



Original

El trasplante pulmonar en la fibrosis quística y la influencia de la circulación extracorpórea



Alberto Jauregui^{a,*}, María Deu^a, Laura Romero^a, Antonio Roman^b, Antonio Moreno^c, Manuel Armengol^d y Juan Solé^a

^a Servicio de Cirugía Torácica, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

^b Servicio de Neumología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

^c Servicio de Neumología Pediátrica, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

^d Servicio de Cirugía General, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 8 de noviembre de 2017

Aceptado el 22 de enero de 2018

On-line el 10 de marzo de 2018

Palabras clave:

Fibrosis quística

Trasplante pulmonar

Circulación extracorpórea

R E S U M E N

Introducción: La enfermedad pulmonar es la principal causa de mortalidad en el 80% de los pacientes con fibrosis quística (FQ). La influencia de la circulación extracorpórea (CEC) no está completamente establecida. Los objetivos son evaluar los resultados del trasplante pulmonar por FQ en un solo centro y la influencia de la CEC sobre la supervivencia de estos pacientes.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo de todos los pacientes afectados de FQ trasplantados en un solo centro entre 1992 y 2011. En este período se han realizado 64 trasplantes pulmonares por FQ.

Resultados: La supervivencia de los pacientes trasplantados a los 5 y 10 años fue del 56,7 y el 41,3%, respectivamente. El requerimiento de oxígeno suplementario previo al trasplante no parece afectar a la supervivencia ($p = 0,44$), al igual que los pacientes que se trasplantaron con ventilación mecánica no invasiva ($p = 0,63$). La supervivencia a los 5 y 10 años para los pacientes que no se trasplantan con CEC es del 75,69 y el 49,06%, respectivamente, mientras que los que se trasplantan bajo CEC tienen una supervivencia a los 5 y 10 años del 34,14 y el 29,87%, respectivamente ($p = 0,001$). La PaCO₂ es un factor de riesgo independiente para la necesidad de CEC.

Conclusiones: Los pacientes con FQ trasplantados pulmonares en nuestro centro tiene una supervivencia similar a la descrita por los registros internacionales. Los pacientes trasplantados bajo CEC tienen una menor supervivencia. La PaCO₂ es factor de riesgo de necesidad de CEC durante el trasplante pulmonar.

© 2018 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Lung Transplantation in Cystic Fibrosis and the Impact of Extracorporeal Circulation

A B S T R A C T

Keywords:

Cystic fibrosis

Lung transplantation

Extracorporeal circulation

Introduction: Lung disease is the major cause of death among cystic fibrosis (CF) patients, affecting 80% of the population. The impact of extracorporeal circulation (ECC) during transplantation has not been fully clarified. This study aimed to evaluate the outcomes of lung transplantation for CF in a single center, and to assess the impact of ECC on survival.

Methods: We performed a retrospective observational study of all transplanted CF patients in a single center between 1992 and 2011. During this period, 64 lung transplantations for CF were performed.

Results: Five- and 10-year survival of transplanted patients was 56.7% and 41.3%, respectively. Pre-transplantation supplemental oxygen requirements and non-invasive mechanical ventilation (NIMV) do not seem to affect survival ($P=0.44$ and $P=0.63$, respectively). Five- and 10-year survival among patients

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ajauregui@vhebron.net (A. Jauregui).

who did not undergo ECC during transplantation was 75.69% and 49.06%, respectively, while in those who did undergo ECC during the procedure, 5- and 10-year survival was 34.14% and 29.87%, respectively ($P=0.001$). PaCO₂ is an independent risk factor for the need for ECC.

Conclusions: The survival rates of CF patients undergoing lung transplantation in our hospital are similar to those described in international registries. Survival is lower among patients receiving ECC during the procedure. PaCO₂ is a risk factor for the need for ECC during lung transplantation.

© 2018 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La fibrosis quística (FQ) es la enfermedad genética más frecuente en la raza blanca, con una frecuencia de 1:5.500 nacidos vivos¹.

La enfermedad pulmonar es la principal causa de mortalidad en el 80% de los pacientes y la única terapia que ha demostrado mejorar la supervivencia de los pacientes con enfermedad pulmonar avanzada es el trasplante pulmonar (TP)².

Con el aumento progresivo del TP bilateral secuencial y la mejora en la técnica quirúrgica, las indicaciones para la circulación extracorpórea (CEC) en el TP han disminuido.

Los estudios que valoran la implicación de la CEC en el TP son exclusivos de las enfermedades más prevalentes: enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y fibrosis pulmonar (FP)^{3,4}.

El objetivo principal del presente estudio es evaluar los resultados del TP por FQ en un solo centro y la supervivencia a largo plazo. Los objetivos secundarios son valorar la influencia de la CEC en la supervivencia e identificar los posibles factores que puedan determinar la necesidad de dicha terapia.

Métodos

Estudio observacional retrospectivo de todos los pacientes afectados de FQ trasplantados en el Hospital Vall d'Hebron entre el 1 de abril de 1992 y el 30 de septiembre del 2011. En este período se han realizado 64 TP por FQ en nuestro centro.

El seguimiento de los pacientes trasplantados se ha realizado hasta septiembre del 2014, por lo que el tiempo mínimo de seguimiento posible, en caso de no haber fallecido antes, es de 3 años.

La indicación para la utilización de CEC durante el trasplante ha dependido del equipo que realizaba la intervención, siguiendo los criterios detallados a continuación y previamente publicados en la literatura⁵:

1. De forma programada: corrección de defectos cardíacos durante el trasplante.
2. Dificultades técnicas durante el acto quirúrgico: lesión de estructuras cardíacas o pulmonares, imposibilidad de colapso pulmonar, etc.
3. Disfunción cardíaca y fallo de ventrículo derecho.
4. Disfunción hiperaguda del injerto o edema pulmonar tras la implantación del primer pulmón.
5. Índice cardíaco < 2 l/min/m².
6. Saturación venosa mixta de oxígeno < 60%.
7. Saturación arterial de oxígeno < 85%.
8. Presión media de arteria pulmonar > 50-60 mmHg.
9. pH < 7,00

Se ha definido la ventilación mecánica (VM) prolongada como la necesidad de VM mayor a 21 días⁶.

Para la descripción de las variables nominales se utilizaron medidas de frecuencias absolutas y porcentajes. Las variables cuantitativas se compararon mediante la prueba de la χ^2 o el test de Fisher cuando era necesario. La supervivencia se calculó empleando el test de Kaplan-Meier. Dado que la probabilidad de requerir CEC

puede ser diferente entre los individuos y que los factores que condicionan la CEC también pueden condicionar la supervivencia, se ha utilizado un *propensity score* para controlar la posible confusión de estos factores.

El programa informático utilizado para el análisis estadístico ha sido el Stata 13.1

Resultados

La edad media fue de 20,7 ± 8 (r: 9-49) años. Veintiséis (40,6%) pacientes corresponden al programa de TP infantil (0-17 años), con una media de edad de 13,9 (r: 9-17) años. Los 38 pacientes restantes corresponden al programa de TP de adultos (18-49 años), con una media de edad de 35,3 (r: 18-49) años.

De los 64 TP, 33 (51,5%) eran del sexo masculino y 31 (48,5%) del sexo femenino, dando lugar a una proporción hombre/mujer del 1,06/1.

Respecto al IMC, la media fue de 16,9 ± 2,7 (r: 10-22,9) kg/m². Según la clasificación de la OMS⁷, 25 pacientes presentaban desnutrición severa.

El tiempo medio en lista de espera fue de 9,3 ± 8,5 (r: 0-34) meses. El grupo de trasplante infantil tuvo un tiempo medio en lista de 9 (r: 0,7-34,7) meses, mientras que la media del grupo de adulto fue de 10,5 (r: 0,1-30,2) meses.

Respecto a la necesidad de oxígeno previo al TP, 51 (79,6%) pacientes eran portadores de oxigenoterapia crónica domiciliaria y 13 (20,3%) pacientes requerían ventilación mecánica no invasiva (VMNI) previa al TP. El tiempo medio de necesidad de oxigenoterapia previa al TP fue de 15,9 ± 21,4 (r: 1-96) meses.

En el momento de ser incluidos en lista de espera para TP, los pacientes presentaban medianas de PaO₂ de 63 (r: 27-85) mmHg y de PaCO₂ de 43,5 (r: 30-84) mmHg. Respecto a las pruebas funcionales respiratorias (PFR), la media en porcentaje para FVC fue de 38,4 ± 14 (r: 14-82) y de FEV₁ 26 ± 10 (r: 13-60). En el 6 WT, los pacientes recorrieron una distancia media de 323 ± 111 (r: 72-636) m.

Los receptores del TP estuvieron una media de 10 días con VM (r: 1-60 días). Doce pacientes (18,7%) requirieron VM prolongada. La media de estancia en UCI fue de 17,7 ± 16,7 (r: 1-90) días.

La media de tiempo hasta conseguir el mejor funcionalismo pulmonar fue de 41,1 (r: 1,7-167,5) meses posteriores al TP (fig. 1).

El análisis univariante no identificó ninguna variable que aumente la probabilidad de muerte excepto la PaCO₂ preoperatoria (HR: 1,05; IC del 95%: 1,02-1,09) (tabla 1).

La supervivencia actuarial (Kaplan-Meier) de los pacientes trasplantados por FQ al año y a los 3, 5 y 10 años fue del 71,8, el 62,4, el 56,7 y el 41,3%, respectivamente, con una mediana de supervivencia de 5,7 años. Los pacientes del estudio fueron divididos en 2 eras: 1992-2002 y 2003-2011. La supervivencia al año y a los 3, 5 y 10 años fue del 61,5, el 50, el 50 y el 37%, respectivamente, para los pacientes trasplantados durante la era inicial y del 78,9, el 70,9, el 60 y el 42%, respectivamente, durante el período 2003-2011 ($p = 0,68$). La mediana de supervivencia para la segunda era fue de 7,3 años (fig. 2).

Al finalizar el estudio, el paciente con mayor supervivencia había sido trasplantado hacía 17 años.

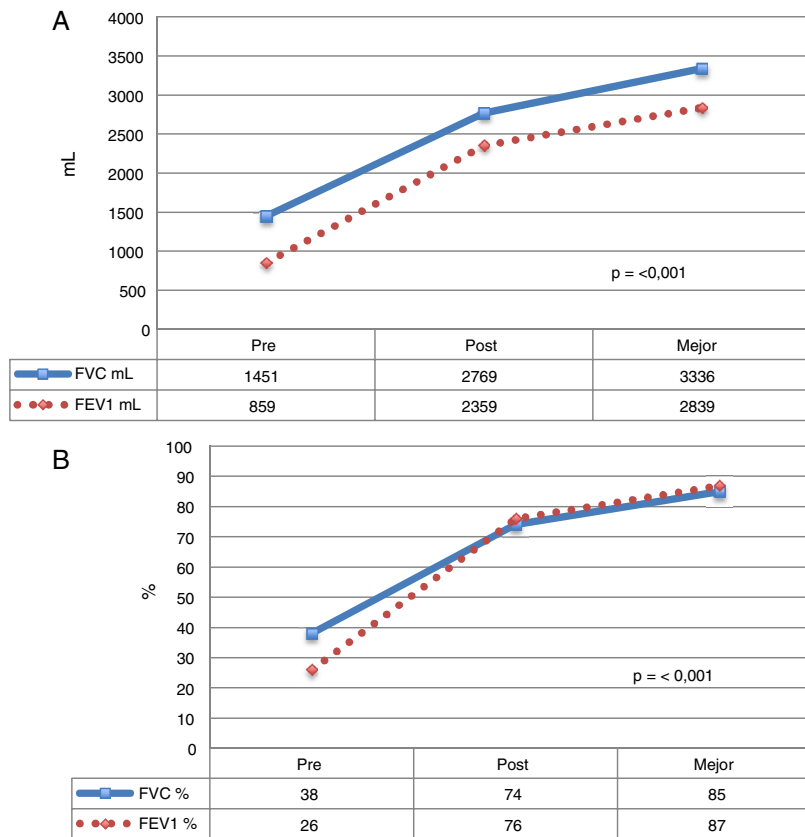


Figura 1. Evolución de los valores funcionales de los pacientes con FQ que recibieron un TP. Se muestra la media de cada valor, antes del TP, durante el postoperatorio y la media de los mejores valores alcanzados durante el seguimiento. A) Valores expresados en mililitros (ml). B) Valores expresados en porcentaje de acuerdo con el peso y la talla de cada paciente.

FEV1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada.

Tabla 1

Análisis univariante de los factores de riesgo de mortalidad por el método riesgos proporcionales de Cox

Variable	HR	IC del 95%	Valor p
Edad (años)	1,02	0,97-1,07	0,526
IMC (kg/m ²)	0,99	0,88-1,12	0,955
Tiempo lista de espera (meses)	0,97	0,93-1,02	0,261
PaO ₂ (mmHg)	0,99	0,96-1,03	0,842
PaCO ₂ (mmHg)	1,05	1,02-1,09	0,003
FVC previa al TP			
ml ^a	1	0,99-1	0,851
% ^b	0,99	0,96-1,02	0,561
FEV ₁ previo al TP			
ml ^a	1	0,99-1	0,972
% ^b	0,99	0,95-1,03	0,883
6WT previo al TP (m)	1	0,99-1	0,658
Hospitalizaciones último año	1,12	0,93-1,36	0,228
Tiempo de isquemia (min)	1	0,99-1	0,782
Tiempo de VM (días)	1,01	0,98-1,03	0,570
Tiempo de estancia de UCI (días)	1	0,97-1,02	0,984

FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada; HR: razón de tasas de riesgo; IC del 95%: intervalo de confianza del 95%; IMC: índice de masa corporal; PaO₂: presión parcial de oxígeno; PaCO₂: presión parcial de dióxido de carbono; VM: ventilación mecánica; 6WT: test de la marcha en 6 min.

^a FVC y FEV₁ expresados en mililitros.

^b FVC y FEV₁ expresados como porcentaje sobre el teórico.

El IMC preoperatorio no parece influir significativamente en la supervivencia global de la serie. La supervivencia estratificada por grados de desnutrición fue similar, con una ligera mejoría no significativa del grupo con desnutrición severa a partir del quinto año del TP (tabla 2) (fig. 3).

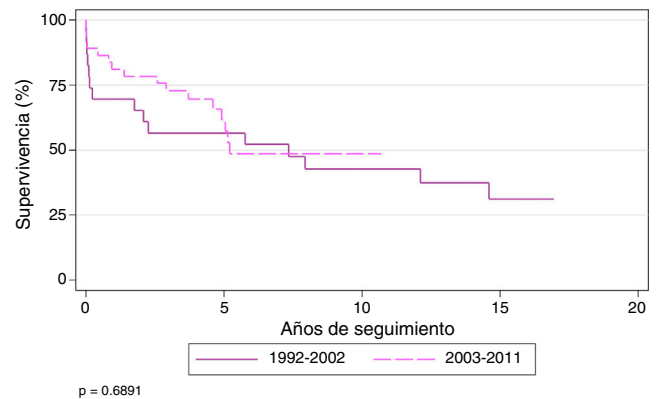


Figura 2. Supervivencia global estratificada de acuerdo con la era de realización del TP.

Tabla 2

Supervivencia actuarial de acuerdo con los diferentes grados nutricionales

Grado nutricional (OMS) ¹⁷	1	3	5	10	valor p
Desnutrición severa (< 16)	76%	59,7%	59,7%	51,2%	0,970
Desnutrición moderada (16-16,99)	87,5%	62,5%	50%	25%	
Desnutrición leve (17-18,49)	58,3%	58,3%	46,6%	46,6%	
Peso normal (18,5-24,99)	68,4%	68,4%	62,2%	34,5%	

OMS: Organización Mundial de la Salud.

Los receptores que se trasplantaron con oxigenoterapia tuvieron una supervivencia al año y a los 3, 5 y 10 años del 72,5, el 60,7, el 53,8 y el 38%, respectivamente, en comparación con los que no requerían

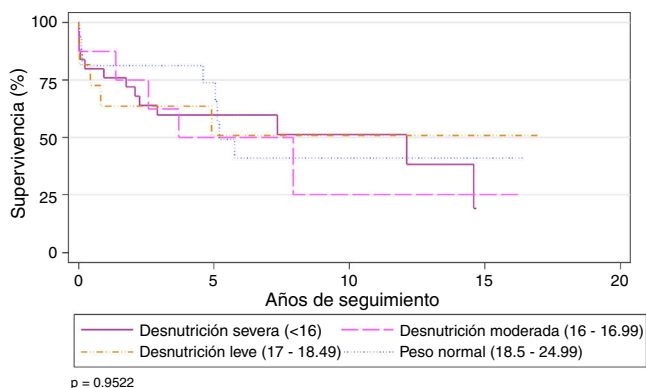


Figura 3. Supervivencia global estratificada de acuerdo con los grados de desnutrición.

oxígeno suplementario, con supervivencias del 69,2, el 69,2, el 69,2 y el 55,3%, respectivamente ($p = 0,44$).

El análisis de los pacientes que se trasplantaron con VMNI no demostró diferencias con los pacientes que no utilizaban dicho tipo de terapia. Los pacientes trasplantados con VMNI tuvieron una supervivencia al año y a los 3, 5 y 10 años del 69,2, el 53,8, el 43 y el 43%, y los que no requerían VMNI del 72,5, el 64,7, el 60,1 y el 42,1%, respectivamente ($p = 0,63$).

Veintinueve pacientes (45,3%) fueron intervenidos bajo CEC, con un tiempo medio de soporte extracorpóreo de 198 ± 115 (r: 53-410) min.

De los 51 pacientes que fueron trasplantados mientras eran portadores de oxígeno domiciliario, 25 (49%) necesitaron soporte extracorpóreo durante la cirugía ($p = 0,351$). Respecto a la VMNI, de los 13 pacientes trasplantados con dicho tratamiento, 9 necesitaron CEC durante el TP ($p = 0,052$).

En el momento del TP, los pacientes que necesitaron CEC para la cirugía tenían medias de PaO_2 de 58,2 mmHg y de PaCO_2 de 53,7 mmHg, aunque los valores de PaO_2 eran menores en los pacientes que requirieron CEC, dicho resultado no alcanza la significación estadística ($p = 0,291$), no así la PaCO_2 , que parece ser un factor que influye a favor de la necesidad de CEC ($p = 0,018$).

Respecto a las PFR determinadas antes del TP, todas las variables parecen influir en la necesidad de CEC excepto el FEV_1 en porcentaje (tabla 3).

En nuestra serie, una de las variables que parece tener relación con la necesidad de CEC es el 6 WT ($266,5 \pm 94,7$ vs. $352,4 \pm 109$ m; $p = 0,016$) (fig. 4).

Los receptores que se trasplantaron con CEC estuvieron más tiempo con VM ($15,29 \pm 16,81$ vs. $6,19 \pm 8,72$ días; $p = 0,012$) y

Tabla 3

Características demográficas y clínicas de los pacientes incluidos en el análisis, divididos en función de la CEC

Variable ^a	CEC		Total	Valor p
	No (n = 35)	Si (n = 29)		
FVC previa al TP (ml) ^b	1.639 (576,1)	1.191 (587,7)	1.451,7 (617,2)	0,007
FVC previa al TP (%) ^c	42,2 (15,3)	33,2 (9,7%)	38,3 (13,8)	0,025
FEV_1 previo al TP (ml) ^b	954,6 (522,8)	725,6 (374,4)	858,8 (476,4)	0,007
FEV_1 previo al TP (%) ^c	27,6 (10,9)	24,7 (8,5)	26,4 (9,9)	0,292

CEC: circulación extracorpórea; FEV_1 : volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada.

^a Las variables continuas se muestran con la media y la desviación típica entre paréntesis, y las categóricas con el número absoluto y el porcentaje sobre el valor total de datos válidos entre paréntesis.

^b FVC y FEV_1 expresados en mililitros.

^c FVC y FEV_1 expresados como porcentaje sobre el teórico.

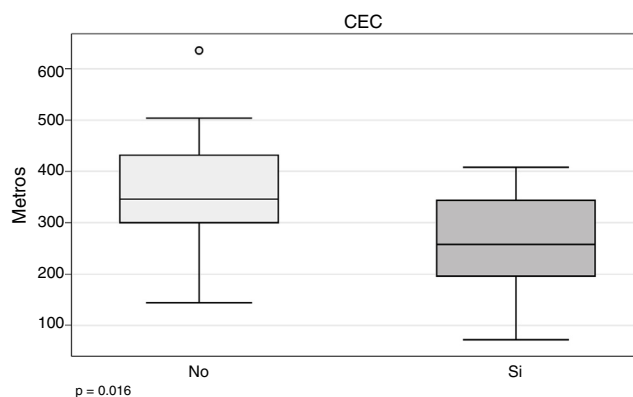


Figura 4. Comparativa de 6WT divididos por la necesidad de CEC.

requirieron más tiempo de ingreso en UCI ($22,56 \pm 20,20$ vs. $13,77 \pm 12,19$ días; $p = 0,049$) (fig. 5).

La supervivencia al año y a los 3, 5 y 10 años para los pacientes que no se trasplantan con CEC es del 91,43, el 82,86, el 75,69 y el 49,06%, respectivamente, mientras que los pacientes que se trasplantan bajo CEC tienen una supervivencia al año y a los 3, 5 y 10 años del 48,28, el 37,93, el 34,14 y el 29,87%, respectivamente ($p = 0,001$) (fig. 6).

En el análisis univariante, para el posterior cálculo del *propensity score*, se han identificado 4 variables con significación estadística (tabla 4).

Las variables que alcanzaron la significación estadística corresponden al funcionalismo pulmonar previo al TP. La PaCO_2 (OR: 1,06; IC del 95%: 1,01-1,12), el FVC ml (OR: 0,99; IC del 95%: 0,99-1), el

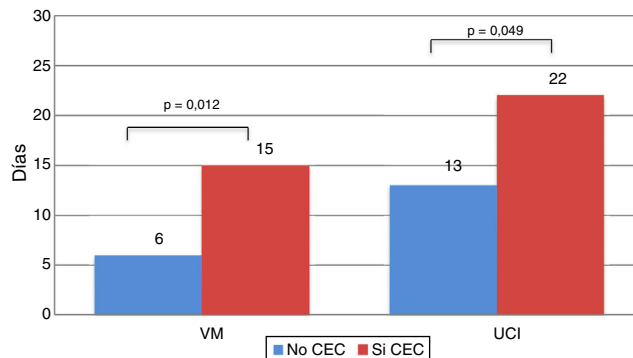


Figura 5. Comparativa de medias de días de VM y de ingreso en UCI divididos por la necesidad de CEC.

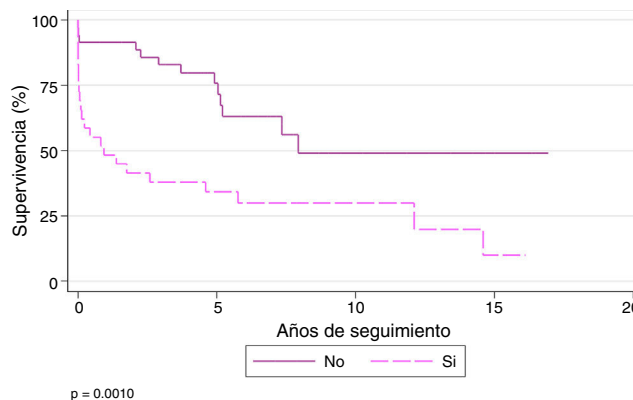


Figura 6. Supervivencia estratificada de acuerdo con la necesidad o no de CEC.

Tabla 4

Análisis univariante de los factores de riesgo de CEC por el método de riesgos proporcionales de Cox

Variable	OR (IC del 95%)	Valor p
Edad (años)	1 (0,94-1,06)	0,971
Sexo		0,632
Mujeres	1	
Hombres	0,79 (0,29-2,11)	
IMC (kg/m ²)	0,98 (0,82-1,17)	0,818
IMC (desnutrición)		0,965
Severa	1	
Moderada	1,27 (6,26-6,27)	
Leve	1,27 (0,32-5,06)	
Peso normal	0,93 (0,28-3,09)	
Tiempo diagnóstico-TP (meses)	0,99 (0,99-1)	0,337
Tiempo lista de espera (meses)	0,96 (0,91-1,02)	0,215
Oxigenoterapia previa al TP	2,16 (0,59-7,93)	0,244
VMNI previa al TP	3,49 (0,95-12,86)	0,06
PaO ₂ (mmHg)	0,97 (0,92-1,02)	0,287
PaCO ₂ (mmHg)	1,06 (1,01-1,12)	0,027
FVC previa al TP (ml) ^a	0,99 (0,99-1)	0,013
FVC previa al TP (%) ^b	0,94 (0,9-0,99)	0,024
FEV ₁ previo al TP (ml) ^a	0,99 (0,99-1)	0,110
FEV ₁ previo al TP (%) ^b	0,97 (0,91-1,03)	0,285
6WT previo al TP (m)	0,99 (0,98-1)	0,025
Hospitalizaciones último año	1,27 (0,87-1,86)	0,217

FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada; IC del 95%: intervalo de confianza del 95%; IMC: índice de masa corporal; OR: razón de riesgo; PaCO₂: presión parcial de dióxido de carbono; PaO₂: presión parcial de oxígeno; VMNI: ventilación mecánica no invasiva; 6WT: test de la marcha en 6 min.

^a FVC y FEV₁ expresados en mililitros.

^b FVC y FEV₁ expresados como porcentaje sobre el teórico.

Tabla 5

Análisis multivariante de los factores de riesgo de CEC. Modelo final de regresión de riesgos proporcionales de Cox con las variables estadísticamente significativas del estudio univariante

Variable	HR	IC del 95%	Valor p
CEC			
No	1		0,006
Sí	3,11	1,38-7	
PaCO ₂ (mmHg)	1,04	1,01-1,04	0,035
FVC previa al TP (ml) ^a	1	1-1	0,903
6WT previo al TP (m)	1	1-1	0,064

FVC: capacidad vital forzada; HR: razón de tasas de riesgo; IC del 95: intervalo de confianza del 95%; PaCO₂: presión parcial de dióxido de carbono; 6WT: test de la marcha en 6 min.

^a FVC expresada en mililitros.

FVC % (OR: 0,94; IC 95%: 0,9-0,99) y, finalmente, el 6WT (OR: 0,99; IC del 95%: 0,98-1).

Con las variables que obtienen un resultado significativo en el estudio univariante se realiza un modelo logístico para calcular la probabilidad de necesidad de CEC durante el TP. En el estudio multivariante, se aprecia que dichas variables tienen 3 veces más probabilidades de requerir CEC durante el TP en comparación con el resto de variables analizadas (tabla 5).

Discusión

La mayoría de las publicaciones de pacientes trasplantados por FQ presentan resultados similares de acuerdo con la edad⁸⁻¹².

Una de las series más amplias de pacientes con FQ con base en 176 trasplantados reporta una ligera mayoría del sexo femenino (51,7%)¹³.

Los resultados del IMC de nuestra serie son muy similares a los publicados por una serie italiana de 55 pacientes con FQ que recibieron un TP (IMC 17,3 ± 2,1 kg/m²)¹⁴.

En el estudio publicado por Snell et al.¹⁵ sobre 45 pacientes trasplantados por FQ se concluye que el sexo femenino con IMC < 18 kg/m² tiene mayor riesgo de mortalidad a los 12 meses siguientes al inicio de la lista de espera para TP.

En nuestra serie, se ha dividido a los receptores en grupos de IMC de acuerdo con la clasificación nutricional de la OMS⁷. No se encontraron diferencias respecto a la mortalidad independientemente de su grado nutricional (p = 0,92).

El tiempo medio en lista de espera para TP de nuestra serie fue de 9,3 ± 8,5 (r: 0-34) meses, resultado que se encuentra dentro de los tiempos en lista de espera publicados en la literatura, que varía entre 6,8 y 47 meses^{12,14-19}.

En cuanto a la necesidad de oxigenoterapia previa al trasplante, nuestro trabajo identifica que un 79,6% de los receptores eran portadores de oxigenoterapia antes del TP. Es importante mencionar que la indicación de oxigenoterapia de los pacientes de nuestra serie, aparte de los criterios gasométricos, se instauró en los pacientes que presentaban desaturación al esfuerzo (mejora del trabajo ventilatorio y aumento de la capacidad del ejercicio), disminución de la saturación por debajo del 90% durante más del 10% del registro nocturno de saturación y en algunos casos que, pese a no presentar hipoxemia, existía una mejoría sintomática de la dificultad respiratoria²⁰.

La publicación de Merlo et al.¹⁶ sobre la influencia de los seguros médicos en el TP por FQ reporta que la necesidad de oxigenoterapia previa al TP es del 72,8% en los pacientes de Reino Unido y del 83,8% en los Estados Unidos de Norteamérica.

Un 20,3% de los pacientes de nuestra serie requerían VMNI previa al TP. Madden et al. publican una de las series más amplias en evaluar el estado de la VMNI en los pacientes con FQ. El tiempo medio de requerimiento de la VMNI para los pacientes que están en lista de espera de TP fue de 61 (r: 1-600) días y reportan que la VMNI mejora la hipoxia de estos pacientes pero que no corrige la hipercapnia²¹.

En cuanto a los valores espirométricos medios, el FVC y FEV₁ fueron del 38,4 y el 26%, respectivamente. Los resultados del funcionalismo pulmonar son similares a los publicados en la literatura^{9,16,22-25}.

En una serie nacional, los valores previos al TP de FVC son del 40% y de FEV₁ del 20-30%. Los autores reportan que los mejores valores alcanzados durante el seguimiento del FVC % fueron > 80% y del FEV₁ del 80%²⁶.

En nuestra serie, la media de metros caminados en el 6WT fue de 323, resultado muy similar al de otras series⁹. El estudio publicado por Vizza et al., el 6WT es considerado un factor de riesgo independiente de mortalidad previo al TP, siendo de 343 m de media para los pacientes que fallecen mientras esperaban un TP²².

Los receptores de nuestro trabajo estuvieron una media de VM de 10 (r: 1-60) días y 12 (18,7%) pacientes requirieron VM prolongada. Hadem et al., en su estudio de VM prolongada en receptores de TP, entre los cuales se encuentra la FQ (total 690, FQ = 179), encuentran que casi el 12% de los pacientes con FQ son catalogados de VM prolongada (> 21 días de VM)²⁷.

En nuestra serie, el tiempo medio de estancia en la UCI durante el postoperatorio del TP fue de 17,7 ± 16,7 (r: 1-90) días. Aunque no se ha diferenciado la estancia en la UCI entre el grupo infantil y el de adultos, la estancia es similar a la presentada en otras series, con medias de estancia de 20 ± 19 para los infantiles y de 10 ± 9 para los adultos²⁶.

La supervivencia de la serie general, aunque similar a la de otras series publicadas^{9,26}, es inferior a la aportada por el registro internacional, si bien cuando se aplica el «efecto era» la mediana de supervivencia mejora para los trasplantes realizados entre el 2003 y el 2011²⁸.

El 45,3% de los paciente de nuestra serie fueron trasplantados bajo CEC; la frecuencia varía entre los diferentes centros entre el 6,89 y el 69%^{18,23,26,29-33}.

En nuestra serie, el tiempo medio de soporte extracorpóreo fue de 198 ± 115 (r: 53-410) min, similar a los tiempos de CEC en el TP publicados en la literatura³⁴.

El grupo de Newcastle presenta su serie de 259 pacientes que recibieron un trasplante unipulmonar por diferentes diagnósticos, en los cuales se utilizó CEC en el 20,5% de los pacientes. Reportan que la VM no estuvo influida por la presencia de CEC ($p = 0,15$), con una media de VM de 31,3 (r: 6,2-78,3) h para los pacientes que necesitaron CEC. Sin embargo, sí encuentran diferencias significativas respecto a la estancia en la UCI, siendo de 5,2 días de media para los del grupo CEC y de 2,8 días para el grupo no CEC ($p = \leq 0,01$)³. Resultados similares se presentaron de otro estudio que publica una estancia mayor en UCI en los pacientes que requirieron CEC (5,2 vs. 2,8 días para los que no necesitan CEC, $p = < 0,01$)³⁵.

En nuestra serie, la supervivencia al año y a los 3 y 10 años es del 91,43, el 82,86% y el 49,06%, respectivamente, para los pacientes que no se trasplantan bajo CEC, mientras que los pacientes trasplantados bajo CEC tienen una supervivencia al año y a los 3 y 10 años del 48,28, el 37,93% y el 29,87%, respectivamente ($p = 0,001$).

Existen múltiples trabajos en los que se valora la supervivencia de los pacientes trasplantados con base en la CEC, pero la práctica totalidad de estos trabajos son en pacientes trasplantados por EPOC o FP.

Un estudio de 50 pacientes trasplantados por EPOC en el que se valora la influencia de la CEC sobre la mortalidad reporta que la supervivencia para los trasplantados bajo CEC al año y 3 años es del 85,7 y el 64,3%, respectivamente⁴.

Nuestro trabajo identifica 3 factores que pueden considerarse de riesgo para la necesidad de CEC durante el TP por FQ; estos son: la PaCO₂, el FVC y el 6 WT previo al trasplante.

Aunque en nuestra serie no se ha analizado cuáles son los factores que pueden condicionar la mortalidad en la lista de espera, se ha indicado que valores de la función pulmonar pueden desempeñar un papel importante en la estratificación del riesgo previo al TP.

Una serie de pacientes con FQ candidatos a trasplante cardiopulmonar evalúa diferentes parámetros que puedan condicionar la supervivencia en la lista de espera. Las 2 variables que encuentra el estudio son el FEV₁ y la PaCO₂. Los pacientes que tienen valores de FEV₁ superiores al 17% tienen la mitad de riesgo de morir en la lista de espera en comparación con los que tienen valores $< 17\%$ (RR 0,47; IC del 95%: 0,23-0,97). Respecto a la PaCO₂, mencionan que el riesgo relativo de mortalidad en lista de espera es del 1,44 (IC del 95%: 1,17-1,77) por cada 7 mmHg de aumento de PaCO₂³⁶.

Ciriaco et al. también evalúan los variables de riesgo de los pacientes con FQ candidatos a TP y en su estudio, comparando a los pacientes que fueron trasplantados y los que fallecieron en la lista de espera, el FEV₁ (21,2% vs. 16,5, $p = < 0,02$) y el 6 WT (391,8 vs. 290,1 m, $p = < 0,02$) fueron las variables más significativas. También refieren la importancia de la PaCO₂, aunque dicho resultado no alcanza la significación estadística (46 vs. 54 mmHg, $p = \text{NS}$)¹².

Definir cuáles son los factores de riesgo de mortalidad previos al TP fue el objetivo de un estudio multicéntrico con base en 343 pacientes con FQ en lista de espera para TP y, entre los resultados, el FEV₁ $\leq 30\%$ (HR 6,8; IC del 95%: 2,4-19,3, $p = < 0,01$) y la PaCO₂ ≥ 50 mmHg (HR 6,9; IC del 95%, 1,5-32,1, $p = 0,01$) fueron factores de riesgo de mortalidad³⁷.

Aunque existen estudios que valoran la influencia del 6 WT en pacientes con enfermedad coronaria y en el postoperatorio de cirugía cardíaca³⁸⁻⁴⁰, no se han encontrado publicaciones que relacionen dicho parámetro con la necesidad de CEC durante el TP. Así mismo, tampoco se han encontrado publicaciones que relacionen la PaCO₂ y el FVC como factores de riesgo para la necesidad de CEC durante el TP.

Con el progreso de los programas de trasplantes se han instaurado nuevas formas de asistencia, como la oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO), que constituye actualmente una de las formas más importantes de asistencia extracorpórea no solo durante el acto quirúrgico, sino también como puente al TP y durante el postoperatorio. Actualmente, se encuentra pendiente definir cuál es la influencia de la ECMO en la supervivencia de los pacientes trasplantados por FQ.

Una de las limitaciones más importantes de la presente serie, aparte del carácter retrospectivo, es el escaso número de pacientes y, por lo tanto, los resultados se tienen que interpretar con cautela. Otra de las limitaciones es la heterogeneidad de los pacientes del estudio al incluirse a todos los pacientes con FQ trasplantados, tanto infantiles como adultos, para intentar solventar dicha limitación se ha utilizado técnicas estadísticas como el *propensity score* para conseguir comparaciones más homogéneas entre pacientes. También es importante mencionar que no disponer de las causas de mortalidad precoz en los pacientes del grupo de CEC es otra de las limitaciones importantes del presente estudio. Su conocimiento podría haber sido relevante para identificar las causas de la disminución de la supervivencia a corto plazo en este grupo de pacientes.

En conclusión, los pacientes con FQ trasplantados pulmonares en nuestro centro tienen una supervivencia similar a la descrita por los registros internacionales aunque los pacientes trasplantados bajo CEC parecen tener una menor supervivencia. Se ha identificado la PaCO₂ como factor de riesgo independiente de la necesidad de CEC durante el TP.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Anexo A. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2018.01.013>.

Bibliografía

- De Gracia J, Mata F, Alvarez A, Casals T, Gatner S, Vendrell M, et al. Genotype-phenotype correlation for pulmonary function in cystic fibrosis. *Thorax*. 2005;60:558-63.
- De Soyza 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.
- Burdett C, Butt T, Lordan J, Dark JH, Clark SC. Comparison of single lung transplant with and without the use of cardiopulmonary bypass. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012;15:432-6, discussion 6.
- Szeto WY, Kreisel D, Karakousis GC, Pochettino A, Sterman DH, Kotloff RM, et al. Cardiopulmonary bypass for bilateral sequential lung transplantation in patients with chronic obstructive pulmonary disease without adverse effect on lung function or clinical outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;124:241-9.
- DiNardo JA, Zvara DA. Anesthesia for cardiac surgery. 3rd ed Blackwell Pub.; 2008. p. 277-8.
- Scheinhorn DJ, Chao DC, Stearn-Hassenpflug M. Liberation from prolonged mechanical ventilation. *Crit Care Clin*. 2002;18:569-95.
- Physical status: The use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1995;854:1-452.
- Shennib H, Noirclerc M, Ernst P, Metras D, Mulder DS, Giudicelli R, et al. Double-lung transplantation for cystic fibrosis. The Cystic Fibrosis Transplant Study Group. *Ann Thorac Surg* 54. 1992;27-31 [discussion 2].
- De Pablo A, Lopez S, Ussetti P, Carreno MC, Laporta R, Lopez Garcia-Gallo C, et al. [Lung transplant therapy for suppurative diseases]. *Arch Bronconeumol*. 2005;41:255-9.
- Coloni GF, Venuta F, Ciccone AM, Rendina EA, De Giacomo T, Filice MJ, et al. Lung transplantation for cystic fibrosis. *Transplant Proc*. 2004;36:648-50.
- Hofer M, Benden C, Inci I, Schmid C, Irani S, Speich R, et al. True survival benefit of lung transplantation for cystic fibrosis patients: The Zurich experience. *J Heart Lung Transplant*. 2009;28:334-9.
- Ciriaco P, Egan TM, Cairns EL, Thompson JT, Detterbeck FC, Paradowski LJ. Analysis of cystic fibrosis referrals for lung transplantation. *Chest*. 1995;107:1323-7.

13. Meachery G, de Soyza A, Nicholson A, Parry G, Hasan A, Toczewicz K, et al. Outcomes of lung transplantation for cystic fibrosis in a large UK cohort. *Thorax*. 2008;63:725–31.
14. Quattrucci S, Rolla M, Cimino G, Bertasi S, Cingolani S, Scalercio F, et al. Lung transplantation for cystic fibrosis: 6-year follow-up. *J Cyst Fibros*. 2005;4:107–14.
15. Snell GI, Bennetts K, Bartolo J, Levvey B, Griffiths A, Williams T, et al. Body mass index as a predictor of survival in adults with cystic fibrosis referred for lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 1998;17:1097–103.
16. Merlo CA, Clark SC, Arnaoutakis GJ, Yonan N, Thomas D, Simon A, et al. National Healthcare Delivery systems influence lung transplant outcomes for cystic fibrosis. *Am J Transplant*. 2015;15:1948–57.
17. Inci I, Stanimirov O, Benden C, Kestenholz P, Hofer M, Boehler A, et al. Lung transplantation for cystic fibrosis: A single center experience of 100 consecutive cases. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;41:435–40.
18. Gilljam M, Nystrom U, Dellgren G, Skog I, Hansson L. Survival after lung transplantation for cystic fibrosis in Swedendagger. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017;51:571–6.
19. Ganesh JS, Rogers CA, Bonser RS, Banner NR. Steering Group of the UKCTA. Outcome of heart-lung and bilateral sequential lung transplantation for cystic fibrosis: A UK national study. *Eur Respir J*. 2005;25:964–9.
20. Ortega Ruiz F, Díaz Lobato S, Galdiz Iturri JB, García Rio F, Güell Rous R, Morante Velez F, et al. Continuous home oxygen therapy. *Arch Bronconeumol*. 2014;50:185–200.
21. Madden BP, Kariyawasam H, Siddiqi AJ, Machin A, Pryor JA, Hodson ME. Noninvasive ventilation in cystic fibrosis patients with acute or chronic respiratory failure. *Eur Respir J*. 2002;19:310–3.
22. Vizza CD, Yussen RD, Lynch JP, Fedele F, Alexander Patterson G, Trulock EP. Outcome of patients with cystic fibrosis awaiting lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:819–25.
23. Wiebe K, Wahlers T, Harringer W, vd Hardt H, Fabel H, Haverich A. Lung transplantation for cystic fibrosis —a single center experience over 8 years. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1998;14:191–6.
24. Sole A, Perez I, Vazquez I, Pastor A, Escrivá J, Sales G, et al. Patient-reported symptoms and functioning as indicators of mortality in advanced cystic fibrosis: A new tool for referral and selection for lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35:789–94.
25. Dobbin C, Maley M, Harkness J, Benn R, Malouf M, Glanville A, et al. The impact of pan-resistant bacterial pathogens on survival after lung transplantation in cystic fibrosis: Results from a single large referral centre. *J Hosp Infect*. 2004;56:277–82.
26. Moreno P, Alvarez A, Carrasco G, Redel J, Guaman HD, Baamonde C, et al. Lung transplantation for cystic fibrosis: Differential characteristics and outcomes between children and adults. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;49:1334–43.
27. Hadem J, Gottlieb J, Seifert D, Fegbeutel C, Sommer W, Greer M, et al. Prolonged mechanical ventilation after lung transplantation —A single-center study. *Am J Transplant*. 2016;16:1579–87.
28. Lund LH, Khush KK, Cherikh WS, Goldfarb S, Kucheryavaya AY, Levvey BJ, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fourth adult heart transplantation report-2017; Focus theme: Allograft ischemic time. *J Heart Lung Transplant*. 2017;36:1037–46.
29. Egan TM, Detterbeck FC, Mill MR, Bleiweis MS, Aris R, Paradowski L, et al. Long term results of lung transplantation for cystic fibrosis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002;22:602–9.
30. Bech B, Pressler T, Iversen M, Carlsen J, Milman N, Eliassen K, et al. Long-term outcome of lung transplantation for cystic fibrosis —Danish results. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004;26:1180–6.
31. Helmi M, Love RB, Welter D, Cornwell RD, Meyer KC. Aspergillus infection in lung transplant recipients with cystic fibrosis: Risk factors and outcomes comparison to other types of transplant recipients. *Chest*. 2003;123:800–8.
32. de Hoyos A, Demajo W, Snell G, Miller J, Winton T, Maurer JR, et al. Preoperative prediction for the use of cardiopulmonary bypass in lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1993;787–95 [discussion 95-6].
33. 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.
34. Machuca TN, Collaud S, Mercier O, Cheung M, Cunningham V, Kim SJ, et al. Outcomes of intraoperative extracorporeal membrane oxygenation versus cardiopulmonary bypass for lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;149:1152–7.
35. Clark SC. Single lung transplantation with cardiopulmonary bypass. *Multimed Man Cardiothorac Surg*. 2009;004267.
36. Sharples L, Hathaway T, Dennis C, Caine N, Higenbottam T, Wallwork J. Prognosis of patients with cystic fibrosis awaiting heart and lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 1993;12:669–74.
37. Belkin RA, Henig NR, Singer LG, Chaparro C, Rubenstein RC, Xie SX, et al. Risk factors for death of patients with cystic fibrosis awaiting lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:659–66.
38. Cacciatore F, Abete P, Mazzella F, Furgi G, Nicolino A, Longobardi G, et al. Six-minute walking test but not ejection fraction predicts mortality in elderly patients undergoing cardiac rehabilitation following coronary artery bypass grafting. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2012;19:1401–9.
39. Beatty AL, Schiller NB, Whooley MA. Six-minute walk test as a prognostic tool in stable coronary heart disease: Data from the heart and soul study. *Arch Intern Med*. 2012;172:1096–102.
40. Fiorina C, Vizzardi E, Lorusso R, Maggio M, De Cicco G, Nodari S, et al. The 6-min walking test early after cardiac surgery. Reference values and the effects of rehabilitation programme. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;32:724–9.