TRASPLANTE PULMONAR EN PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA

LUNG TRANSPLANTATION IN PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS

Dr. Joel Melo T.

Especialista en Enfermedades Respiratorias del Adulto

Coordinador Programa Fibrosis Quística y Programa Trasplante Instituto Nacional del Tórax

Centro Fibrosis Quística y Centro de Trasplante Clínica Las Condes

LUNG TRANSPLANTATION IN PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS

Respiratory failure is the leading cause of morbidity and mortality in patients with cystic fibrosis. Lung transplantation (LT) is the choice for those with advanced respiratory failure. LT improves the quality of life and survival of these patients. Pretransplant colonization by resistant germs such as *Pseudomonas aeruginosa* and Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), are not a contraindication to transplantation. Patients infected with *Burkholderia cepacia* complex (Bcc) and especially those colonized with *Burkholderia cenocepacia* have higher mortality after transplantation and are considered an absolute contraindication to transplantation in most centers in the world. The causes of death after transplant are surgical complications, primary graft dysfunction and infections in the first month, and chronic rejection and infection not associated with CMV after the first year. An early referral and multidisciplinary management in the pre and post transplantation including rehabilitation, physiotherapy, and nutritional management are essential to achieve successful transplantation outcomes.

It remains vital nutritional support, early and aggressive antibiotic therapy and the removal of secretions from the airway.

Keywords: Cystic Fibrosis, Lung Transplantation

RESUMEN

La falla respiratoria es la principal causa de morbilidad y mortalidad en pacientes con Fibrosis Quística. El trasplante pulmonar (TP) es la opción para aquellos con falla respiratoria avanzada. El TP mejora la calidad de vida y la supervivencia de estos pacientes. La colonización pretrasplante por gérmenes resistentes como *Pseudomonas Aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* metilino resistente (SAMR), no son contraindicación para trasplante. Pacientes infectados por el complejo *Burkholderia cepacia* (Bcc) especialmente aquellos colonizados con *Burkholderia cenocepacia* tienen mayor mortalidad post trasplante y es considerada una contraindicación absoluta para trasplante en la mayoría de los centros en el mundo. Las causas de muerte en el primer mes post trasplante son las complicaciones quirúrgicas, disfunción primaria de injerto e infecciones, después del primer año son rechazo crónico e infecciones no asociadas a CMV. Una derivación precoz y un manejo multidisciplinario en el pre y post trasplante que incluya rehabilitación, kinesioterapia, manejo nutricional son esenciales para el éxito del trasplante.

Palabras clave: Fibrosis Quística, Trasplante Pulmonar

INTRODUCCIÓN

La supervivencia de pacientes con Fibrosis quística (FQ) ha mejorado progresivamente y siendo una enfermedad que afecta la función de múltiples órganos, la falla respiratoria terminal se mantiene como la principal causa de muerte en estos pacientes (1).

El pronóstico de los pacientes con FQ ha mejorado notablemente en las últimas décadas debido al diagnóstico precoz y a los tratamientos médicos que han modificado el curso de esta enfermedad, tanto previniendo como retardando sus complicaciones. Según el Registro de Pacientes de la Fundación

Americana para la FQ, la mediana de supervivencia ha pasado de tan solo un año en 1950 a 40 años en 2013. Pero, cuando las terapias médicas fallan y la función pulmonar declina el Trasplante Pulmonar (TP) es la única opción que mejora la calidad de vida y prolonga la supervivencia de estos pacientes (2).

EPIDEMIOLOGÍA

El número de trasplantes pulmonares de adultos se ha incrementado progresivamente alcanzando según el registro de ISHLT (Internacional Society Heart and Lung Transplantation) el año 2013 un total de 3893. En el mismo período se realizaron 124 trasplantes de pulmón en pacientes pediátricos (3).

La supervivencia de pacientes que se someten a trasplante de pulmón ha mejorado con los años pero es más baja en relación a otros trasplantes de órgano sólido.

Según el registro de la ISHLT la FQ es la segunda causa de trasplante bipulmonar (TB) en el mundo (24.4%),

Correspondencia:

Dr. Joel Melo T

Centro Trasplante Clínica Las Condes

Lo Fontecilla 441 – Las Condes

Correo electrónico: jmelo@clinicalascondes.cl

siendo la supervivencia promedio de 8,3 años y de 11,1 años para pacientes que sobreviven el primer año post trasplante (4) (Figura 1).

Figura 1. Sobrevida según diagnóstico

FQ: Fibrosis Quística; EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; FP: Fibrosis Pulmonar. Sobrevida promedio en años: FQ: 8,3 años; EPOC: 5,5; FP: 4,7 años

PREDICTORES DE SOBREVIVENCIA EN FQ AVANZADA

En 1992 Kerem et al, reportaron que un VEF1 < 30% del predicho se asoció con una tasa de mortalidad a 2 años de aproximadamente 40% en hombres y 55% en mujeres siendo esta mayor en pacientes entre 6-17 años (5).

Mayer-Hamblett et al, usando el Registro de la Fundación de Fibrosis Quística desarrollaron un modelo para identificar los mejores predictores clínicos de mortalidad en pacientes con FQ, encontrando que la edad, peso, VEF1, microbiología respiratoria, número de hospitalizaciones y cursos de antibióticos fueron predictores de mortalidad a 2 años; pero en modelos de regresión logística multivariados no fueron mejor predictor de mortalidad temprana que el VEF1 aislado (6). Otro estudio evaluó pacientes con FQ referidos a trasplante encontrando que aquellos que tienen VEF1 < 30% del predicho tienen mayor mortalidad temprana sólo cuando su PCO2 es > 50 mmHg (7). Otros factores asociados a mal pronóstico son: caminata de 6 minutos < 400 mts, Presión Sistólica de Arteria Pulmonar > 35 mmHg, el desarrollo de neumotórax, infección por *Mycobacterium abscessus*, etc (8)

REFERENCIA A CENTRO DE TRASPLANTE

El momento de referir o trasplantar a un paciente depende de su enfermedad de base. Existen patologías con deterioro rápidamente progresivo y de mal pronóstico, por lo tanto la derivación debe ser precoz; tal es el caso de pacientes con FQ y portadores de Fibrosis Pulmonar. Las indicaciones de referencia según la ISHLT se muestran en la Tabla 1 (9).

Tabla 1. Indicaciones de trasplante en FQ (9)

CRITERIOS DE DERIVACIÓN	CRITERIOS DE TRASPLANTE
VEF1 > 30 o rápido deterioro TC6M < 400 mts HTP sin hipoxemia Deterioro Clínico: - Aumento frecuencia de exacerbaciones que requieren antibióticos - Uso de VMNI - Aumento de resistencia de ATB - Neumotórax - Deterioro Nutricional - Hemoptisis recurrente con controlada por embolización	Insuficiencia respiratoria crónica (Oxígeno dependiente) Dependiente de VMNI Hipertensión Pulmonar Hospitalizaciones frecuentes Caída rápida de función pulmonar

TC6M: test de caminata de 6 mn. HTP: hipertensión pulmonar. VMNI: ventilación mecánica no invasiva.

PROCESO DEL TRASPLANTE

El paciente con FQ al ser referido a un Centro de Trasplante pasará por 3 etapas :

- 1- Estudio:** se evalúa situaciones que contraindiquen o que deban corregirse antes del trasplante. Los exámenes del candidato se describen en la Tabla 2.
- 2- Paciente en lista:** Período de espera donde paciente realiza rehabilitación, se optimiza manejo nutricional y educación con controles periódicos en centro de trasplante.
- 3- Post trasplante:** Controles seriados según protocolo con monitoreo de función pulmonar, manejo de inmunosupresión y pesquisa precoz de complicaciones.

CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS EN FIBROSIS QUÍSTICA

Microbiología

La colonización por *Pseudomonas aeruginosa* Multi o Panresistente y otros gérmenes como SAMR, gram negativos multi o panresistentes como *Stenotrophomonas maltophilia* o *Achromobacter species (xylosoxidans)* no se ha demostrado que tengan peores resultados post trasplante y por lo tanto no son contraindicación para trasplante (10).

En contraste, reportes de pacientes infectados por complejo *Burkholderia cepacia* (Bcc) especialmente aquellos colonizados con *Burkholderia cenocepacia* tienen mayor mortalidad y complicaciones post trasplante. Lo anterior, hace que muchos centros a nivel mundial consideren como contraindicación absoluta la colonización por este germen (8).

La colonización por *Aspergillus* es común en pacientes con FQ y no es considerada una contraindicación para trasplante. Pacientes con *Aspergillus* pretrasplante y aquellos con ABPA sin cultivo de esputo positivo deben quedar con antifúngico profiláctico post trasplante (8).

Tabla 2. Estudio del candidato a trasplante pulmonar

Laboratorio General - Hemograma - Perfil Bioquímico - Pruebas de coagulación - Perfil Hepático	Imágenes - TAC de CPN - TAC de tórax
Función Pulmonar - Espirometría basal y Post broncodilatador - Test de Caminata 6 min (TC6m) - Cintigrama V/Q - GSA	Evaluación por especialistas: - Psiquiátrica - Nutricional - Asistente social - Kinésica - Dental
Estudio inmunológico - Grupo y Rh - PRA - HLA (pacientes sensibilizados)	Evaluación cardiológica - Ecocardiograma
Estudio infectológico - Serologías virales: CMV, Ebstein Barr, Hepatitis B,C - VIH 1-2 - PPD - Cultivo bronquial y nasal - Cultivo Hongos	Evaluación digestiva - Estudio RGE: Impedanciometría - EDA

Enfermedad Sinusal

El compromiso sinusal es frecuente en pacientes con FQ y no es considerada contraindicación para trasplante. Algunos programas son bastante agresivos en manejar la enfermedad sinusal con cirugía y lavados nasales previo a trasplante por la eventualidad que actúe como reservorio de bacterias, las cuales pudiesen colonizar la vía aérea post trasplante. Sin embargo la verdadera relevancia de esto permanece incierto (8).

Problemas Metabólicos

Diabetes Mellitus relacionada con la FQ (CFRD)

La prevalencia de diabetes es 100 veces mayor en pacientes con FQ que en la población general y se incrementa con la edad. Un 20 % de los adolescentes y hasta un 40 a 50% de adultos con FQ tiene CFRD (11). La diabetes de Novo se ve en alrededor de un 30% de pacientes con FQ que se trasplantan (8). La presencia de diabetes pretrasplante es un factor de riesgo de mortalidad en el post trasplante (RR de 1,24 con 95% IC 1.07-1.04) mientras que la diabetes de Novo no impacta en la sobrevida. Un mal control metabólico pretrasplante se considera contraindicación relativa para trasplante.

Nutrición

La presencia de malnutrición es un predictor independiente de peor sobrevida en FQ y de mala evolución post trasplante. Por lo anterior, deberían realizarse esfuerzos en mejorar el estado nutricional a través de sonda nasoyeyunal / nasogástrica o gastrostomía pretrasplante. Un IMC de < 17 se considera una contraindicación relativa para trasplante (8).

Consideraciones perioperatorias (2)

Un manejo multidisciplinario en el pre y post trasplante que incluya psicoterapeuta, rehabilitación, kinesioterapia, nutriólogo, broncopulmonar e infectólogo son esenciales para el éxito del trasplante.

Por edad y dado que es una enfermedad supurativa, el trasplante bipulmonar es la técnica indicada en pacientes con FQ con toracotomía anterolateral bilateral, la cual permite mejor visualización de ambos pulmones y del corazón.

Dado que los pacientes con FQ son mas pequeños que la población general el tiempo en lista de espera hasta que aparezca un donante compatible en tamaño puede ser inaceptablemente larga. Técnicas quirúrgicas tales como: trasplante lobar con donante cadáver (Split lung) o bipulmonar con injerto reducido son opciones disponibles que permiten enfrentar este problema.

En pacientes muy graves al momento del trasplante, con inestabilidad hemodinámica u oxigenación insuficiente al ventilar un pulmón pueden requerir soporte extracorpóreo (oxigenación por membrana extracorpórea ECMO o Bypass cardiopulmonar) de apoyo en la cirugía.

COMPLICACIONES POST TRASPLANTE

El objetivo del trasplante es entre otros mejorar la calidad de vida, suspender la oxigenoterapia, incorporar al paciente a la actividad estudiantil o laboral y mejorar la supervivencia. El logro de esto depende de evitar o realizar tratamiento precoz de las complicaciones asociadas a las diferentes etapas del trasplante pulmonar.

Complicaciones precoces

Las causas de muerte en el primer mes post trasplante son las complicaciones quirúrgicas, disfunción primaria de injerto e infecciones mientras que después del primer año la disfunción crónica del injerto (DCI) y las infecciones no asociadas a citomegalovirus (CMV) dan cuenta del 67% de las muertes (12).

Complicaciones quirúrgicas

Las más importantes son hemorragias, obstrucción vascular, compromiso de nervio frénico y complicaciones de la anastomosis bronquial (estenosis, malacia y dehiscencia). La hemorragia es de especial importancia en pacientes con FQ por la presencia de adherencias pleurales. Si el paciente tiene pleurodesis previa el riesgo quirúrgico es mayor (13).

Disfunción primaria de injerto

Ocurre en las primeras 72 horas y se manifiesta por presencia de infiltrados pulmonares y baja oxigenación similar a un Síndrome de Distress Respiratorio del Adulto (SDRA). Es una de las principales causas de muerte en el periodo posoperatorio temprano. Según grado de severidad requiere terapia de sostén en ventilación mecánica invasiva (VMI), óxido nítrico o incluso ECMO.

Rechazo agudo

Reacción inflamatoria del injerto pulmonar dada por una respuesta inmune del receptor a antígenos del donante. Se puede manifestar por fiebre, disnea, caída de la saturación o del VEF1. Los hallazgos en la tomografía computada son inespecíficos por lo que requiere estudio histológico con biopsia transbronquial para su diagnóstico y se maneja con bolos de corticoides.

Infecciones

Estas constituyen la principal causa de morbilidad después del TP. En el primer mes post trasplante predominan las infecciones bacterianas nosocomiales (*SARM*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp*). Además, es de vital importancia conocer la microbiología previa del paciente con FQ para manejo antimicrobiano profiláctico en este periodo.

Desde 2 a 6 meses y dado que la inmunosupresión es máxima puede haber reactivación de patógenos latentes (CMV) o infección por oportunistas (*Aspergillus*, *Pneumocystis jirovecii*). Para prevenir este tipo de infecciones se usan medicamentos profilácticos como: valganciclovir, voriconazol/o itraconazol y cotrimoxazol (2).

Complicaciones tardías

Disfunción Crónica del injerto (DCI)

Es la principal causa de morbilidad a largo plazo en el TP. Se caracteriza por deterioro progresivo e irreversible de la función pulmonar. Factores de riesgo para su desarrollo son: desarrollo de anticuerpos anti-HLA, neumonitis por CMV, reflujo gastroesofágico, colonización por *Pseudomona* (2). La modificación de la inmunosupresión, la azitromicina y el manejo agresivo del RGE son medidas a realizar pero no hay un tratamiento efectivo de la DCI a la fecha.

Neoplasias

Pacientes TP con FQ tienen 6 veces mas riesgo de cáncer que la población general con incidencia mayor de tumores gastrointestinales, de piel y síndromes linfoproliferativos. Por lo anterior, evitar sobreexponerse al sol y el uso protector solar, además de evaluación dermatológica y la vigilancia endoscópica son medidas esenciales en el seguimiento (2).

EXPERIENCIA EN CHILE

En un estudio retrospectivo realizado en los 2 principales Centros de Trasplante Cardioráquicos en el país (Instituto Nacional del Tórax y CLC), se han trasplantado 15 pacientes con FQ entre 1999 y -2014. La edad promedio de este grupo fue de 21,8 años. La mortalidad perioperatoria (< 30 días) fue de 26,6 % (4 pacientes); 3 fallecieron por hemorragia y 1 por disfunción primaria de injerto. De estos, 2 estaban en VMI y 1 con ventilación mecánica no invasiva (VMNI) continua al momento del trasplante. La sobrevida global (Kaplan-Meier) al 1er y 5to año fue de 73,3%; y 52,3% respectivamente (Figura 2). La sobrevida excluyendo las muertes en el primer mes fue al 1er y 5to año de 100% y 71,4% respectivamente. La conclusión

de este estudio sugiere que el trasplante pulmonar es la opción en pacientes con FQ con falla respiratoria avanzada y que la mortalidad perioperatoria es alta en pacientes muy graves al momento del trasplante. La Figura 3 muestra los resultados funcionales dentro del primer año post trasplante.

Figura 2. Supervivencia global (Kaplan Meier) de 15 pacientes con FQ trasplantados en Chile

Supervivencia a 1, 3 y 5 años de 73%, 52%, 52% respectivamente

Figura 3. VEF1 pre y post trasplante (3, 6 y 12 meses) de pacientes con FQ trasplantados en Chile

CALIDAD DE VIDA Y SOBREVIVENCIA

Los objetivos del trasplante son mejorar la sobrevida y la calidad de vida de estos pacientes. Diversos estudios han demostrado la notoria mejoría en la calidad de vida posterior al trasplante, lo que no sorprende si se considera la precaria condición del paciente en el periodo de lista de espera. La independencia de oxígeno, la reinserción familiar, educacional y laboral son objetivos que se logran con el trasplante y los pacientes con FQ son los que alcanzan la mejor calidad de vida, comparado con otras patologías. Además, los pacientes trasplantados con FQ e Hipertensión pulmonar logran una sobrevida mayor en comparación a pacientes portadores de EPOC y fibrosis pulmonar (14).

CONCLUSIÓN

El TP es la opción en pacientes con FQ con falla respiratoria terminal. El TP mejora su sobrevida y calidad de vida. Un manejo multidisciplinario en el pre y post trasplante que incluya rehabilitación, kinesioterapia, nutriólogo, broncopulmonar, infectólogo son esenciales para el éxito del trasplante. Medidas a nivel nacional deberían ser implementadas para aumentar el pool de donantes y disminuir la mortalidad en lista de espera.

El autor declara no presentar conflicto de intereses

REFERENCIAS

1. Corris PA. Lung transplantation for Cystic Fibrosis and Bronchiectasis. *Semin Respir Crit Care Med* 2013;34:297-304
2. Hirche TO, Knoop C, Hebestreit H, Hogardt M. Practical Guidelines: Lung Transplantation in Patients with Cystic Fibrosis. *Pulm Med* 2014, 621342
3. Yusen RD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Goldfarb SB et al The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Official Adult Lung and Heart-Lung Transplantation Report—2015; Focus Theme : Early Graft Failure. *J Heart Lung Transplant* 2015;34:1264-77
4. Yusen RD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Goldfarb SB et al The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Official Adult Lung and Heart-Lung Transplantation Report—2014; Focus Theme :Retransplantation, *J Heart Lung Transplant* 2014;33:1009-24
5. Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1992; 326:1187–1191
6. Mayer-Hamblett N, Rosenfeld M, Emerson J, Goss CH, Aitken ML. Developing cystic fibrosis lung transplant referral criteria using predictors of 2-year mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166 (Pt 1):1550–1555
7. Augarten A, Akons H, Aviram M, Bentur L, Blau H, Picard E et al. Prediction of mortality and timing of referral for lung transplantation in cystic fibrosis patients. *Pediatr Transplant* 2001;5:339-42.
8. Corris P. Lung Transplantation for Cystic Fibrosis and Bronchiectasis. *Semin Respir Crit Care Med* 2013;34:297–304
9. Weill D, Benden C, Corris P, Dark J, Davis R, Keshavjee S et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014. An update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2015; 34:1-15
10. Hadjiliadis D, Steele MP, Chaparro C, Singer LG, Waddell TK, Hutcheon MA et al. Survival of lung transplant patients with cystic fibrosis harboring panresistant bacteria other than *Burkholderia cepacia*, compared with patients harboring sensitive bacteria. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:834–838
11. Kelly A, Moran A. Update on cystic fibrosis-related diabetes. *J Cyst Fibros* 2013;12:318-31
12. Hertz MI. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation—Introduction to the 2012 annual reports: new leadership, same vision. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:1045–1051
13. Shigemura N, Bhama J, Gries CJ, Kawamura T, Crespo M, Johnson B et al. Lung transplantation in patients with prior cardiothoracic surgical procedures. *American J Transplant* 2012;12:1249– 1255
14. Parada MT, Sepúlveda C; Trasplante Pulmonar: estado actual; *Rev Med Clin Condes* 2015;26:367-375