

Evolución respiratoria de 4 pacientes con fibrosis quística receptores de trasplante hepático

E. Urgellés Fajardo^a, M.ªI. Barrio Gómez de Agüero^a, M.ªC. Martínez Carrasco^a, P. Jara Vega^b y C. Antelo Landeira^a

Unidades de ^aNeumología y ^bHepatología. Hospital Infantil La Paz. Madrid.

(An Esp Pediatr 2001; 54: 228-232)

Objetivos

El objetivo de este estudio es evaluar la función respiratoria de 4 pacientes con fibrosis quística sometidos a trasplante hepático.

Pacientes y métodos

Entre 1993 y 1997, 4 pacientes con fibrosis quística, 3 varones y 1 mujer, de edades comprendidas entre los 12 y los 15 años, con cirrosis e hipertensión portal, fueron sometidos a un trasplante hepático. Tres tenían antecedentes de sangrado por varices gastroesofágicas. Antes del trasplante, 3 casos presentaban una capacidad vital forzada (FVC) y un volumen respiratorio máximo en el primer segundo (FEV₁) superiores al 80 y 75 %, respectivamente, con respecto a los valores teóricos; el cuarto caso presentaba una FVC del 37 % y un FEV₁ del 26 %. Dos pacientes presentaron un brote de aspergilosis broncopulmonar alérgica en los meses previos al trasplante. Sólo un paciente estaba colonizado de forma crónica en esputo por *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente y ninguno por *Burkholderia cepacia*.

Resultados

Tras el trasplante hepático sólo el paciente colonizado por *P. aeruginosa* y peor función pulmonar presentó una evolución más tórpida precisando ventilación mecánica durante 43 días y ventilación nasal no invasiva durante 8 meses, y falleció a los 19 meses del trasplante. Los otros 3 casos, con mejor función pulmonar pretrasplante, presentaron una evolución sin complicaciones importantes y en la actualidad llevan una vida normal.

Conclusiones

El trasplante hepático es bien tolerado en niños con fibrosis quística y afectación pulmonar leve-moderada, pudiendo incluso mejorar su función pulmonar. En los casos de afectación pulmonar grave debe considerarse la realización de un trasplante combinado hepatopulmonar.

Palabras clave:

Trasplante hepático. Función pulmonar. Aspergilosis broncopulmonar alérgica. Fibrosis quística.

PULMONARY FUNCTION AFTER LIVER TRANSPLANTATION IN CYSTIC FIBROSIS. REPORT OF FOUR CASES

Objectives

The aim of this study was to evaluate pulmonary function in four patients with cystic fibrosis (CF) after liver transplantation.

Patients and methods

From 1993 to 1997 three males and one female, aged 12 to 15 years, required liver transplantation for CF with cirrhosis and portal hypertension. Three had a history of esophageal variceal bleeding. In three patients, forced vital capacity (FVC) and forced expiratory volume in one second (FEV₁) before liver transplantation were over 80 and 75 % of predicted values, respectively; in the fourth patient FVC was 37 % and FEV₁ was 26 %. Two patients presented allergic bronchopulmonary aspergillosis before transplantation. Only one patient was chronically infected in sputum with multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* and none had *Burkholderia cepacea*.

Results

After liver transplantation, only the patient with *P. aeruginosa* in sputum culture and the worst pulmonary function presented a complicated course requiring mechanical ventilation for 43 days followed by non-invasive nasal ventilation for 8 months. This patient died 19 months after transplantation. The remaining three patients, with better pulmonary function before transplantation, presented an uncomplicated course and currently lead normal lives.

Correspondencia: Dra. E. Urgellés Fajardo.
2421 Crystal Bay SW. 55902 Rochester. Minnesota. Estados Unidos.
Correo electrónico: elena_urgelles@hotmail.com

Recibido en junio de 2000.
Aceptado para su publicación en octubre de 2000.

Conclusions

We conclude that liver transplantation can improve pulmonary function and is well tolerated in children with CF and mild or moderate pulmonary involvement. When pulmonary involvement is severe, combined lung and liver transplantation should be considered.

Key words:

Liver transplantation. Pulmonary function. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. Cystic fibrosis.

INTRODUCCIÓN

La hepatopatía es en la actualidad el factor limitante de la longevidad de algunos pacientes con fibrosis quística. La alteración hepática primaria reside en las células de los conductos biliares intrahepáticos¹ y conduce a alteraciones cualitativas y cuantitativas de la producción de bilis². La lesión hepática característica es la cirrosis biliar focal, caracterizada por edema, infiltrado inflamatorio crónico, proliferación ductal y acumulación de material amorfo en los conductos biliares intrahepáticos³. La prevalencia de la cirrosis biliar focal en la fibrosis quística oscila entre el 2 y el 25%⁴.

La cirrosis biliar focal se manifiesta en los primeros 10 años de la vida, es más frecuente en varones y no se ha podido relacionar con la delección delta F508⁵⁻⁷. Por lo general, se inicia con signos de hipertensión portal. Análíticamente, la función hepática es normal o se encuentra levemente alterada³. Una vez establecida la hipertensión portal, el pronóstico es malo: en una de las series, el 20% de los niños afectados fallecieron como consecuencia directa de la hepatopatía y la mayoría mostraron empeoramiento progresivo de la función pulmonar⁴. En la actualidad ningún tratamiento puede prevenir el desarrollo de cirrosis. Algunos proponen que niños con mayor riesgo de hepatopatía, como los que presentan íleo meconial, deben recibir profilaxis con ácido ursodesoxicólico⁵. Aunque existen tratamientos paliativos (esplenectomía, esclerosis de varices gastroesofágicas, derivaciones portosistémicas), una vez establecida la lesión hepática, el trasplante es el único tratamiento curativo.

Las alteraciones pulmonares y hepáticas interaccionan complicando el tratamiento de estos enfermos. Por un lado, la presencia de afectación pulmonar grave puede complicar la realización de un trasplante hepático; por otro lado, el grado de afectación hepática se ha relacionado con afección pulmonar en estos pacientes^{8,9}. El trasplante hepático aislado ha demostrado mejorar la función pulmonar en adultos con cirrosis y fibrosis quística^{10,11}. Sin embargo, hay pocos estudios sobre la evolución de la función pulmonar en niños con fibrosis quística tras un trasplante hepático. El objetivo de nuestro estudio es evaluar la función respiratoria, tanto preoperatoria como postoperatoria, de 4 pacientes con fibrosis quística y cirrosis hepática sometidos a un trasplante hepático aislado.

PACIENTES Y MÉTODOS

Desde diciembre de 1993 hasta octubre de 1997, 4 pacientes con fibrosis quística, 3 varones y 1 mujer, de edades comprendidas entre los 12 y los 15 años, recibieron un trasplante hepático en el Hospital Infantil La Paz. En la tabla 1 se recogen las características preoperatorias de los 4 pacientes.

Desde el punto de vista pulmonar, dos de los casos tenían antecedentes de asma y habían presentado un brote de aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA), tratado con corticoides, itraconazol y anfotericina B nebulizada, en los meses previos al trasplante. Sólo uno de los pacientes (caso 3) estaba colonizado de forma crónica en esputo por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente. Ningún paciente estaba colonizado por *Burkholderia cepacia*. Tres de los casos presentaban una capacidad vital forzada (FVC) superior al 80%, un volumen respiratorio máximo en el primer segundo (FEV₁) mayor del 75% y una saturación en sangre arterial de oxígeno (SaO₂) mayor del 95% sobre los valores de referencia. El tercer caso presentaba una función pulmonar peor (FVC, 37%; FEV₁, 26%; SaO₂, 88%) y precisó oxigenoterapia domiciliaria durante los meses previos al trasplante.

Con respecto a la función hepática, los 4 casos presentaban hipertensión portal, tres de ellos tenían antecedente de hemorragia por varices y ninguno cursó con encefalopatía. Las enzimas hepáticas estaban levemente alteradas, y todos los casos presentaban signos analíticos de hiperesplenismo. La ecografía mostraba un hígado cirrótico y esplenomegalia. Desde el punto de vista digestivo, dos de los casos se iniciaron en el período neonatal con íleo meconial y todos presentaban insuficiencia pancreática. El peso y la talla eran inferiores al percentil 3 en 2 casos.

RESULTADOS

El trasplante hepático realizado fue global en todos los casos. El tratamiento inmunosupresor se realizó con corticoides, azatioprina y ciclosporina A. Esta última tuvo que ser sustituida por tacrolimus en el caso 3, ante la sospecha de rechazo agudo, y en el caso 4 debido a mala tolerancia digestiva. Se utilizó la profilaxis antibiótica habitual empleada en el postoperatorio de los enfermos trasplantados hepáticos, modificándose según el tipo de gérmenes presentes en los cultivos de esputo preoperatorios y postoperatorios y su sensibilidad antibiótica. El caso 2, colonizado previamente por *Aspergillus fumigatus*, había presentado 4 meses antes del trasplante un brote ABPA que se trató con corticoides en dosis descendentes, itraconazol y anfotericina B en aerosol, siendo estos dos últimos mantenidos hasta el momento del trasplante. Se realizó profilaxis posttrasplante con anfotericina B por vía intravenosa y se mantuvo la anfotericina B en aerosol durante 1 año tras el trasplante. La tabla 2 muestra la evolución posttrasplante en los 4 casos.

TABLA 1. Características preoperatorias

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Sexo	Varón	Mujer	Varón	Varón
Edad del trasplante (años)	14,92	13	12,33	10,6
IMC	16,17	16,23	15,53	15,28
Asma	-	++	+++	-
ABPA	No	Sí	Sí	No
Cultivo de esputo	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Haemophilus influenzae</i>	<i>S. aureus</i> <i>H. influenzae</i> <i>Candida albicans</i> <i>Aspergillus fumigatus</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>S. aureus</i> <i>H. influenzae</i> <i>C. albicans</i>	<i>S. aureus</i> <i>H. influenzae</i> <i>C. albicans</i>
Función pulmonar				
FVC (%)	83	81	37	83
FEV ₁ (%)	78	75	26	90
MEF ₅₀ (%)	51	51	12	103
PCO ₂ (mmHg)	34	34	39	35
SaO ₂ (%)	95	97	88	97
Función hepática				
AST/ALT (U/I)	48/51	42/54	56/50	65/57
ALP/GGT (U/I)	1.308/179	701/82	576/42	72/37
Albúmina (g/dl)	3,6	3,6	4,2	4,1
TP (%)	75	64	48	75
Leucocitos (/ml)	2.000	2.870	3.100	3.430
Plaquetas (/ml)	70.000	25.000	30.000	69.000
Enfermedades asociadas	Insuficiencia pancreática, DMID	Insuficiencia pancreática, íleo meconial	Insuficiencia pancreática, íleo meconial, nutrición parenteral	Íleo meconial

ABPA: aspergilosis broncopulmonar alérgica; ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; DMID: diabetes mellitus insulinodependiente; FEV₁: volumen espiratorio máximo en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada; GGT: gammaglutamiltranspeptidasa; IMC: índice de masa corporal; MEF₅₀: máximo flujo espiratorio al 50%; TP: tiempo de protrombina.

TABLA 2. Evolución del postrasplante

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Estancia en la UCI (días)	4	4	76	6
Ventilación mecánica (horas)	18	12	43	36
Complicaciones postoperatorias				
Pulmonares	Ninguna	Condensación LID	4 reintubaciones 43 días de ventilación mecánica NIPPV 8 meses Bacteriemia por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ninguna
Hepáticas	Ninguna	Ninguna	Sospecha de rechazo agudo Lesión grave de preservación del injerto Colestasis persistente	Daño moderado de preservación del injerto Colangitis por <i>P. fluorescens</i>
Digestivas	Ninguna	Impactación fecal	Malnutrición Hemorragia Malnutrición Enterocolitis necrosante	
Hospitalización (meses)	1,5	3	5	2

LID: lóbulo inferior derecho; NIPPV: ventilación nasal no invasiva; UCI: unidad de cuidados intensivos.

En el primer caso la extubación se realizó en las primeras 24 h y la estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI) fue de 4 días. No presentó ningún problema desde el punto de vista pulmonar, digestivo o hepático. Tras el trasplante no ha precisado ningún ingreso hospitalario y en la actualidad realiza una vida normal.

En el segundo caso, la extubación y la estancia en la UCI fueron superponibles a los del primer caso, presentando como complicación inmediata al trasplante una atelectasia-condensación en lóbulo inferior derecho (LID) que se resolvió de forma favorable con tratamiento médico. Presentó un episodio de impactación fecal que no

precisó cirugía. El tiempo de hospitalización fue de 3 meses. A los 2 años del trasplante fue colonizado por *P. aeruginosa* y en la actualidad realiza una actividad normal.

El tercer caso cursó con una evolución mucho más tórpida. Desde el punto de vista hepático presentó una sospecha de rechazo agudo y lesión isquémica grave de preservación del injerto, con elevación de transaminasas, bilirrubina y alteración de la coagulación. Posteriormente, mantuvo un cuadro de colestasis persistente con empeoramiento en las sobreinfecciones. La estancia total en la UCI fue de 76 días. A los 12 días se realizó una extubación inicial, pero debido a la sumación de diversos factores como insuficiencia respiratoria crónica, cirugía, malnutrición y sobreinfecciones, precisó posteriormente 4 reintubaciones, 43 días de ventilación mecánica y 8 meses de ventilación nasal no invasiva (NIPPV). Otras complicaciones de este paciente fueron obstrucción intestinal que requirió tratamiento quirúrgico, dos episodios de hemorragia digestiva y malnutrición grave. Estuvo hospitalizado durante 5 meses. Tras 8 meses de evolución sin complicaciones en su domicilio, presentó un cuadro de bacteriemia por *P. aeruginosa* con deterioro respiratorio, que obligó a reintroducir la NIPPV, y enterocolitis necrosante que se resolvió de forma conservadora. Evaluado como posible candidato a trasplante pulmonar, no se consideró adecuada su inclusión en lista de trasplante dada su situación clínica, falleciendo a los 19 meses del trasplante hepático.

En el cuarto caso la extubación se realizó a las 36 h del trasplante y la estancia en la UCI fue de 6 días. En el postoperatorio inmediato se diagnosticó una lesión isquémica moderada de preservación del injerto con alteración funcional hepática. Se descartó enfermedad vascular y la biopsia mostró moderada colestasis centrolobulillar con lesión isquémica. También presentó una colangitis por *P. fluorescens* con buena evolución. Un mes después de la realización del trasplante la función hepática era normal. No presentó ningún problema desde el punto de vista pulmonar. Posteriormente no ha precisado ingreso hospitalario y en la actualidad lleva una vida normal.

La tabla 3 muestra la evolución de la función pulmonar en los 4 casos. La FVC ha aumentado el 8% en los casos 1 y 2 a los 26 y 57 meses postrasplante, respectivamente, con un incremento sólo del 2% en el caso 4 a los 11 meses de la cirugía. Las modificaciones en FEV₁ han sido menos llamativas, con incrementos del 1 y 5% en los casos 1 y 2, y sin variaciones en el caso 4. La FVC disminuyó en el caso 3 a pesar del trasplante hepático.

DISCUSIÓN

En los pacientes con fibrosis quística, las disfunciones pulmonar y hepática interactúan para realizar un trasplante hepático aislado. Por un lado, estos pacientes pueden presentar infecciones pulmonares graves a con-

TABLA 3. **Parámetros de función pulmonar antes y después del trasplante hepático**

	FVC/FEV ₁ (porcentaje respecto al valor teórico) pretrasplante	FVC/FEV ₁ (porcentaje respecto al valor teórico) postrasplante (meses)
Caso 1	83/78	91/79 (26)
Caso 2	81/75	89/90 (57)
Caso 3	37/26	28/34 (17)
Caso 4	83/90	85/90 (11)

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

TABLA 4. **Principales series publicadas sobre trasplante hepático en pacientes con fibrosis quística**

Serie	Número de casos	Neumonía	Mejoría o estabilización de la función pulmonar	Supervivencia (número de casos)
Mack ⁷	8	4	8	6
Noble-Jamieson ⁹	9	6	8	9
Cox ¹⁰	10	2	5	7
Mieles ¹¹	14	1	8	10

secuencia del tratamiento inmunosupresor. Por otro lado, la disfunción hepática perjudica su función pulmonar. En consecuencia, el trasplante hepático puede mejorar no sólo la función hepática, sino también la pulmonar.

La incidencia de neumonía en enfermos con fibrosis quística tras trasplante hepático aislado es variable en la bibliografía (tabla 4). Los pacientes con *P. aeruginosa* en el esputo preoperatorio son más propensos a exacerbaciones pulmonares postoperatorias⁷. En nuestra serie hubo un caso único de neumonía por *Pseudomonas* en 1 paciente ya infectado preoperatoriamente. Esta experiencia no establece claramente si los pacientes con fibrosis quística tienen un riesgo aumentado de neumonía tras trasplante hepático comparado con otras indicaciones. Sin embargo, la mayoría de los casos de neumonía se resolvieron con tratamiento médico adecuado sin efectos adversos a largo plazo en la función pulmonar, lo cual hace preciso un tratamiento pulmonar preoperatorio y postoperatorio cuidadoso de estos pacientes, sobre todo si están colonizados por *Pseudomonas*. La profilaxis antibiótica postoperatoria de estos pacientes debe tener en cuenta los gérmenes que colonizan las vías respiratorias de estos pacientes y, en caso de estar colonizados por *Aspergillus* sp, la utilización de anfotericina B liposomal o complejo lipídico por vía intravenosa liposomal.

La cirrosis interfiere con la función pulmonar a través de diferentes mecanismos: derivaciones intrapulmona-

res⁸, hipertensión pulmonar y edema secundarios a sobrecarga cardíaca, malnutrición y elevación diafragmática por hepatosplenomegalia y ascitis, lo cual disminuye la capacidad vital y favorece la aparición de atelectasias basales⁹. Tras el trasplante es esperable la reversión de estas alteraciones. Además, la inflamación bronquial puede disminuir como resultado del tratamiento inmunosupresor con ciclosporina A y corticoides¹².

Las series publicadas de trasplante hepático en estos pacientes muestran mejorías o ninguna modificación de la función pulmonar (tabla 4). En nuestra serie, 3 de los 4 casos mostraron una mejoría tanto subjetiva (disminución de la tos y expectoración con aumento de la resistencia al ejercicio) como objetiva (la FVC y el FEV₁ permanecieron estables o incluso aumentaron). Sin embargo, el paciente con peor función pulmonar preoperatoria presentó una peor evolución. Cuando los pacientes con fibrosis quística presentan una afectación grave tanto pulmonar como hepática puede ser necesario un trasplante combinado hepatopulmonar, pero la información publicada con este procedimiento es escasa^{13,14}. Couetil et al¹⁴ presentan 10 pacientes con FEV₁ del 29%, FVC del 35% e infección por *Pseudomonas* resistentes en todos los casos y por *B. cepacia* en tres de ellos. Dos pacientes fallecieron durante el postoperatorio y las infecciones pulmonares fueron la principal causa de morbilidad en los primeros 3 meses postrasplante a pesar de la profilaxis antibiótica. La supervivencia fue del 70% a los 3 años, similar a la de los pacientes con fibrosis quística y trasplante pulmonar aislado¹⁵, y todos los supervivientes mostraron una mejoría pulmonar funcional significativa.

Por lo tanto, puede concluirse que en pacientes con fibrosis quística y afectación pulmonar leve-moderada, el trasplante hepático es bien tolerado y mantiene o mejora su función pulmonar. Sin embargo, en pacientes con fibrosis quística y afectación pulmonar grave el trasplante hepático aislado no proporciona resultados satisfactorios, y probablemente es preciso realizar un trasplante combinado hepatopulmonar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cohn Strong TV, Picciotto MR, Nairn AC, Collins FS, Fitz JG. Localization of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in human bile duct epithelial cells. *Gastroenterology* 1993; 105: 1857-1864.
2. Weizman Z, Durie PR, Kopelman HR, Vesely SM, Forstner GG. Bile acid secretion in cystic fibrosis: evidence for a defect unrelated to fat malabsorption. *Gut* 1986; 27: 1043-1048.
3. WilliamsSGJ, Westaby D, Tanner MS, Mowat AP. Liver and biliary problems in cystic fibrosis. *Br Med Bull* 1992; 48: 877-892.
4. Scott-Jupp R, Lama M, Tanner MS. Prevalence of liver disease in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1991; 66: 698-701.
5. Colombo C, Apostolo MG, Ferrari M, Seia M, Genoni S, Giunta A et al. Analysis of risk factors for the development of liver disease associated with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1994; 124: 393-399.
6. Feigelson J, Anagnostopoulos C, Poquet M, Pecau Y, Munck A, Navarro J. Liver cirrhosis in cystic fibrosis-therapeutic implications and long term follow up. *Arch Dis Child* 1993; 68: 653-657.
7. Mack DR, Traystman MD, Colombo JL, Sammut PH, Kaufman SS, Vanderhoff JA et al. Clinical denouement and mutation analysis of patients with cystic fibrosis undergoing liver transplantation for biliary cirrhosis. *J Pediatr* 1995; 127: 881-887.
8. Barbé T, Losay J, Grimon G, Devictor D, Sartet A, Gauthier F et al. Pulmonary arteriovenous shunting in children with liver disease. *J Pediatr* 1995; 126: 571-579.
9. Noble-Jamieson G, Barnes N, Jamieson N, Frien P, Calne R. Liver transplantation for hepatic cirrhosis in cystic fibrosis. *J R Soc Med* 1996; 89 (Suppl 27): 31-37.
10. Cox KL. The role of liver transplantation in cystic fibrosis patients. *Cystic Fibrosis Conf* 1990; S1. 4: 78-79.
11. Mieles LA, Orenstein DM, Toussaint RM, Selby R, Gordon RD, Starzl TE. Outcome after liver transplantation for cystic fibrosis. *Cystic Fibrosis Conf* 1991; S8. 3: 130-131.
12. Balfour-Lynn IA, Dinwiddie R. Role of corticosteroids in cystic fibrosis lung disease. *J R Soc Med* 1996; 89 (Suppl 27): 8-13.
13. Couetil JPA, Houssin DP, Soubrane O, Chevalier PG, Dousset BE, Loulmet D et al. Combined lung and liver transplantation in patients with cystic fibrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 1415-1423.
14. Dennis CM, McNeil KD, Dunning J, Stewart S, Friend PJ, Alexander G et al. Heart-Lung-Liver transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 15: 536-538.
15. Egan TM, Detterbeck FC, Mill MR, Paradowski LJ, Lackner RP, Ogden WD et al. Improved results of lung transplantation for patients with cystic fibrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109: 224-235.