

# Análisis de la supervivencia del trasplante pulmonar en la Clínica Puerta de Hierro

M.T. Lázaro-Carrasco, P. Ussetti Gil, M.J. Ferreiro, M.C. Carreño, A. Pablo Gafa, F. García López\*, A. Varela y J.A. Estada Girauta

Servicio de Neumología. \*Unidad de Trasplante Pulmonar y Epidemiología Clínica. Clínica Puerta de Hierro. Madrid.

El objetivo del presente estudio es analizar la supervivencia de los pacientes sometidos a trasplante pulmonar entre 1991 y 1996 en la Clínica Puerta de Hierro de Madrid.

Durante los primeros 6 años del programa se realizaron 47 trasplantes. Las enfermedades más frecuentes han sido la fibrosis pulmonar idiopática y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

La probabilidad de supervivencia al año es del 65% y a los 3 años del 50%. No observamos diferencias significativas en la supervivencia por grupos de sexo y tipo de trasplante. La supervivencia temprana tiende a ser mejor en los últimos 2 años que en los dos primeros (71 y 55%, respectivamente;  $p = 0,16$ ). Sin embargo, la supervivencia es muy distinta según la enfermedad causal ( $p < 0,00001$ ). Así, en los pacientes con fibrosis quística es del 100% y nula en la hipertensión pulmonar y la linfangioleiomiomatosis. En los pacientes supervivientes que no desarrollaron bronquiolitis obliterante, los resultados funcionales a corto y medio plazo son buenos.

Concluimos que, en nuestro programa, la supervivencia actual del trasplante pulmonar es superponible a la publicada en la bibliografía. No existen diferencias significativas entre sexos, tipo de trasplante y período de realización. Sin embargo, varía enormemente dependiendo de la enfermedad causal.

**Palabras clave:** *Trasplante pulmonar. Supervivencia. Función pulmonar.*

(Arch Bronconeumol 1998; 34: 285-288)

## Introducción

Desde que en 1983 Cooper realizara el primer trasplante pulmonar (TxP) con éxito<sup>1</sup>, esta modalidad terapéutica se ha difundido espectacularmente y se ha introducido en España años más tarde, representando hoy un hecho que ha mejorado notablemente la expectativa y calidad de vida de la mayoría de estos pacientes.

Los resultados de supervivencia publicados son cada vez más esperanzadores<sup>2-4</sup>, debido a la mayor oferta de donantes, la selección más precisa de los receptores, los avances en los métodos de preservación y el tratamiento más preciso del rechazo agudo y de la infección.

Correspondencia: Dra. M.T. Lázaro-Carrasco. Servicio de Neumología. Clínica Puerta de Hierro. San Martín de Porres. 4. 28035 Madrid.

Recibido: 1-9-97; aceptado para su publicación: 20-3-98.

## Survival after lung transplant at the Clínica Puerta de Hierro (Spain)

The objective of this study was to analyze patient survival after lung transplants performed at the Puerta de Hierro clinic in Madrid (Spain) between 1991 and 1996.

Survival probability was 65% after one year and 50% after three years. We found no significant differences in survival related to sex or type of transplant. Early survival tended to be higher for the last two years analyzed (71%) than for the first two (55%) ( $p < 0.00001$ ). The rate was 100% for patients with cystic fibrosis and 0% for pulmonary hypertension and lymphangiomyomatosis. Short- and medium-term lung function results were good in surviving patients who did not develop obliterating bronchiolitis.

We conclude that actuarial survival after lung transplant in our program is comparable to that reported in the literature. There are no significant differences related to sex, type of transplant or period. Survival varies greatly, however, depending on disease.

**Key words:** *Lung transplant. Survival. Lung function.*

El propósito del presente trabajo es aportar los resultados de supervivencia en los pacientes sometidos a TxP en la Clínica Puerta de Hierro entre 1991 y 1996.

## Material y métodos

### Sujetos

Se han incluido todos los pacientes sometidos a TxP en la Clínica Puerta de Hierro desde el comienzo del programa, el 1 de julio de 1991, hasta el cierre del estudio, el 30 de noviembre de 1996. Durante este período se han realizado un total de 47 trasplantes pulmonares en 45 pacientes.

La actividad del grupo de trasplante ha sido muy variable a lo largo de los años, pocos y espaciados en los tres primeros años (8 trasplantes), 10 en 1994, 9 hasta julio de 1995 (en que se cerró el programa temporalmente por obras) y 20 en 1996.

De los 45 receptores, 24 han sido varones y 21, mujeres, con una edad media de  $41 \pm 13$  años (rango: 14-60 años). Se han

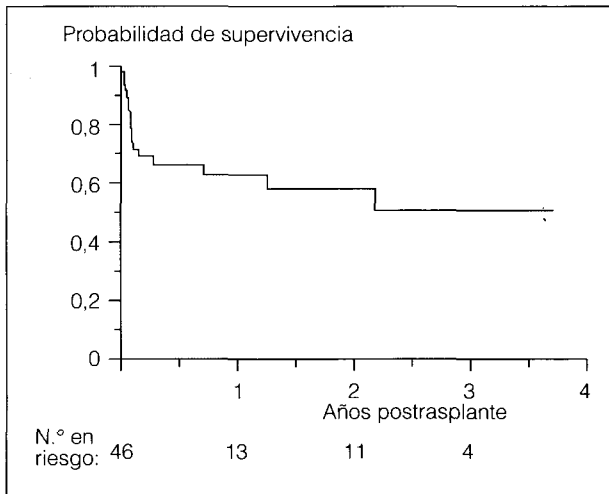


Fig. 1. Curva de supervivencia global.

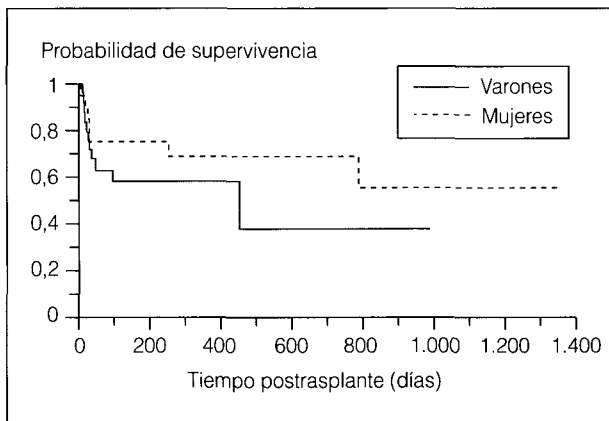


Fig. 2. Supervivencia según sexos.

realizado 25 trasplantes pulmonares unilaterales (15 derechos y 10 izquierdos), 20 bilaterales secuenciales y 2 retrasplantes unilaterales por dehiscencia de la sutura bronquial (en dos pacientes previamente sometidos a trasplante bilateral). La enfermedad causal tributaria de trasplante ha sido: fibrosis pulmonar idiopática en 12 casos (26,6%), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en 9 (20%), fibrosis quística en 8 (17,7%), enfisema por déficit de alfa-1-antitripsina en 5 (11,1%), hipertensión pulmonar en 4 (8,8%) (3 primarias y una por síndrome de Eissenmenger), bronquiectasias en 3 (6,6%), silicosis en 2 (4,4%) y linfangoioleiomatosis en 2 (4,4%).

La profilaxis antibiótica se ha realizado en función del cultivo de esputo previo al trasplante y, en caso de ser negativo, se ha administrado amoxicilina (2 g/6 h por vía parenteral). Posteriormente, se ha ajustado con los resultados de los aspirados del receptor y del donante tomados durante la cirugía. Como profilaxis de la infección por hongos hemos utilizado fluconazol oral (200 mg/12 h) y, en 1996, itraconazol oral (200 mg/12 h) y anfotericina nebulizada. El séptimo día posttrasplante hemos introducido ganciclovir por vía parenteral como profilaxis antiviral (5 mg/kg/12 h 3 semanas y, posteriormente, 5 mg/kg/día hasta completar 3 meses de tratamiento), para continuar con aciclovir oral (800 mg/día) hasta com-

pletar 6 meses de tratamiento. Si el donante y el receptor tenían serología negativa para citomegalovirus, se suspendía el ganciclovir y se completaban 6 meses de tratamiento con aciclovir. Hemos empleado trimetoprima-sulfametoxazol oral como profilaxis de la infección por *Pneumocystis carinii*.

La inmunosupresión se ha realizado con azatioprina (2 mg/kg/día), manteniendo un recuento leucocitario superior a 5.000/ml, ciclosporina a la dosis necesaria para conseguir una concentración en la sangre de 400 ng/ml los primeros 3 meses y, posteriormente, de 300 ng/ml, y metilprednisolona a dosis de 125 mg/8 h el primer día, 125 mg/12 h el segundo y 125 mg/día el tercero, para ir reduciendo progresivamente hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de 0,1 mg/kg/día.

*Análisis estadístico*

Se ha efectuado un análisis de la supervivencia mediante el método del límite de los productos (método de Kaplan-Meier). Dentro del grupo global de sometidos a trasplante se han establecido varios subgrupos según el sexo, el período de comienzo del trasplante (1991-1994 y 1995-1996), el tipo de trasplante (unilateral o bilateral) y la enfermedad subyacente (hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar y silicosis, linfangoioleiomatosis, EPOC y enfisema, fibrosis quística y bronquiectasias).

La supervivencia global de los dos distintos subgrupos de las variables sexo, período y tipo de trasplante se ha comparado mediante la prueba del rango logarítmico (prueba de *log-rank*) cuando las dos curvas tenían una morfología paralela o divergente o con la prueba generalizada de Wilcoxon si las dos curvas conflúan o se cruzaban. Las medianas de supervivencia y sus intervalos de confianza del 95% se han calculado según el método de Brookmeier y Crowley.

**Resultados**

De los 45 pacientes sometidos a trasplante, 18 han fallecido, lo que supone una supervivencia global del 60%. Quince fallecieron en los primeros 90 días (fase temprana) y tres a partir de ese momento (fase tardía).

Las causas de mortalidad temprana han sido: síndrome de distrés respiratorio del adulto en 4 casos, aspergilosis invasiva en tres, complicaciones digestivas en tres (dos por hemorragia digestiva alta y uno por pancreatitis hemorrágica), complicaciones neurológicas en dos (uno por accidente cerebrovascular isquémico y otro por polirradiculoneuritis), fallo multiorgánico en dos y tromboembolismo pulmonar en uno.

Las causas de mortalidad tardía han sido: infecciones oportunistas en dos (nocardiosis y mucormicosis) e insuficiencia respiratoria crónica en un paciente con EPOC que desarrolló hiperdistensión progresiva del pulmón nativo asociada a alteraciones en la caja torácica.

La probabilidad de supervivencia (Kaplan-Meier) en nuestra serie es del 65 y del 50% al año y a los 3 años, respectivamente, con una mediana de supervivencia global de 104 días (rango: 28-354 días) (fig. 1).

No hay diferencias significativas en la probabilidad de supervivencia de los distintos subgrupos según el sexo ( $p = 0,28$ ) (fig. 2), el tipo de trasplante ( $p = 0,90$ ) (fig. 3) y el período en el que se realizó el trasplante ( $p = 0,16$ ) (fig. 4).

En cuanto a la probabilidad de supervivencia según la enfermedad causal (figs. 5 y 6), los 4 pacientes con

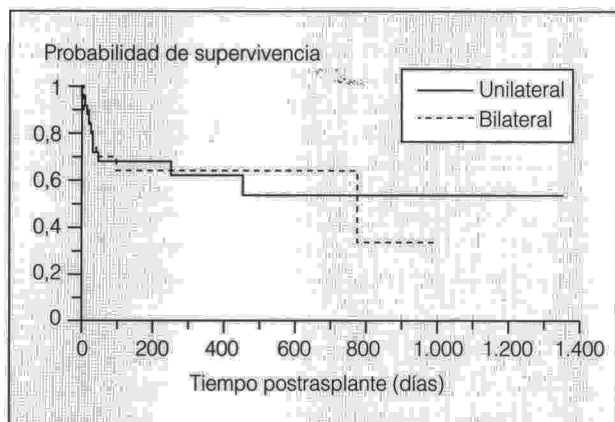


Fig. 3. Supervivencia según tipo de trasplante.

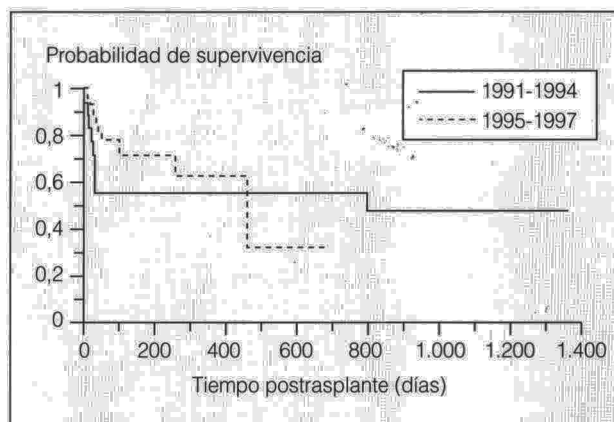


Fig. 4. Supervivencia según el período en el que se realizó el trasplante.

hipertensión pulmonar y las 2 enfermas con linfangioleiomiomatosis fallecieron en el postoperatorio inmediato. Por el contrario, los enfermos sometidos a trasplante por fibrosis quística muestran una supervivencia actuarial del 100%. En lo que se refiere a la fibrosis pulmonar idiopática, 4 de los 12 enfermos sometidos a trasplante fallecieron en el postoperatorio inmediato, presentando una probabilidad de supervivencia a largo plazo del 70%, similar a la observada en los pacientes sometidos a trasplante con bronquiectasias (65%).

Siete de los 14 enfermos sometidos a trasplante por EPOC o enfisema han fallecido, cuatro en el postoperatorio inmediato y tres en el postoperatorio tardío. La probabilidad de supervivencia al año en este grupo de pacientes es del 50%.

Agrupando las enfermedades subyacentes en dos grupos, uno con mala supervivencia (hipertensión pulmonar y linfangioleiomiomatosis) y otro con buena (el resto), encontramos una diferencia de supervivencia muy significativa ( $p < 0,00001$ ).

En cuanto a la función pulmonar, en el TxP unilateral se aprecia una mejoría paulatina hasta estabilizarse a partir del tercer mes del trasplante, siendo los valores medios del mejor volumen espiratorio forzado en el primer segundo ( $FEV_1$ ) y de la mejor capacidad vital forzada (FVC) posquirúrgica superiores al 70%, y la  $PaO_2$  media de 75 mmHg. En el caso del TxP bilateral, la mejoría de la función pulmonar es también paulatina y se estabiliza a los 6 meses del trasplante. Tanto la FVC como el  $FEV_1$  medios alcanzados son superiores al 80%. En el caso de la  $PaO_2$ , el valor medio es de 88 mmHg.

Cuatro de los 22 enfermos que llevaban trasplantados más de 6 meses desarrollaron bronquiolitis obliterante antes de los 2 años del trasplante, lo que supone una incidencia del 18%.

## Discusión

En nuestra serie de casos, la probabilidad de supervivencia es del 65% al año y del 50% a los 3 años, resultados superponibles a los de otros programas de TxP nacionales<sup>2,5</sup> e internacionales<sup>3,4</sup>.

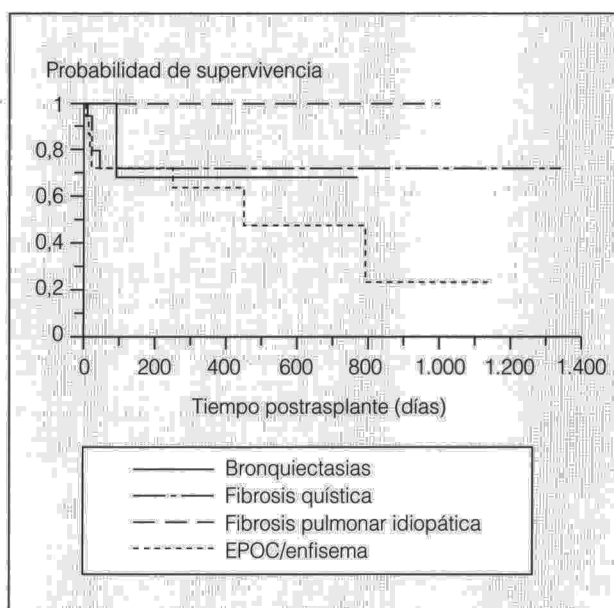


Fig. 5. Supervivencia según la enfermedad causal.

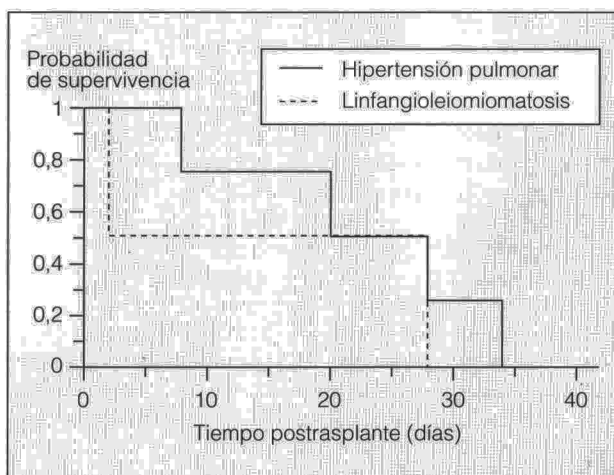


Fig. 6. Supervivencia según la enfermedad causal.

Las indicaciones más comunes de TxP siguen siendo la fibrosis pulmonar idiopática y la EPOC, seguidas de la fibrosis quística, que es la indicación más habitual de TxP bilateral<sup>2-6</sup>. Mientras que la actividad del TxP en los países pioneros ha tendido a estabilizarse en los últimos años, en nuestro medio se mantiene en progresión, lo que probablemente se deba a que la introducción del programa de TxP en nuestro país se produjo años más tarde.

La supervivencia actuarial a uno, 2 y 3 años del TxP es superponible a la publicada en la bibliografía<sup>3-5</sup>. Si bien las causas más frecuentes de mortalidad en el primer año del TxP en nuestro grupo de pacientes se contemplan entre las 10 primeras recogidas en el Registro Internacional de St. Louis<sup>4</sup>, nuestra corta experiencia en el tiempo no nos permite obtener conclusiones acerca de la mortalidad a partir del primer año.

En nuestra serie, la probabilidad de supervivencia por sexos y tipo de trasplante no presenta diferencias significativas, resultados que coinciden con la experiencia de otros autores<sup>3,6</sup>. Por este motivo, y dado que el TxP b pulmonar ofrece mejores resultados funcionales, tendemos a emplear el trasplante unipulmonar únicamente en los pacientes con riesgo quirúrgico elevado. En lo que se refiere al período en que se realizó el TxP, obtuvimos resultados similares a otros programas<sup>6</sup>. Así, observamos que la supervivencia en los últimos 2 años tiende a mejorar, lo que probablemente traduce, al igual que en otros centros, el efecto del aprendizaje. La única modificación realizada en la profilaxis de la infección o en la inmunosupresión ha sido la introducción de la anfotericina nebulizada y del itraconazol oral como profilaxis antifúngica en el segundo período, lo que probablemente ha influido en la disminución de la incidencia de las infecciones por *Aspergillus fumigatus*.

La probabilidad de supervivencia según la enfermedad de base es muy variable, siendo el grupo de pacientes con fibrosis quística el que cuenta con la más elevada<sup>7,8</sup>. En este sentido, los 8 pacientes con fibrosis quística sometidos a trasplante en nuestro programa viven, y creemos que en parte debido a su corta edad, a la agresiva profilaxis antibiótica que realizamos en este grupo de sujetos y al tratamiento temprano de las complicaciones propias de esta enfermedad. Sin embargo, creemos que sería necesario considerar a un mayor número de pacientes y realizar un seguimiento más prolongado para confirmar estos resultados.

Por el contrario, los malos resultados de supervivencia obtenidos en nuestros pacientes son hipertensión pulmonar y linfangioleiomiomatosis, aunque coincidan con la experiencia de otros grupos<sup>9,10</sup>, son difíciles de valorar, debido a que nuestra experiencia en estos procesos es escasa y a que los pacientes estaban muy deteriorados en el momento del trasplante. La mayoría de los autores coinciden en que para justificar el TxP en los pacientes con hipertensión pulmonar la expectativa de vida sin trasplante debe ser menor que con el mismo. Por este motivo, recientemente se han propuesto unos criterios que pueden servir de referencia para indicar el momento de evaluar a estos candidatos<sup>11</sup>. Por otro lado, cabe recordar el papel de la prostaciclina en los pacien-

tes con hipertensión pulmonar grave en clase funcional avanzada y que no responden a la prueba de vasodilatación aguda, como puente al trasplante pulmonar<sup>12</sup>.

Nuestros hallazgos funcionales corroboran los resultados obtenidos por otros autores<sup>13</sup>. Tanto en el trasplante uni como bilateral se aprecia una mejoría progresiva gasométrica y funcional, hasta estabilizarse a los 3-6 meses del trasplante. La bronquiolitis obliterante es una complicación posible en todo paciente sometido a trasplante de pulmón con una supervivencia superior a 6 meses<sup>14</sup>.

Concluimos que la supervivencia actuarial en nuestro programa es similar a la obtenida por otros grupos de trasplante. No hay diferencia entre sexos y tipo de trasplante, y es muy variada según la enfermedad causal, desde el 100% en la fibrosis quística hasta nula en la hipertensión pulmonar. En los pacientes supervivientes, los resultados funcionales a corto y medio plazo son buenos.

Creemos que el trasplante pulmonar es una modalidad terapéutica consolidada, que aumenta la supervivencia y mejora la calidad de vida de los pacientes con neumopatía avanzada.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Toronto Lung Transplant Group. Unilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 1986; 314: 1.140-1.150.
2. Borro JM, Morales P, Lozano C, Tarrazona V, Galán G, Calvo V et al. 1990-1996: experiencia del Grupo de Trasplante Pulmonar de la Fe (Valencia). *Arch Bronconeumol* 1997; 33: 438-443.
3. Hosenpud JD, Novick RJ, Bennett LE, Keck BM, Fiol B, Daily OP. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirteenth official report 1996. *J Heart Lung Transplant* 1996; 15: 655-674.
4. St. Louis International Lung Transplant Registry: april 1996 report.
5. Morell F, Román A, Bravo C, Nicolau F, Martí S. Resultados de la evaluación de los 208 pacientes remitidos en los primeros 4 años a un programa de trasplante pulmonar. *Arch Bronconeumol* 1996; 32: 280-284.
6. Division of Transplantation, Bureau of Health Resources Development. 1995 annual report of the US Scientific Registry for Transplantation Recipients and the Organ Procurement and Transplantation Network. Transplant data: 1988-1994. Health Resources and Services Administration. Rockville: US Department of Health and Human Services.
7. Kotloff RM, Zuckerman JB. Lung transplantation for cystic fibrosis. *Chest* 1996; 109: 787-798.
8. Sánchez R, Lama R, Cerezo F, Vaquero J, Álvarez A, Mayordomo F et al. Trasplante pulmonar en la fibrosis quística. *Arch Bronconeumol* 1997; 33: 105.
9. Bando K, Armitage J, Paradis I, Keenan R, Hardesty R, Konishi H et al. Indications and results of single, bilateral and heart-lung transplantation for pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108: 1.056-1.065.
10. Sleiman C, Mal H, Jebrack G, Darne C, Meeus E, Dubois M et al. Pulmonary lymphangiomyomatosis treated by single lung transplantation. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 964-966.
11. Sandoval O, Baucrie O, Palomar A, Gómez A, Martínez Guerra ML, Beltrán M. Survival in PPH. Validation of a prognostic equation. *Circulation* 1994; 89: 1.733-1.744.
12. Grupo de trabajo de Trasplante Pulmonar de la SEPAR. Normativa sobre el estudio y seguimiento del receptor de un trasplante pulmonar. Barcelona: Ediciones Doyma, 1996.
13. Trulock EP. Lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 789-818.
14. Sundaresan R, Trulock E, Mohanakumar T, Cooper J, Patterson G. Prevalence and outcome of bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 1995; 10: 15-21.