

Trasplante pulmonar en la fibrosis quística: complicaciones infecciosas



Amparo Solé^a, Rosario Vicente^b, Pilar Morant^c, Miguel Salavert^d, María Santos^e, Pilar Morales^a y Amparo Pastor^a

^aUnidad de Trasplante Pulmonar. Servicio de Anestesia. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

^bReanimación y Terapéutica de Dolor. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

^cServicio de Rehabilitación Respiratoria. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

^dUnidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

^eServicio de Microbiología. Hospital Universitario La Fe. Valencia. España.

FUNDAMENTO Y OBJETIVO: El trasplante pulmonar es la única alternativa terapéutica en los pacientes con fibrosis quística (FQ) en estadio avanzado. La presencia de patógenos colonizadores en la vía respiratoria pretrasplante es un factor de riesgo que favorece las infecciones en el posttrasplante, y éstos son la causa del 80% de las muertes que ocurren durante el primer año. El objetivo de este trabajo fue determinar la incidencia de infecciones en pacientes trasplantados de pulmón por FQ.

PACIENTES Y MÉTODO: Estudio transversal descriptivo de una cohorte de pacientes trasplantados de pulmón por FQ desde el comienzo del programa de trasplante en el año 1991 hasta septiembre de 2004. Se ha evaluado las infecciones oportunistas, los datos demográficos, la evolución funcional después del trasplante, las causas de mortalidad y la supervivencia. Se ha empleado una estadística descriptiva y el método actuarial de Kaplan Meier para la supervivencia.

RESULTADOS: Se realizó un total de 267 trasplantes pulmonares de los que 57 se hicieron por FQ, 30 eran varones y 27 mujeres y la edad media era de 21 años (desviación típica 7,8). El tiempo medio en lista de espera fue de 96 días (extremos 1-407). Se efectuó un trasplante bipulmonar secuencial en 53 pacientes, en 3 casos un trasplante cardiopulmonar y en 1 caso un trasplante hepatopulmonar. Todos recibieron triple inmunodepresión (tacrolimus/ciclosporina, azatioprina y prednisona). La mortalidad global fue de 16 pacientes (28%). Cuatro (7%) murieron en el postoperatorio inmediato, 5 (9%) en los primeros 6 meses posttrasplante, y 7, en un tiempo superior a los 6 meses, llegando hasta los 13 años posttrasplante. La supervivencia fue del 82, 76 y 65% a 1, 3 y 5 años, respectivamente; el 75% de la serie sobrevivió 3,26 años. Las infecciones por citomegalovirus (CMV) oscilaron en un 26% y se asociaron significativamente con rechazo crónico ($p < 0,05$). Las bronquitis purulentas fueron las complicaciones bacterianas más frecuentes. De éstas, los gérmenes multirresistentes ocasionaron un 59%. Hubo 5/57 casos de infección por *Burkholderia cepacia*, con resultado de muerte en 2 pacientes. Se registraron 7 problemas de la vía respiratoria en relación con *Aspergillus fumigatus* y cinco formas fúngicas invasivas pulmonares que se asociaron a rechazo crónico ($p < 0,05$). Se produjeron 2 casos de tuberculosis (*Mycobacterium tuberculosis*), así como 1 caso diseminado por *M. abscessus* y 1 caso de leishmaniasis visceral. Las infecciones supusieron un 19% (3/16) de la mortalidad temprana y el 12% de la tardía (2/16).

CONCLUSIONES: A pesar de las infecciones graves que tuvieron lugar, en nuestra serie no supusieron la principal causa de mortalidad a corto y medio plazo. A largo plazo, las infecciones fúngicas supusieron la única complicación infecciosa más grave, principalmente asociadas a rechazo crónico. Se aconseja extremar la vigilancia y/o el tratamiento anticipado de la infección fúngica y por CMV en los pacientes trasplantados de pulmón con rechazo crónico.

Palabras clave: Trasplante pulmonar. Fibrosis quística. Infecciones. Complicaciones.

Lung transplantation for cystic fibrosis: infectious events

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Lung transplantation is the only treatment for end-stage lung disease in patients with cystic fibrosis (CF). The presence of pathogens in the airways prior to transplantation is a risk factor for infections in the post-transplantation period; in fact, infections account for 80% of deaths within the first year. Our goal was to analyze the incidence of infectious complications in patients who underwent a lung transplantation due to cystic fibrosis.

PATIENTS AND METHOD: Descriptive transversal study of CF transplanted lung patients since the beginning of the transplantation programme (1991 to September 2004). We evaluated data regarding opportunistic infections, demographical information, lung function, mortality causes and survival. We used descriptive statistics and Kaplan Meier for survival.

RESULTS: 267 lung transplants were done, 57 were due to CF, 30 men and 27 women, with an average age of 21 years (7.8 years). The average time on waiting list was 96 days (range 1-407). 53 bilateral lung transplants, 3 heart-lung transplants and one combined liver- lung transplant were performed. All patients received triple immunosuppression (tacrolimus/cyclosporine, azathioprine and prednisone). 16 patients (28%) died: 4 in the early postoperative period (7%), 5 at 6 months after transplantation, and the remaining 7 patients died several years post transplantation. Survival was 82% at one year, 76% at three years, and 65% at five years; 75% of our patients survived a mean of 3.26 years. Cytomegalovirus (CMV) infections occurred in 26% of patients and were associated with chronic rejection ($p < 0.05$). Purulent bronchitis was the most frequent bacterial infection: 59% of cases were caused by multiresistant pathogens. There was a 8.77% cases of *B. cepacia* infection with 2 patients dying because of it. There were 7 cases of airway infection due to *Aspergillus fumigatus*, and 5 fungal invasive forms that were associated with chronic rejection ($p < 0.05$). Two cases of tuberculosis (*Mycobacterium tuberculosis*) were registered, 1 case of *M. abscessus* lung disease and 1 case of visceral leishmaniasis. Infectious diseases accounted for 19% of early and 12% of late mortality.

CONCLUSIONS: Although serious infections were seen after transplantation in our series, infectious events did not represent a high risk of postoperative mortality rate. Fungal disease was the only late relevant infectious complication, mainly associated with chronic rejections. Close CMV monitoring, and even pre-emptive antifungal therapy, are recommended for patients with chronic rejection.

Key words: Lung transplantation. Cystic fibrosis. Infections. Comorbidity.

Correspondencia: Dra. A. Solé.
Unidad de Trasplante Pulmonar. Hospital Universitario La Fe.
Av. de Campanar, 21. 46009 Valencia. España.
Correo electrónico: sole_amp@gva.es

Recibido el 30-6-2005; aceptado para su publicación el 11-10-2005.

El trasplante pulmonar en los pacientes con fibrosis quística (FQ) en estadio avanzado es una alternativa terapéutica con buenos resultados a corto y largo plazo^{1,2}. La presencia de patógenos colonizadores en el período pretrasplante es un factor de riesgo añadido para el desarrollo de infecciones en el posttrasplante. De hecho, son la causa del 80% de las muertes en el primer año^{3,4}.

En este artículo, se hace hincapié en las infecciones oportunistas acontecidas en los pacientes trasplantados de pulmón por FQ, se muestra su cronología y el resultado final. Además, se aportan datos evolutivos de estos pacientes sobre un global de la serie de 267 trasplantes pulmonares⁵.

Pacientes y método

Estudio transversal descriptivo de una cohorte de 57 de pacientes trasplantados de pulmón por FQ incluidos en el programa de trasplante pulmonar y cardiopulmonar de nuestro centro entre enero de 1991 y septiembre de 2004. Se revisa la información procedente del archivo de historias clínicas y de las bases de datos informatizadas de la Unidad de Trasplante Pulmonar y del Servicio de Microbiología de nuestro hospital. Se empleó la triple inmunodepresión (ciclosporina/tacrolimus, prednisona, azatioprina), sin tratamiento de inducción. Los episodios de rechazo fueron tratados con ciclos de pulsos de metilprednisolona (dosis de 1 g/día durante 3 días). Se introdujo tacrolimus en sustitución de ciclosporina o micofenolato mofetil en sustitución de azatioprina ante rechazos recurrentes o por efectos adversos. En todos los pacientes se hizo profilaxis antibacteriana inhalada continua (aerosoles de colistina o tobramicina) de por vida, y prevención de la infección por citomegalovirus (CMV) mediante profilaxis universal con ganciclovir por vía intravenosa y oral durante los 90 días posttrasplante. Como prevención de la infección por *Pneumocystis jirovecii*, se administró cotrimoxazol durante el primer año. Finalmente, también se aplicó profilaxis antifúngica. El procedimiento está descrito en un estudio anterior⁶. Esta última consistió en la administración de fluconazol (200 mg/12 h) o itraconazol (200 mg/día) y anfotericina B nebulizada (0,2 mg/kg/8 h) durante el primer mes posttrasplante; posteriormente, se administraron dosis menores de anfotericina B nebulizada (< 0,5 mg/kg/día), hasta el sexto mes posttrasplante. Realizamos estudios microbiológicos en muestras de sangre, respiratorias y de orina, quincenalmente durante el primer mes, mensualmente hasta 3 meses y posteriormente cada 2 y 3 meses, y en el caso de aparecer signos clínicos o radiológicos. Se practicó una fibrobroncoscopia con biopsia transbronquial y estudios microbiológicos del lavado broncoalveolar (BAL) en 3 ocasiones durante los primeros 30 días y durante todo el seguimiento cuando se consideró necesario por sospecha de infección o de rechazo del injerto. No se realizaron broncoscopias con biopsia por protocolo de vigilancia de rechazo, dado que hasta la fecha no se ha demostrado que aumenten la supervivencia ni prevengan la incidencia de rechazo crónico.

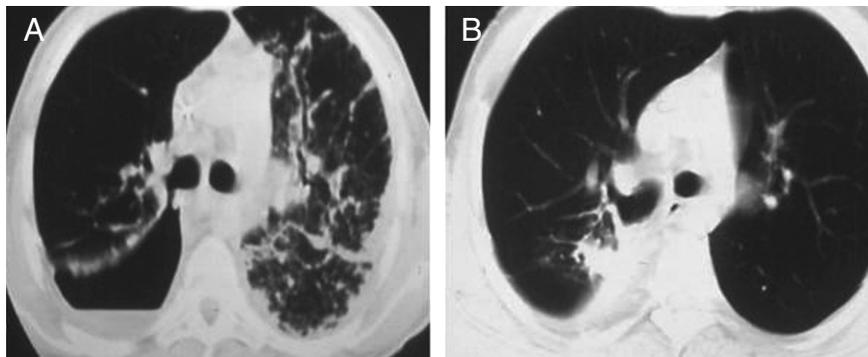


Fig. 1. Dehiscencia sutura bronquial por infección por *Aspergillus fumigatus*. A: fistula broncopleuraleal. B: curación tras tratamiento conservador.

TABLA 1

Infecciones bacterianas en el trasplante pulmonar por fibrosis quística: número de pacientes y gérmenes aislados en el preoperatorio y el postoperatorio

Patógeno	Pretrasplante	Posttrasplante
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> + spp.	40	44
<i>Enterococcus faecalis</i>	0	17
<i>Staphylococcus aureus</i>	4	3
<i>Staphylococcus</i> resistente a la meticilina	2	5
<i>Staphylococcus coagulasa</i> negativo	0	10
<i>Acinetobacter</i>	0	3
Bacilo gramnegativo – no fermentador	2	5
<i>Burkholderia cepacia</i>	5	3
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0	5
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	0	2
<i>Mycobacterium abscessus</i>	0	1

Para realizar el diagnóstico de infección fúngica invasiva se han utilizado los criterios estandarizados y las definiciones consensuadas por el Invasive Fungal Infections Cooperative Group de la European Organization for Research and Treatment of Cancer junto con los miembros del Mycoses Study Group del National Institute of Allergy and Infectious Diseases⁷.

Se consideró infección por CMV al aislamiento del virus o la detección de proteínas virales o ADN/ARNm del CMV en cualquier líquido o tejido del cuerpo y enfermedad por CMV ante la presencia de síndrome viral o infección de órgano.

Definimos rechazo agudo y crónico (síndrome de bronquiolitis obliterante [BOS]) de acuerdo con la clasificación internacional⁸.

Análisis estadístico

Los datos se expresan como media (desviación estándar [DE]), previo test de normalidad. La supervivencia se muestra según el método actuarial de Kaplan-Meier. Se ha realizado un análisis bivariable mediante tablas de contingencia y test exacto de Fisher, para analizar la posible asociación entre la infección por CMV e infecciones fúngicas invasivas y el rechazo pulmonar. El nivel de significación estadística se estableció para un valor de $\leq 0,05$.

Resultados

Se trasplantó a 57 pacientes con una edad media (DE) 21 (8) años, 30 de los cuales eran varones. La mayoría de los pacientes mostró un estado nutricional bajo, con un índice de masa corporal (IMC) medio de 18 (3) kg/m². Funcionalmente, presentaban criterios de gravedad de FQ terminal, como una presión parcial de oxígeno en sangre arterial (PaO₂) media de 61 (6) mmHg, una presión punzal de dióxido de carbono en sangre arterial (PaCO₂) de 50 (9) mmHg y un volumen espiratorio máximo en primer segundo

TABLA 2

Infección por CMV en trasplante pulmonar por fibrosis quística

	Días posttrasplante	BOS	CMV D/CMV R
1	55	No	-/-
2	692	Sí	+/-
3	140	Sí	+/-
4	350	No	-/-
5	280	No	-/-
6	365	Sí	+/-
7	120-230	No	+/-
8	90	No	+/-
9	30	No	+/-
10	30-160-340	Sí	+/-
11	45-140	No	+/-
12	25-200	Sí	+/-
13	365-450	Sí	+/-
14	60-360-1.500	Sí	+/-
15	380-400	Sí	+/-

CMV: citomegalovirus; BOS: síndrome de bronquiolitis obliterante; CMV D: citomegalovirus en el donante; CMV R: citomegalovirus en el receptor.

(FEV₁) de 23% (6%). Además, los pacientes presentaban condiciones preoperatorias que favorecían a las infecciones, como sinusitis crónica en 57 casos (100%), ventilación nasal no invasiva en 10 (17%), intubación traqueal en 3 casos, diabetes mellitus en 2 (3%), colonización por *Burkholderia cepacia* en 2 (3%), colonización por *Aspergillus fumigatus* en 7 (12%) y desnutrición grave (alimentación por gastrostomía) en 5 (9%). Un 12% de los candidatos mostró riesgo de hemorragia en el posttrasplante por pleurodesis previa en 3 casos, lobectomía previa en 2 (3%), y trasplante en 2 pacientes.

La media de episodios de rechazo agudo por paciente durante los tres primeros meses fue de 1,8 (mínimo 1 y máximo 4) con respuesta a los corticoides sistémicos; después del primer año fueron infrecuentes.

La función pulmonar aumentó rápidamente en los tres primeros meses posttrasplante. Así, el FEV₁ pasó de un 23% pretrasplante a un 70, 78 y 85% a los 3, 6 y 12 meses posttrasplante, respectivamente. Entre los supervivientes de 5 o más años posttrasplante, el FEV₁ continuó elevado (75%). Además, la mayoría se incorporó al colegio, estudios universitarios y/o trabajo. De hecho, la incidencia de rechazo crónico (BOS) es baja en nuestra serie, se presenta en 14 de los 57 pacientes trasplantados (24%).

Infecciones bacterianas

Durante los primeros 30 días posttrasplante, en las muestras respiratorias se identificó más gérmenes que en el preoperatorio (tabla 1). No obstante, la bronquitis purulenta fue la complicación infecciosa más frecuente. Hubo 5 infecciones por *B. cepacia*, 3 de ellas sin colonización pretrasplante conocida: en 2 casos fallecieron por sepsis en el período posquirúrgico (en ambos casos había leucocitosis y pirexia pretrasplante). Ocurrieron 3 casos tardíos (más de 1 año posttrasplante) de infección por micobacterias, y en 2 de ellos se aisló *Mycobacterium tuberculosis* (una forma pulmonar y la otra ganglionar, esta última estuvo precedida de una neumonitis por CMV). El tercer caso fue una forma diseminada (nódulos pulmonares y en rodillas) por *Mycobacterium abscessus* a los 2 años posttrasplante.

Infecciones fúngicas

Hubo una incidencia baja de colonización por *Aspergillus* pretrasplante (7/57), y en su mayoría se aisló *Candida albicans* (15/57). En el posttrasplante se aisló en más casos: 20 y 27, respectivamente. Hubo 7 infecciones de vía respiratoria por *A. fumigatus* de distinta gravedad, que oscilaba desde simple estenosis en la anastomosis bronquial, a ulceraciones y dehiscencia de la sutura bronquial (fig. 1), aunque el 96% se resolvió con maniobras conservadoras. Todas ellas aparecieron en los tres primeros meses posttrasplante y en 2 casos estaban colonizados en el pretrasplante por *Aspergillus*. Se diagnosticó 5 formas invasivas pulmonares por *A. fumigatus* (infección fúngica invasiva [IFI]), la mayoría fue tardía (4/5) y se asoció significativamente con BOS (p < 0,05) (cuatro colonizaciones junto con rechazo crónico y la temprana, coexistiendo con lesión de vía respiratoria). Todas las formas invasivas pulmonares es-

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3803993>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3803993>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)