los 3 años, por lo que al comparar esta supervivencia con la obtenida en el trasplante pulmonar se ha discutido en recientes publicaciones⁸ si el trasplante ofrece algún beneficio a estos pacientes. El trasplante pulmonar puede beneficiar a los pacientes con EPOC muy severa y con una sintomatología muy destacada cuya calidad de vida está muy limitada por la enfermedad. En países como los EE.UU., donde las listas de espera para el trasplante pulmonar son largas, de aproximadamente 2 años, se tiende a incluir a pacientes con mejor situación clínica, en los que probablemente el tratamiento médico convencional y la oxigenoterapia ofrezca una supervivencia similar. Sin embargo, en España, donde el tiempo de espera hasta el trasplante no es excesivamente largo¹⁰, se incluye a pacientes en estadios muy avanzados, después de años en tratamiento con oxigenoterapia, por lo que su esperanza de vida sin trasplante es probablemente inferior a la ofrecida por el trasplante. Por otro lado, consideramos importante valorar también los resultados sobre la calidad de vida y la función pulmonar^{11,12}, de manera que la decisión sobre el trasplante en los pacientes con EPOC debe ser tomada de una forma individualizada, valorando la progresión de la enfermedad, así como agudizaciones severas frecuentes que comprometen la supervivencia y la calidad de la vida de cada caso en particular.

Otro tema controvertido sobre el trasplante en la EPOC es la elección del tipo de trasplante a realizar. A favor del unilateral se argumenta que la cirugía es más sencilla, lo que conlleva menos complicaciones en el postoperatorio inmediato, permite una mejor utilización de los órganos donados y alcanza buenos resultados funcionales^{2-4,13}. Por el contrario, otros grupos^{6,7} prefieren la utilización del bilateral para pacientes jó-

venes con EPOC debido a los mejores resultados funcionales, que pueden aportar una mejor reserva funcional ante las infecciones o el rechazo y a que en algunos grupos la mortalidad peroperatoria es menor en este tipo de trasplante. Por otro lado, se ha observado que la sobredistensión del pulmón nativo aparece con frecuencia en los trasplantes unilaterales, dando lugar a restricción del pulmón trasplantado¹⁴⁻¹⁶. En nuestro medio, la supervivencia ha sido similar en el trasplante unilateral y bilateral, aunque en el período precoz (primeros 90 días) observamos una mayor mortalidad de los bilaterales. En la evolución funcional obtenemos mejores resultados con el trasplante bilateral. Con frecuencia se observa una sobredistensión del pulmón nativo con resultados funcionales que tienden a ser peores. Según esto, parece lógico optar por un trasplante bilateral para los pacientes con EPOC, especialmente si son jóvenes. No obstante, otra posibilidad terapéutica es la realización de un trasplante unilateral junto con

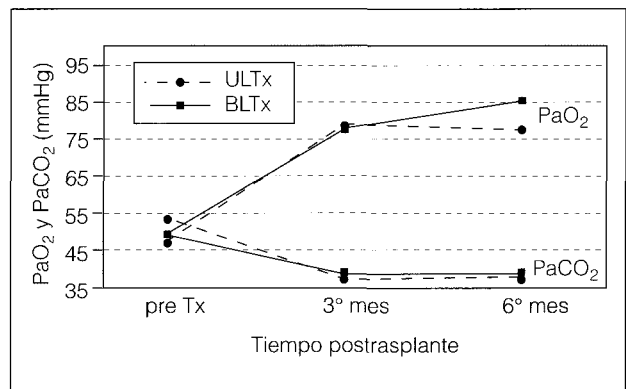


Fig. 4. Comparación de los resultados gasométricos entre los trasplantes unilaterales (ULTx) y los bilaterales (BLTx).

reducción de volumen contralateral en el mismo acto quirúrgico o diferido^{17,18}. Esta opción terapéutica permitiría una mejor utilización de órganos y evitaría la distensión del pulmón nativo.

En resumen, en nuestro medio el trasplante pulmonar en pacientes con EPOC ha tenido una mortalidad durante el primer año similar a la descrita en el Registro Internacional de Trasplante. La evolución funcional es buena para ambos tipos de trasplante, aunque son mejores los resultados funcionales de los trasplantes bilaterales.

BIBLIOGRAFÍA

- Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Fiol B, Novick R. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: fourteenth official report-1997. *J Heart Lung Transplant* 1997; 16: 691-712.
- Bando KO, Irvin L, Paradis L, Keenan RJ, Yousem S, Kotmatsu K et al. Comparison of outcomes after single and bilateral lung transplantation for obstructive lung disease. *J Heart Lung Transplant* 1995; 14: 692-698.
- Mal M, Fournier M, Sleiman C, Roune C, Raffy O, Jebrak G et al. Single lung transplant in chronic obstructive disease. *Rev Mal Res* 1995; 12: 559-566.
- Briffa NP, Dennis C, Higenbottam T, Nashef SA, Large SR, Wallwork J et al. Single lung transplantation for end stage emphysema. *Thorax* 1995; 50: 562-564.
- Bavaria J, Kotloff R, Palevsky H, Rosengrand B, Robert J, Wahl P et al. Bilateral versus single lung transplantation for chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113: 520-528.
- Sundaresan RS, Shiraishi Y, Trulock E, Manley J, Lynch J, Cooper J et al. Single or bilateral lung transplantation for emphysema? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 1.485-1.495.
- Roman A, Morell A, Astudillo J, Margarit C, Bravo C, Tenorio LL et al, y Grupo de Trasplante Pulmonar del Hospital General Universitario de la Vall d'Hebron. Trasplante pulmonar: los dos de primeros casos. *Med Clin (Barc)* 1993; 100: 380-383.
- Hosenpud J, Bennett L, Keck B, Edward E, Novick R. Effect of diagnosis on survival benefit of lung transplantation for end-stage lung disease. *Lancet* 1998; 351: 24-27.
- Anthonsen NR, Wright EC, Hodking J, IPPB Trial Group. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 14-20.
- Morell F, Román A, Bravo C, Nicolau F, Martí S y Grupo de Trasplante Pulmonar del Hospital Vall d'Hebron. Resultados de la evolución de los 208 pacientes remitidos en los 4 primeros años a un programa de trasplante pulmonar. *Arch Bronconeumol* 1996; 32: 280-284.
- Brune J, Mornez JF, Bertochi M. Lung Transplantation in COPD. *Rev Prat* 1995; 45: 1.261-1.264.
- Paterson GA, Cooper JD. Lung transplantation for emphysema. *Chest Surg Clin N Am* 1995; 5: 851-868.
- Levine S, Anzueto A, Peters J, Cronin T, Sako E, Jenkinson S et al. Medium term functional results of single lung transplantation for endstage obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 398-402.
- Yonan N, El-Gamel A, Egan J, Kakadellis J, Rahman A, Deiraniya A. Single lung transplantation for emphysema: predictors of native lung hyperinflation. *J Heart Lung Transplant* 1998; 17: 192-201.
- Cheriyana A, Garrity E, Pifarre E, Fahey P, Walsh J. Reduced transplantation for chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 851-853.
- Anderson MB, Kriett JM, Kapelanski DP, Perricone A, Smith CM, Jamieson SW. Volume reduction surgery in the native lung after single lung transplantation for emphysema. *J Heart Lung Transplant* 1997; 16: 752-757.
- Khagani A, Al Kattan KM, Tadjkarimi S, Banner N, Yacoub M. Early experience with single lung transplantation for emphysema with simultaneous volumen reduction of the contralateral lung. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 11: 604-608.
- Todd TR, Perron J, Winton TL, Keshavjee SH. Simultaneous single lung transplantation and lung volumen reduction. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 1.468-1.470.