

Hipertensión pulmonar en pacientes con fibrosis pulmonar y sobrevida post-trasplante pulmonar

CATALINA BRICEÑO V.*, CLAUDIA SEPÚLVEDA L.***, JOEL MELO T.***, VIRGINIA LINACRE S.*** y JORGE DREYSE D.*

Pulmonary hypertension in patients with pulmonary fibrosis and survival after lung transplant

Introduction: The presence of pulmonary hypertension (PH) in patients with pulmonary fibrosis is a predictor of severity and poor survival in patients awaiting lung transplantation. Little is known about the impact of PH on survival after lung transplantation. **Objective:** To evaluate the effect of PH in pulmonary fibrosis patient survival after lung transplantation. **Methods:** Retrospective study of patients diagnosed with pulmonary fibrosis subjected to lung transplantation at the Instituto Nacional del Tórax during the period of August 2010 to June 2015. Thresholds of ≥ 25 and ≥ 35 mm Hg were chosen for mean pulmonary artery pressure (P_{Amean}) and systolic pulmonary artery pressure (P_{Asystolic}), respectively, as indicators of PH. **Results:** Out of a total of 63 patients undergoing lung transplantation during the 2010-2015 period, 42 patients were diagnosed with pulmonary fibrosis. 35 of these patients had histologic diagnosis of usual interstitial pneumonia (UIP) and 7 of extrinsic allergic alveolitis in fibrotic stage. Of the total 25 patients with pulmonary fibrosis (60%) had PH in the pre-transplant period. A total of 15 patients died during the follow-up. There was no significant difference in survival between patients with and without PH ($p = 0.74$). **Conclusions:** Similar to international studies, we observed that the presence of PH in patients with pulmonary fibrosis did not increase risk of death in post-transplant period.

Key words: Lung transplantation, pulmonary fibrosis, pulmonary hypertension.

Resumen

Introducción: La presencia de hipertensión pulmonar (HTP) en pacientes con fibrosis pulmonar es un predictor de gravedad y pobre sobrevida en pacientes en espera de trasplante pulmonar. Poco se sabe del impacto de la HTP en la sobrevida de los pacientes en el período post trasplante. **Objetivo:** Evaluar el efecto de la HTP en la sobrevida de los pacientes con fibrosis pulmonar sometidos a trasplante pulmonar. **Material y Método:** Estudio retrospectivo de pacientes con diagnóstico de fibrosis pulmonar sometidos a trasplante pulmonar en el Instituto Nacional de Tórax durante el período de agosto de 2010 a junio de 2015. Los criterios diagnósticos de hipertensión pulmonar fueron: presión de arteria pulmonar media mayor o igual a 25 mmHg y/o presión sistólica de arteria pulmonar mayor o igual a 35 mmHg. **Resultados:** De un total de 63 pacientes sometidos a trasplante pulmonar durante el período 2010-2015 en el Hospital del Tórax, 42 pacientes tenían diagnóstico de fibrosis pulmonar. De estos, 35 pacientes tenían diagnóstico histológico de neumonía intersticial usual (UIP) y 7 de alveolitis alérgica extrínseca en etapa fibrótica. Del total de pacientes con fibrosis pulmonar, 25 (60%) presentaba HTP en el período pre trasplante. Un total de 15 pacientes fallecieron durante el seguimiento. Al comparar la sobrevida post trasplante de pacientes con HTP vs sin HTP no se observó diferencia significativa ($p = 0,74$). **Conclusiones:** Al igual que en estudios internacionales, no observamos que la presencia de HTP en pacientes con fibrosis pulmonar aumente el riesgo de muerte en el período post-trasplante.

Palabras clave: Trasplante pulmonar, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar.

* Departamento de Enfermedades Respiratorias, Pontificia Universidad Católica de Chile.

** Programa de Trasplante Pulmonar, Instituto Nacional del Tórax.

Introducción

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es una enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) de curso crónico, progresivo y de etiología desconocida¹. Representa la más frecuente de las neumonías intersticiales idiopáticas (40-60% de los casos), con una prevalencia estimada entre 14 a 42,7 casos por 100.000 habitantes. La incidencia estimada es de 6,8 a 16 casos por 100.000 habitantes.

Histopatológicamente se caracteriza por la presencia de una neumonía intersticial variedad usual² en la biopsia pulmonar de un paciente en el que se han excluido otras causas de EPID, y que tiene alteraciones clínico funcionales compatibles y hallazgos típicos en la tomografía computarizada de tórax de alta resolución. A la fecha no existe terapia médica efectiva y la sobrevida media al momento del diagnóstico es de dos a tres años¹.

La identificación de hipertensión pulmonar (HTP) en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática es vital, ya que se asocia a peor pronóstico, deterioro de la capacidad funcional y mayor mortalidad^{3,4}. En estudios observacionales retrospectivos, la prevalencia de HTP en pacientes con FPI varía según la severidad de la enfermedad, entre un 14% y 84%. Es así como en estadios avanzados se reporta una prevalencia del 30-50% y en los cuadros terminales mayor al 60%⁵.

En pacientes con fibrosis pulmonar avanzada, el trasplante pulmonar se ha convertido en una opción terapéutica viable³, intervención que ha demostrado mejorar la sobrevida en este grupo de pacientes. La asociación de hipertensión pulmonar y enfermedad pulmonar difusa, ha demostrado ser un factor predictor de severidad de la enfermedad y de mayor mortalidad en pacientes que se encuentran en lista de espera para el trasplante^{5,6}. Si bien diversos estudios han evaluado el efecto que tiene la presencia de HTP en pacientes con FPI avanzada o en lista de espera para trasplante pulmonar, poco se sabe de la relación que existe entre la asociación HTP/EPID y mortalidad post trasplante pulmonar.

Algunos estudios han demostrado que la presencia de HTP se asocia a mayor riesgo de desarrollo de disfunción primaria del injerto; en un estudio de cohorte realizado a partir del registro de la Sociedad Internacional de Trasplante Pulmonar (ISHLT), se demostró que la presencia de HTP se asocia a mayor mortalidad en el seguimiento a 90 días después del trasplante pulmonar^{4,6}. Sin embargo, recientemente fue publicado un estudio retrospectivo en el que se analiza la base de

datos del Registro Nacional de Trasplante de los Estados Unidos, en cual no encontró suficiente evidencia para establecer que la presencia de HTP aumente el riesgo de muerte en el período post trasplante de pacientes con FPI⁶.

Por lo tanto, aún no está definido el real impacto que tiene la presencia de HTP pre-trasplante en la sobrevida después del trasplante pulmonar de pacientes con diagnóstico de fibrosis pulmonar. Con el propósito de conocer nuestra realidad local, investigamos la cohorte de pacientes sometidos a trasplante pulmonar en el Instituto Nacional del Tórax, con el objetivo de evaluar el efecto de la HTP en la sobrevida post trasplante de pacientes con fibrosis pulmonar.

Pacientes y Metodología

Se evaluó retrospectivamente una cohorte de pacientes sometidos a trasplante pulmonar en el Instituto Nacional del Tórax, Santiago de Chile, durante el período de agosto de 2010 a junio de 2015. Los pacientes incluidos en esta comunicación corresponden a pacientes con diagnóstico histológico confirmado de neumonía intersticial usual o alveolitis alérgica extrínseca en etapa fibrótica, confirmados por el estudio histopatológico del pulmón explantado, a quienes se les realizó trasplante pulmonar durante el período mencionado. La serie de pacientes correspondió a la totalidad de los pacientes trasplantados por la causa antes señalada. Para el ingreso al programa de trasplante pulmonar, los pacientes son derivados al Instituto Nacional del Tórax; luego evaluados por un equipo multidisciplinario y según las normas de la ISHLT se enlistan para trasplante pulmonar. El estudio fue autorizado por el comité de ética del Instituto Nacional del Tórax.

Definición de hipertensión pulmonar

Como criterio diagnóstico de HTP se consideraron los siguientes antecedentes²: la presencia de presión de arteria pulmonar media (PAP_{media}) mayor o igual a 25 mmHg y/o una presión sistólica de arteria pulmonar (PAP_{sistólica}) mayor o igual a 35 mmHg. El punto de corte para considerar HTP severa correspondió a un valor de PAP_{media} mayor o igual 35 mmHg y/o una PAP_{sistólica} mayor o igual a 60 mmHg. La medición de la PAP en la totalidad de los pacientes se efectuó con ecocardiograma *doppler* bidimensional transtorácico, el operador fue un ecocardiografista calificado del Instituto Nacional del Tórax. En los casos de HTP severa se complementó el estudio con cateterismo cardíaco derecho.

Análisis estadístico

Los resultados son expresados como valores promedio ± desviación estándar y rangos para las variables medidas en escala numérica y en porcentaje para las medidas en escala nominal. Para el análisis descriptivo de las variables categóricas se utilizó la prueba de χ^2 y para las variables cuantitativas el test t student. En el análisis de la sobrevida de los pacientes después del trasplante pulmonar se empleó las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier, estratificándolos según el antecedente de HTP. Se consideró significativo en los análisis estadísticos un valor de $p < 0,05$.

Resultados

En el período examinado, 63 pacientes fueron sometidos a trasplante pulmonar. Un paciente durante el año 2010, 15 pacientes el año 2011, 15 pacientes el año 2012, 18 pacientes el año 2013, 11 pacientes el año 2014 y 3 pacientes el año 2015. Del total de pacientes trasplantados, 42 tenían diagnóstico de fibrosis pulmonar (66,6%). De ellos 35 tenían diagnóstico histológico de neu-

monía intersticial usual y 7 de alveolitis alérgica extrínseca en etapa fibrótica. Del total de pacientes con fibrosis pulmonar, 26 (62%) presentaba algún grado de hipertensión pulmonar en las mediciones realizadas en el período pre trasplante. De estos 26 pacientes, en un 40% de los casos la HTP era severa.

Del grupo de pacientes sin HPT, uno fue sometido a trasplante bipulmonar y 15 pacientes a trasplante monopulmonar. En el grupo de pacientes con HPT, la totalidad de ellos fueron sometidos a trasplante monopulmonar. En la Tabla 1 se resumen las características demográficas de los pacientes estratificados según la presencia de HTP confirmada mediante ecocardiografía. Del grupo de pacientes sin HTP, 10 (62%) son hombres y 6 (38%) mujeres, la edad promedio al momento del trasplante fue de 53 años. En cuanto al estudio funcional pre-trasplante, la capacidad vital forzada (CVF) promedio fue de 50% y la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) promedio de un 26% (Tabla 2). En el grupo de pacientes con HTP, 11 (42%) fueron hombres y 15 (58%) mujeres, la edad promedio

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes con fibrosis pulmonar sometidos a trasplante de pulmón estratificados según presencia de hipertensión pulmonar

Características	Sin HTP (n = 16)	Con HTP (n = 26)	Total (n = 42)
Sexo, n (%)			
Femenino	6 (38)	15 (58)	21 (50)
Masculino	10 (62)	11 (42)	21 (50)
Edad (años)	53	55	54
Tipo trasplante, n			
Monopulmonar	15	26	41 (97,6)
Bipulmonar	1		1 (2,4)
Tiempo de isquemia, n (%)			
Sin datos	3 (19)	5 (19)	8 (19)
< 4 h	4 (25)	7 (27)	11 (26)
4-6 h	7 (44)	13 (50)	20 (48)
> 6 h	2 (12)	1 (4)	3 (7)

Nota: HTP: Hipertensión pulmonar.

Tabla 2. Características funcionales de los pacientes con fibrosis pulmonar sometidos a trasplante pulmonar estratificados según presencia de hipertensión pulmonar

Características funcionales	Sin HTP (n = 16)	Desviación estándar	Con HTP (n = 26)	Desviación estándar
VEF ₁ (% teórico) Media	52,9	19,1	52,6	14,3
CVF (% teórico) Media	50,2	15,98	47,1	13,9
DLCO (% teórico) Media	26	6,9	27	6,0

Nota: HTP: Hipertensión pulmonar; VEF₁: volumen espirado en el primer segundo; CVF: capacidad vital forzada; DLCO: capacidad de difusión de CO.

al momento del trasplante fue de 55 años, la CVF promedio antes del trasplante fue de 47% y la DLCO promedio de 27%. Al comparar las características demográficas y el estudio de función pulmonar entre ambos grupos no se encontraron diferencias significativas.

Los pacientes con HTP tienden a presentar tiempos de isquemia más prologados que los sin HTP, sin embargo, no se observó diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. El tiempo de seguimiento promedio fue de

1,8 años; con un tiempo de seguimiento máximo de 4,3 años. Quince pacientes fallecieron durante el seguimiento. Al comparar la sobrevida a 90 días después del trasplante pulmonar (Figura 1) y en el seguimiento a 12 meses, no se observó diferencias significativas entre los pacientes con HTP *versus* sin HTP ($p = 0,15$ y $p = 0,74$ respectivamente). Cuando se analiza la sobrevida global post trasplante tampoco se observa diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p = 0,74$) (Figura 2).

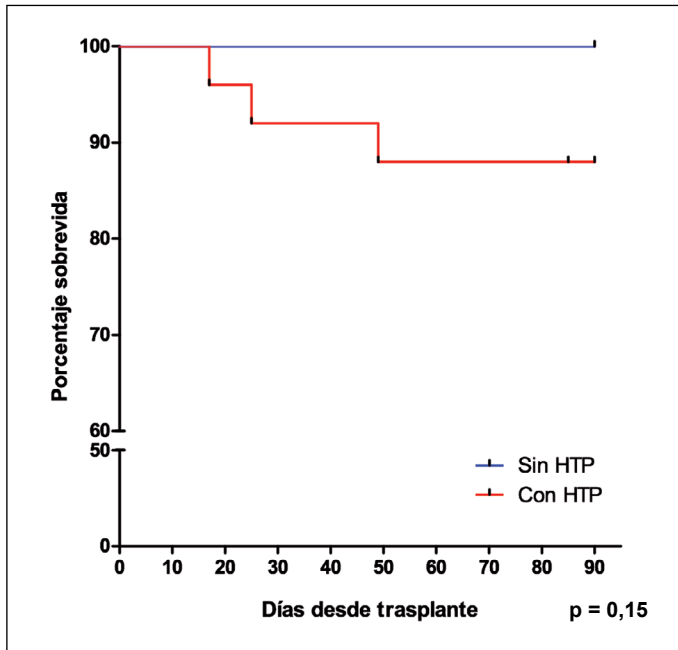


Figura 1. Sobrevida a 90 días de los pacientes con fibrosis pulmonar sometidos a trasplante pulmonar según presencia de hipertensión pulmonar (HTP).

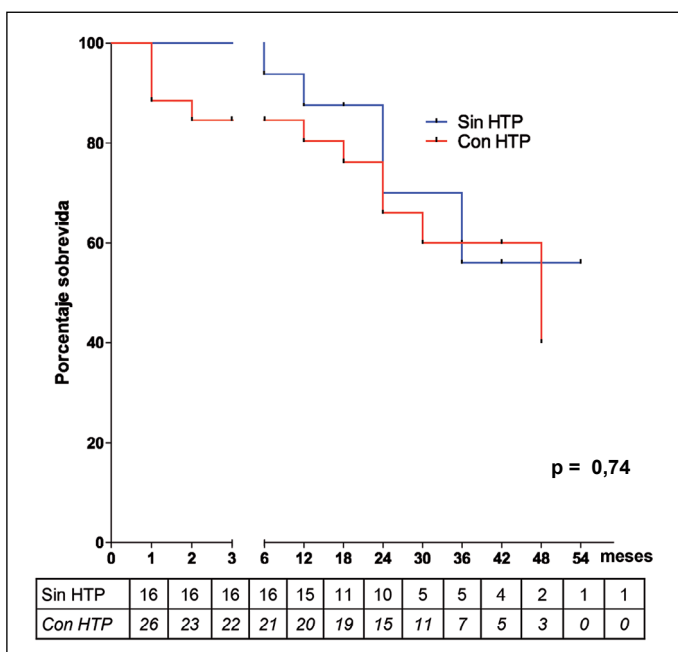


Figura 2. Sobrevida actuarial de los pacientes con fibrosis pulmonar sometidos a trasplante pulmonar según presencia de hipertensión pulmonar (HTP).

Discusión

El trasplante pulmonar es una técnica ampliamente aceptada en el tratamiento de pacientes con enfermedad pulmonar terminal. En sus inicios la principal indicación de trasplante pulmonar era pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). Actualmente sigue siendo esta la primera causa de trasplante a nivel mundial. Sin embargo, la FPI ha ido aumentando progresivamente como indicación de trasplante pulmonar, casi igualando la indicación por EPOC. En nuestra cohorte de pacientes, la FPI representa la principal causa de trasplante pulmonar. Observamos una alta prevalencia de HTP, más de la mitad de los pacientes con FPI presentan cifras elevadas de presión de la arteria pulmonar. Sin embargo, a pesar de la alta prevalencia de HTP, la morbimortalidad en el período post trasplante no se encontró modificada. Al analizar nuestros resultados observamos que la sobrevida global post-trasplante no se vio afectada por la presencia de HTP así como tampoco, la sobrevida en el seguimiento a los 90 días y a los 12 meses después del trasplante pulmonar.

Entre las principales limitaciones de nuestro estudio, cabe mencionar el diseño retrospectivo, estudio realizado en un solo centro y el reducido tamaño muestral, lo cual limitaría el alcance de las conclusiones, no obstante que nuestros resultados son similares a los obtenidos recientemente por el grupo de la Universidad de Ohio⁶.

Es importante mencionar que la medición de la presión de arteria pulmonar se realizó en la totalidad de los casos mediante ecocardiografía y sólo en situaciones especiales (HTP severa), se complementó el estudio con sondeo cardíaco. Por lo tanto, podemos concluir que nuestro análisis indica que la HTP es altamente prevalente en nuestra cohorte de pacientes con fibrosis pulmonar en lista de espera de trasplante pulmonar, y si bien la morbimortalidad preoperatoria es mayor en estos pacientes, los resultados a largo plazo son aceptables sin que la presencia de HTP constituya una contraindicación para el trasplante pulmonar.

Agradecimientos

Los autores agradecen a todos los funcionarios del Instituto Nacional de Tórax y al equipo de trasplante pulmonar, que hicieron posible la realización del presente trabajo de investigación.

Bibliografía

- 1.- PATEL N M, LEDERER D J, BORCZUK A C, KAWUT S M. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007; 132: 998-1006.
- 2.- SEEGER W, ADIR Y, BARBERÀ J A, CHAMPION H, COGHLAN J G, COTTIN V. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62 (25 Suppl): D109-16.
- 3.- LALA A. Transplantation in end-stage pulmonary hypertension. *Pulm Circ* 2014; 4: 717-27.
- 4.- SINGH V K, GEORGE P, GRIES C J. Pulmonary hypertension is associated with increased post-lung transplant mortality risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Heart Lung Transplant* 2015; 34: 424-9.
- 5.- LETTIERI C J, NATHAN S D, BARNETT S D, AHMAD S, SHORR A F. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2006; 129: 746-52.
- 6.- HAYES D JR, HIGGINS R S, BLACK S M, WEHR A M, LEHMAN A M, KIRKBY S, et al. Effect of pulmonary hypertension on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis after lung transplantation: an analysis of the United Network of Organ Sharing registry. *J Heart Lung Transplant* 2015; 34: 430-7.
- 7.- MODRYKAMIEN A M, GUDAVALLI R, MCCARTHY K, PARAMBIL J. Echocardiography, 6-minute walk distance, and distance-saturation product as predictors of pulmonary arterial hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Care* 2010; 55: 584-8.
- 8.- DANDEL M, KNOSALLA C, KEMPER D, STEIN J, HETZER R. Assessment of right ventricular adaptability to loading conditions can improve the timing of listing to transplantation in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2015; 34: 319-28.

Correspondencia a:

Dra. Catalina Paz Briceño Villafañe
Facultad de Medicina, Departamento de Enfermedades Respiratorias Pontificia Universidad Católica de Chile.
Marcoleta 350-Primer piso, Santiago.
Email: catalinabriceno@gmail.com