

TRASPLANTE PULMONAR EN FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA (FPI)

José Antonio Rodríguez Portal.

Servicio de Neumología. HU Virgen del Rocío. Sevilla

La Fibrosis pulmonar idiopática (FPI) se define como una neumonía intersticial fibrosante crónica, limitada al pulmón, de causa desconocida, que afecta a adultos generalmente mayores de 50 años y que se asocia al patrón histológico o radiológico de Neumonía intersticial Usual (NIU)¹. Aunque la historia natural de la FPI no es predecible de manera individual, ya que algunos pacientes pueden mantenerse estabilizados durante 2-3 años con poca sintomatología, la mayoría sufre un deterioro continuo en su función pulmonar con aparición de disnea progresiva e insuficiencia respiratoria. En otros casos hay deterioros bruscos de la enfermedad conocidos como exacerbaciones que ocasionan una elevada mortalidad durante las mismas y en los meses siguientes. Por lo tanto es una enfermedad que en la mayoría de las ocasiones va avanzar con mayor o menor rapidez, para la que no hay un tratamiento curativo y que conduce a la insuficiencia respiratoria en un plazo relativamente corto de tiempo. La mediana de supervivencia estimada es de unos 2-5 años, con una tasa de supervivencia de un 20% aproximadamente a los 5 años del diagnóstico².

El trasplante pulmonar es una opción terapéutica para aquellas enfermedades respiratorias crónicas avanzadas en las que se han agotado otras medidas de tratamiento. El trasplante pulmonar es el único tratamiento para la FPI en estadios evolucionados que ha demostrado mejorar la función pulmonar y la supervivencia a los 5 años³. Por ello, los pacientes con FPI deben ser evaluados en una unidad de trasplante pulmonar independientemente del tratamiento médico que reciban, siempre que no existan contraindicaciones para el mismo. Hay una lógica desproporción entre el número de candidatos posibles y la disponibilidad de órganos, por ello esta evaluación debe ser lo más precoz posible, dada la evolución impredecible y en ocasiones rápida de la enfermedad.

Los candidatos potenciales al trasplante pulmonar deben comprender en qué consiste este tratamiento, deben someterse a una serie de pruebas de selección, esperar un tiempo en lista de espera y mantenerse en una condición física adecuada que permita estimar que realmente se van beneficiar del trasplante. El objetivo principal del trasplante es mejorar la supervivencia y este aspecto ha sido demostrado en los pacientes con FPI⁴. Sin embargo, no todos los pacientes con enfermedades respiratorias crónicas avanzadas pueden someterse a un trasplante.

Contraindicaciones para el trasplante pulmonar

Existen una serie de condiciones que contraindican de manera absoluta la realización de un trasplante. Estas contraindicaciones están motivadas por el hecho de que su presencia en un paciente determinado hace altamente improbable que vaya a mejorar la supervivencia con la realización de un trasplante. Podemos decir que hay unas contraindicaciones absolutas y otras

relativas, según se establece en la Normativa SEPAR para la selección de candidatos a trasplante pulmonar⁵.

Contraindicaciones absolutas:

- Neoplasia en los 2 años previos, excepto carcinoma cutáneo espinocelular y basocelular. Se recomienda un periodo libre de enfermedad de 5 años. El carcinoma pulmonar contraindica el trasplante, aunque existe controversia en el caso de carcinoma bronquioloalveolar.
- Disfunción cardíaca, renal o hepática avanzada e irreversible. En algunos casos puede valorarse el trasplante combinado.
- Cardiopatía isquémica con mala función ventricular.
- Infección extrapulmonar incurable como la infección por el VIH y algunos casos de virus B y C de la hepatitis. Esta contraindicación en los últimos años es más relativa.
- Deformidades importantes de la caja torácica o enfermedades neuromusculares progresivas.
- Pacientes con demostrado incumplimiento terapéutico.
- Trastorno psiquiátrico mayor o falta de soporte social para llevar a cabo el tratamiento y seguimiento.
- Adicción a tóxicos.

Contraindicaciones relativas

- Edad mayor de 65 años para el trasplante unipulmonar, 60 años para el bipulmonar y 55 años para el trasplante cardiopulmonar. Cada vez se aboga más porque la edad no sea una contraindicación absoluta y se haga una valoración individualizada en el centro trasplantador⁶.
- Situación clínica en el momento de la remisión: inestabilidad hemodinámica, ventilación mecánica invasiva o soporte de oxigenador de membrana en un paciente nunca evaluado para trasplante. La ventilación no invasiva no es una contraindicación para el trasplante.
- Deterioro físico excesivo que impida la realización de una rehabilitación adecuada o atrofia muscular que haga predecir una imposibilidad para la extubación.
- Colonización por bacterias, hongos o micobacterias multirresistentes.
- Obesidad definida como un índice de masa corporal superior a 30 Kg/m².

Momento para remitir a un candidato a trasplante pulmonar

En general, se establece que cuando un paciente con enfermedad respiratoria crónica grave tenga un deterioro funcional importante y se pueda predecir que tiene un 50% o menos de posibilidades de sobrevivir 2-3 años, ese es el momento de remitir para el trasplante. En el caso de la FPI, con una evolución en muchos casos rápida y con la posibilidad de sufrir exacerbaciones que comprometan el pronóstico, estos criterios son más difíciles de establecer. Hay que resaltar que estos criterios no están basados en ensayos clínicos aleatorizados y que la mayoría de ellos provienen de datos extraídos de los registros de trasplantes internacionales y opiniones de expertos. Por otra parte,

no debe valorarse un único criterio ya sea clínico o funcional para tomar la decisión de remitir a un centro trasplantador. Como norma general podemos decir que en el caso de la FPI debe remitirse para su evaluación lo más pronto posible tras el diagnóstico.

La mayoría de las guías establecen unos criterios para la remisión y otros para la realización del trasplante, que en el caso de la FPI son claros:

Remisión: Evidencia radiológica o histológica de NIU, independientemente de la función pulmonar.

Trasplante: Evidencia histológica o radiológica de NIU y alguno de los siguientes criterios: DLCO <40%, descenso de la FVC >10% en 6 meses, descenso de la saturación por debajo del 88% en el test de la marcha de 6 minutos, presencia de panal en el TCAR (Score>2).

Factores pronósticos

El mejor factor pronóstico en la FPI es el deterioro de la función pulmonar, sobre todo la FVC. La caída de un 10% o más en la FVC en 6 meses supone un mayor riesgo de mortalidad en los pacientes con FPI, con un valor predictivo positivo de un 31% y un valor predictivo negativo del 91%. Sin embargo, estos valores predictivos no son perfectos y reflejan en parte la posibilidad de que ocurra un deterioro rápido no predecible y que la mortalidad en los pacientes con FPI puede aumentar en corto periodo de tiempo⁷. Un inconveniente que plantea la medida de la FVC en 6 meses viene dada de la necesidad de que tiene que transcurrir ese periodo de tiempo para poder valorar el riesgo de mortalidad, y a veces esto no es predecible.

Los pacientes en lista de espera que recorren menos de 270 metros en el test de la marcha de 6 minutos tienen una mortalidad 4.7 veces mayor, así como la presencia de una saturación al final del test que se encuentre por debajo del 88% (HR 4,2; p<0,001)⁸.

La presencia de hipertensión pulmonar es también un factor de mal pronóstico. Es más prevalente en los casos de enfermedad más evolucionada. Para algunos autores, la presencia de hipertensión pulmonar es el factor pronóstico más negativo en los pacientes con FPI. Aunque se relaciona con enfermedad más evolucionada, parece que la correlación con la FVC no es buena, sin embargo, la presencia de hipertensión pulmonar sí tiene correlación con la mayor afectación de la difusión⁹.

Se han estudiado biomarcadores que puedan ser medidos en sangre y que puedan predecir una mayor mortalidad o un subgrupo de pacientes con peor pronóstico a corto plazo. Citoquinas como la CCL-18 y los niveles de proteína del surfactante A parecen estar más elevados en aquellos pacientes con peor pronóstico, sin embargo, estos resultados requieren de mayores estudios para su validación¹⁰.

LAS (LUNG ALLOCATION SCORE)

En el año 2005 el *United Network of Organ Sharing* (NOS) estableció el LAS como una medida para poder determinar cuáles eran los mejores candidatos

para un trasplante pulmonar. Es un sistema para establecer la prioridad del trasplante. Se trata de un modelo de valoración multivariante, en la que se tienen en cuenta datos clínicos y funcionales además del diagnóstico y establece la diferencia entre la supervivencia estimada en lista de espera y la que se va a obtener tras el trasplante. Este sistema inicialmente impulsado en los Estados Unidos, se ha extendido también a Europa. El LAS Score tiene un rango de 0 a 100, siendo aquellos pacientes con un valor más alto, los que más se benefician del trasplante y por tanto los que tienen prioridad¹¹. Desde la implementación del LAS, en Estados Unidos se ha producido un aumento en el número de pacientes con FPI que han recibido un trasplante pulmonar. Ya en 2007, la FPI era el primer motivo de trasplante pulmonar y el porcentaje de pacientes con patología intersticial que estaban esperando un trasplante pasó del 33,8% al 46,1%¹².

Sin embargo, siguen siendo los pacientes con FPI los que tienen mayor mortalidad en lista de espera, oscilando según las series entre un 14% y un 64%¹³.

SUPERVIVENCIA

En España la indicación más frecuente de trasplante pulmonar para adultos es en Enfisema/EPOC, seguido de la FPI. Entre ambas suponen más del 60% de las indicaciones. La supervivencia es diferente en función de la enfermedad que lleva al trasplante, así la mayor supervivencia la tienen los pacientes con Fibrosis Quística y la supervivencia de la FPI es peor que en la EPOC. De manera global, la supervivencia de los pacientes trasplantados por cualquier causa que sobreviven 3 meses al trasplante es del 89,7% al año y del 75,2% a los 3 años¹⁴.

En los casos de FPI predomina el trasplante unipulmonar, aunque en los últimos años parece ir aumentando la realización de trasplantes bipulmonares. No hay diferencias significativas en cuanto a supervivencia entre ambos tipos de trasplante, si bien parece que el bipulmonar se hace con mayor frecuencia en aquellos pacientes más jóvenes. La supervivencia a los 5 años es del 49,4% en el bipulmonar y del 43,3% en el unipulmonar¹⁵.

Según datos del ISHLT sobre 8.528 pacientes con FPI trasplantados desde 1990 hasta el año 2011, la mediana de supervivencia es de 4,2 años. La supervivencia al año es del 75% y baja al 59% a los 3 años, 47% a los 5 años y 29% a los 10 años¹⁶.

RESUMEN

La FPI es una enfermedad progresiva para la que no existe un tratamiento curativo. El único tratamiento que ha demostrado mejorar la supervivencia en la FPI es el trasplante pulmonar. Los pacientes deben ser enviados a una unidad de trasplante pulmonar lo más precozmente posible, siempre que no haya contraindicaciones absolutas. Sigue habiendo una elevada mortalidad en lista de espera por lo que es necesario utilizar datos objetivos que permitan establecer la prioridad para la realización de un trasplante.

BIBLIOGRAFÍA

1. Xaubet A, Ancochea J, Bollo E, Fernandez-Fabrellas E, Franquet T, Molina-Molina M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) Research Group on Diffuse Pulmonary Diseases. *Arch Bronconeumol*. 2013;49:343-53.
2. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:788-824.
3. George TJ, Arnaoutakis GJ, Shah AS. Lung transplant in idiopathic pulmonary fibrosis. *Arch Surg*. 2011;146:1204-9.
4. Charman SC, Sharples LD, McNeil KD, Wallwork J. Assessment of survival benefit after lung transplantation by patient diagnosis. *J Heart Lung Transplant*. 2002;21:226-32.
5. Román A, Usetti P, Solé A, Zurbano F, Borro JM, Vaquero JM et al. Normativa para la selección de candidatos a trasplante pulmonar. *Arch Bronconeumol*. 2011;47(6):303-309.
6. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan JJ, et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update-a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25:745-55.
7. Martinez FJ, Safrin S, Weycker D, et al. The clinical course of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med* 2005;142:963-7.
8. Lederer DJ, Arcasoy SM, Wilt JS, D'Ovidio F, Sonett JR, Kawut SM. Six-minute-walk distance predicts waiting list survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:659-664
9. Nadrous HF, Pellikka PA, Krowka MJ, et al. Pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005;128:2393-2399.
10. O'Beirne S, Counihan IP, Keane MP. Interstitial Lung Disease and Lung transplantation. *Sem Respir Crit Care Med* 2010;31; 139-146.
11. Davis SQ, Garryty ER. Organ Allocation in Lung Transplant. *CHEST* 2007; 132:1646-1651.
12. Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) and Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR): OPTN/SRTR 2011 Annual Data Report. Rockville, MD:

Department of Health and Human Services, Health Resources and Services Administration, Healthcare Systems Bureau, Division of Transplantation; 2012.

13. OPTN data. [<http://optn.transplant.hrsa.gov/latestData/rptData.asp>]
14. Coll E, Santos F, Usetti P, Canela M, Borro JM, De la Torre M et al. Registro español de trasplante pulmonar: primer informe de resultados (2006-2010). Arch Bronconeumol. 2013;49(2):70–78.
15. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Dobbels F, Kirk R, Rahmel AO, Stehlik J, Hertz MI: The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report—2012. J Heart Lung Transplant 2012, 31(10):1073–1086.
16. Kistler KD, Nalysnyk I, Rotella P, Esser D. Lung Transplantation in Idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review of the literature. BMC Pulmonary Medicine 2014, 14:139.