

Trasplante pulmonar en España

A. Salvatierra Velázquez y Grupo de Trasplante Pulmonar Reina Sofía de Córdoba

Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. España.

Introducción

El primer trasplante pulmonar (TP) humano fue realizado por Hardy en 1963, en un paciente con carcinoma broncogénico en estadio avanzado, que murió a los 18 días por fallo renal y malnutrición¹. En los 20 años siguientes, se realizaron unos 40 trasplantes en el mundo, pero sólo 1 paciente fue dado de alta hospitalaria a los 8 meses de la intervención, y falleció poco después por sepsis². El Grupo de Trasplante Pulmonar de la Universidad de Toronto hizo, en 1983, el primer trasplante unipulmonar con éxito³ y, en 1986, comunicó la primera serie de supervivientes tras trasplante bipulmonar⁴. Hasta 1990 el número de TP realizados en el mundo no alcanzaba el medio millar. Desde entonces, la cifra fue aumentando hasta 1995, cuando alcanzó la meseta, cifrada por el Registro de la International Society for Heart and Lung Transplantation (RI) en unos 1.500 TP anuales, aproximadamente⁵. En cualquier caso, las cifras internacionales son sólo aproximadas, ya que el RI es voluntario. Por el contrario, en España, gracias a la Organización Nacional de Trasplantes, contamos con cifras rigurosamente exactas.

Excluyendo los trasplantes corazón-pulmón, el primer TP en España se hizo en el Hospital Gregorio Marañón de Madrid, en 1990. Sin embargo, no se han vuelto a realizar TP en este hospital. También en 1990 inicia su programa de TP el Hospital Vall d'Hebron de Barcelona. En 1991 comienza su andadura en TP la Clínica Puerta de Hierro de Madrid; en 1992, el Hospital La Fe de Valencia, que realizó su primer trasplante de corazón-pulmón en 1990; en 1993, el Hospital Reina Sofía de Córdoba; en 1997, el Hospital Marqués de Valdecilla de Santander; en 1998, el Hospital Ramón y Cajal de Madrid, y en 1999, el Hospital Juan Canalejo de La Coruña. Hasta finales de 2003, se habían realizado en España un total de 1.162 de TP. El número de trasplantes por centros, desde el inicio de los respectivos programas, está representado en la tabla I, y el número global de TP por año, en la figura 1.

La gran mayoría de los grupos de TP españoles realizan, de forma bastante estable, entre 20 y 30 TP al año. Desde el punto de vista cuantitativo, y prescindiendo de la distribución geográfica, esta actividad es la óptima, si

tenemos en cuenta que un volumen bajo de TP por centro es, como demuestra el análisis de los datos del RI, un factor de riesgo significativo de mortalidad al año y a los 5 años, siendo la cifra de 20 TP anuales el punto de inflexión⁵.

La tasa media de indicación de TP por 1.000.000 de habitantes en España es de 7,8, aunque las oscilaciones entre las diferentes comunidades autónomas son grandes, con una tasa mínima de 1,6 en Aragón y una máxima de 18,2 en Cantabria. Esta tasa es relativamente alta en comparación con la de los países europeos exceptuando Austria y Bélgica y es similar a la de Estados Unidos⁶. La tasa de TP por 1.000.000 de habitantes en España es de 3,4, cifra superior a la de la mayoría de los países europeos exceptuando Austria, Dinamarca, Bélgica, Suiza y Noruega y similar a la de Estados Unidos y Canadá⁷.

La probabilidad de que un candidato a TP reciba su órgano en España es alta. Ello se debe, sin duda alguna, a la generosidad del pueblo español y a la extraordinaria labor de la Organización Nacional de Trasplantes. España es, desde hace más de una década, el país con un mayor número de donantes multiorgánicos por 1.000.000 de habitantes (33,8 en 2003)⁷. Así, el tiempo medio en lista de espera para TP en España es de 187 días, mientras que en Estados Unidos es de aproximadamente el triple⁸. Esto ha hecho que en otras partes del mundo estén intentando implantar el llamado “modelo español” de coordinación de la donación de órganos y tejidos⁹.

Sin embargo, la tasa de pulmones procedentes de cadáver válidos para TP es relativamente baja, inferior al 20%, tanto en España como en el resto de Europa y en Estados Unidos. Por este motivo aumentan progresivamente tanto el número de pacientes en lista de espera como el tiempo en espera del órgano⁶. Para intentar paliar este hecho, además de relajar progresivamente la exigencia respecto a los criterios de aceptación de pulmones para trasplante¹⁰, se han puesto en marcha una serie de medidas, entre las que destacan el reparto de cada uno de los pulmones procedentes de un solo donante a 2 receptores y la utilización de donantes en asistolia. Así, está perfectamente consolidado en España, con buenos resultados, el reparto de los pulmones de un donante para 2 receptores del mismo¹¹ o diferentes centros¹², en ausencia de un receptor adecuado para trasplante bipulmonar. En 2001 la Clínica Puerta de Hierro comenzó un programa pionero de TP con órganos procedentes de donantes en asistolia, el cual está ofreciendo resultados esperanzadores¹³. Por otra parte, el grupo del Hospital Rei-

Correspondencia: Dr. A. Salvatierra.
Hospital Universitario Reina Sofía.
Avda. Menéndez Pidal, s/n. 14004 Córdoba. España.
Correo electrónico: asalvati@separ.es

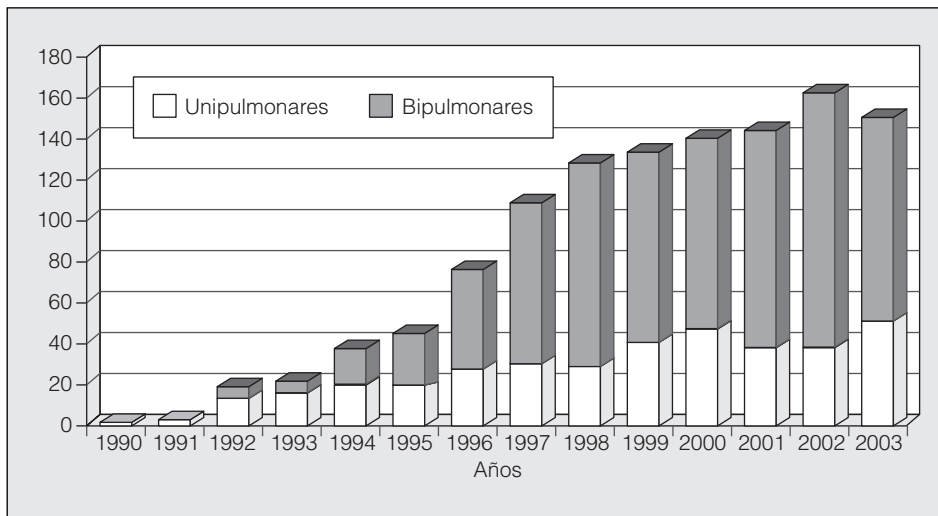


Fig. 1. Trasplante de pulmón en España.

na Sofía ha puesto de manifiesto que la tasa de pulmones válidos para TP procedentes de donantes multiorgánicos no es homogénea en España, y que existe un potencial de crecimiento de órganos mediante la mejora de los cuidados del donante¹⁴.

El tipo de trasplante —uni o bipulmonar— depende, fundamental pero no exclusivamente, de la enfermedad a tratar. Así, mientras que los procesos sépticos —fibrosis quística y bronquiectasias— requieren necesariamente el trasplante bipulmonar, y la fibrosis suele tratarse con trasplante unipulmonar, en el resto de las afecciones susceptibles de TP puede optarse por ambas opciones según el caso concreto, la disponibilidad de donantes y el criterio y la experiencia de los diferentes grupos de trasplante. En España, desde 1997 el trasplante bipulmonar representa aproximadamente las dos terceras partes del total de TP, sin grandes diferencias entre los distintos grupos (tabla I; fig. 1); por el contra-

rio, en el RI ambos tipos de trasplante figuran con casi idéntico porcentaje. Esta diferencia tal vez se explique por el mayor porcentaje de enfisema tratado en Estados Unidos (el 48 frente al 34%)^{5,6} y por el mayor número relativo de donantes en España. Las indicaciones de TP en España y en el RI están representadas en las figuras 2 y 3, respectivamente.

La supervivencia de los TP en el RI es del 74, el 58, el 47 y el 24% a 1, 3, 5 y 10 años, respectivamente. En la actualidad se está diseñando un Registro Español de Trasplante Pulmonar, por lo que, desgraciadamente, no contamos aún con cifras globales de supervivencia del TP en España. Sin embargo, las publicadas por los diferentes grupos españoles no difieren de las del RI o incluso son mejores que éstas¹⁴⁻²⁰.

El propósito fundamental de este trabajo es recoger las principales aportaciones realizadas por los grupos de TP españoles a la comunidad científica internacional.

TABLA I
Número de trasplantes pulmonares realizados en España, por centros

Hospital	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	Total acumulado
Gregorio Marañón	4 (3 cp)	2 (1 cp)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5 (4 cp)
Vall d'Hebron	1	1	7 (3 bp)	9 (2 bp)	10 (7 bp)	10 (8 bp)	22 (11 bp)	22 (14 bp)	30 (20 bp)	30 (19 bp)	31 (16 bp)	29 (25 bp)	36 (33 bp)	23 (20 bp)	259 (178 bp)
Puerta de Hierro	-	2	2	4	10 (6 bp)	9 (5 bp)	22 (12 bp)	24 (14 bp)	27 (17 bp)	25 (18 bp)	18 (12 bp)	37 (25 bp)	37 (19 bp)	35 (20 bp)	222 (148 bp)
La Fe	1 (1 cp)	2 (2 cp)	2 (1 cp)	6 (2 bp)	7 (6 bp)	16 (12 bp)	24 (21 bp)	32 (31 bp)	28 (27 bp)	30 (21 bp)	30 (18 bp)	24 (17 bp)	25 (24 bp)	21 (19 bp)	248 (202 bp)
Reina Sofía	-	-	-	1	9	10 (3 bp)	10 (5 bp)	25 (19 bp)	22 (22 bp)	20 (17 bp)	19 (15 bp)	19 (6 bp)	19 (14 bp)	23 (17 bp)	177 (118 bp)
Marqués de Valdecilla	-	-	-	-	-	-	-	5 (3 bp)	13 (9 bp)	18 (9 bp)	14 (8 bp)	12 (9 bp)	22 (16 bp)	21 (11 bp)	105 (65 bp)
Ramón y Cajal	-	-	-	-	-	-	-	-	8 (7 bp)	9 (4 bp)	9 (8 bp)	8 (5 bp)	10 (3 bp)	6 (4 bp)	46 (31 bp)
Juan Canalejo	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7 (7 bp)	17 (4 bp)	34 (8 bp)	22 (5 bp)	30 (3 bp)	100 (62 bp)
Total anual	6 (4 cp)	6 (3 cp)	11 (4 bp)	20 (4 bp)	36 (19 bp)	45 (28 bp)	76 (49 bp)	108 (81 bp)	128 (102 bp)	135 (95 bp)	138 (91 bp)	143 (105 bp)	161 (123 bp)	149 (100 bp)	1.162 (808 bp)

bp: bipulmonar, incluido cardiopulmonar; cp: cardiopulmonar. Tabla cedida por la Organización Nacional de Trasplantes.

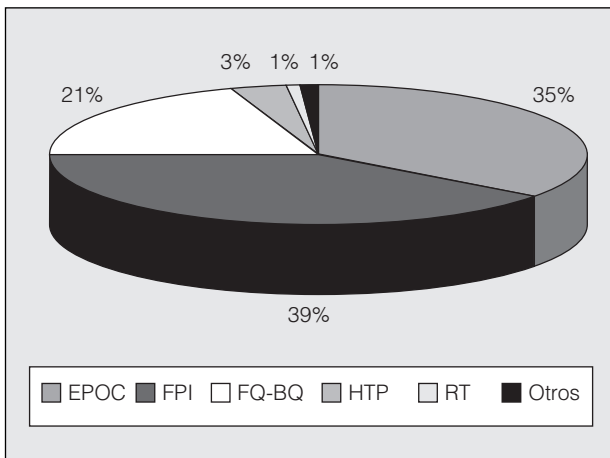


Fig. 2. Indicaciones de trasplante pulmonar en España (datos de la Organización Nacional de Trasplantes, 2003). EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FPI: fibrosis pulmonar idiopática; FQ-BQ: fibrosis quística-bronquiectasias; HTP: hipertensión pulmonar; RT: trasplante.

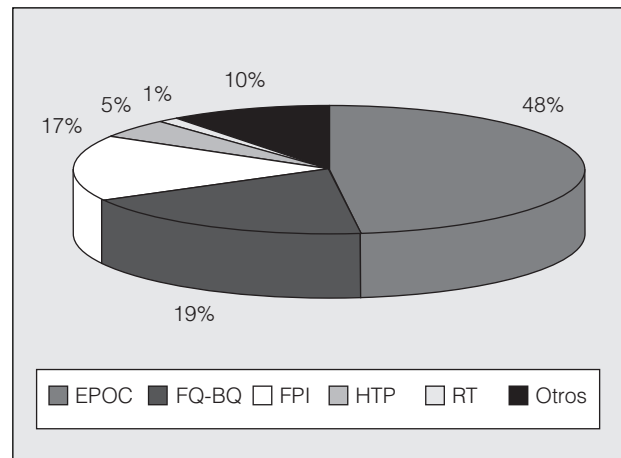


Fig. 3. Indicaciones de trasplante pulmonar en el Registro de la Internacional Society for Heart and Lung Transplantation, año 2004. (Véanse abreviaturas en el pie de la fig. 2.)

Indicaciones de trasplante pulmonar. Estudio y selección de candidatos

El TP se ofrece a pacientes con neumatía avanzada de carácter obstructivo, restrictivo, séptico o vascular, sin otra alternativa terapéutica, y que tengan una calidad de vida inaceptable y una esperanza de vida limitada, sin otras enfermedades extrapulmonares graves asociadas ni antecedente reciente de neoplasia. Con respecto a la pregunta de en qué momento debe incluirse a un paciente en lista de espera activa para TP, no debe darse una respuesta general, sino que se debe tener muy en cuenta el tiempo medio de espera del programa de TP concreto. Este tiempo, junto a la supervivencia esperable con y sin trasplante, es el que debería utilizarse para encontrar el momento óptimo de inclusión en lista de espera. Estrictamente, el momento óptimo para llevar a cabo un trasplante es aquel en el que la supervivencia esperada con el trasplante supera a la de la evolución natural de la enfermedad. Con el fin de adaptar las guías internacionales a la situación española, miembros de diferentes grupos de TP españoles Clínica Puerta de Hierro, Hospital Reina Sofía, Hospital Vall d'Hebron y Hospital Marqués de Valdecilla elaboraron para la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica una normativa en la que compendiaron todo el proceso del TP²¹.

El momento apropiado para introducir en lista de espera a pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es particularmente difícil, ya que enfermos muy sintomáticos pueden tener una larga supervivencia. No contamos aún con parámetros predictores lo bastante exactos para poder desarrollar una ecuación de regresión con la que estimar la supervivencia de los pacientes con EPOC. En la actualidad el volumen espiratorio forzado en el primer segundo es, sin duda alguna, el parámetro fundamental para la toma de decisiones en la gran mayoría de los programas. Sin embargo, el grupo de la Clínica Puerta de Hierro ha aplicado retrospectivamente el índice BODE, descrito por Celli et al²², en

52 pacientes trasplantados por EPOC. La mayoría de los pacientes tenían una puntuación igual o mayor que 7 en la escala BODE y la supervivencia alcanzada tras el TP fue del 48% a los 5 años. Dado que la supervivencia de los pacientes con esta puntuación en la escala BODE en el estudio de Celli et al es de sólo el 20% a los 52 meses sin trasplante, es muy probable que el uso de este índice represente una mejora en los criterios de selección para el TP en los pacientes con EPOC²³.

La fibrosis quística también plantea problemas, tanto respecto al momento de incluir a los pacientes en lista de espera como en la manera de tratar los frecuentes episodios de neumotórax y hemoptisis masiva que presentan en el curso de la enfermedad. En el año 2000 la Fundación Sira Carrasco promovió un documento de consenso sobre estos aspectos, redactado, entre otros, por miembros de los grupos de TP de los Hospitales Ramón y Cajal, Juan Canalejo, Vall d'Hebron, Reina Sofía y La Fe, que informa y ofrece pautas de actuación sobre estos aspectos de la enfermedad²⁴.

La linfangiomiomatosis constituye una indicación controvertida para TP, debido a la poca experiencia acumulada y a la recurrencia de la enfermedad en el injerto que se ha descrito. Sin embargo, el grupo del hospital Vall d'Hebron²⁵ publicó en el año 2000 una de las series más extensas de TP en esta enfermedad; incluía a 8 pacientes, con buena supervivencia en 6. Recientemente, este mismo grupo ha publicado una serie de 3 lactantes trasplantados por neumonía intersticial, una enfermedad rara, con mal pronóstico y sin tratamiento específico; se pudo dar de alta a los 3 en buen estado²⁶.

Entre las indicaciones controvertidas para TP se encuentran el síndrome de distrés respiratorio agudo y los defectos congénitos del sistema inmunitario. No obstante, el grupo del Hospital La Fe ha demostrado buenos resultados, tanto en un paciente con síndrome de distrés respiratorio agudo y ventilación mecánica prolongada²⁷ como en pacientes con hipogammaglobulinemia asociada al cromosoma X²⁸.

La necesidad de ventilación mecánica previa al TP es un factor de riesgo de mortalidad temprana⁵ y, por tanto, se considera una contraindicación relativa. Sin embargo, y a pesar de la alta incidencia de complicaciones postoperatorias, los grupos de los hospitales La Fe^{20,29} y Reina Sofía³⁰ han publicado supervivencias que permiten afirmar que el TP es una opción válida en casos bien seleccionados de pacientes sometidos a ventilación mecánica.

El grupo del Hospital Vall d'Hebron publicó, en 1996, uno de los pocos trabajos existentes en la bibliografía acerca de los resultados de la evaluación de candidatos a TP. Aproximadamente la mitad de los 208 pacientes, remitidos entre 1990 y 1994, cumplían criterios para ser evaluados intrahospitalariamente; de ellos, el 50% pasó a la lista de espera activa, y finalmente se trasplantó la mitad, es decir, 1 de cada 4 pacientes remitidos para evaluación³¹.

La indicación de coronariografía en candidatos a TP sin síntomas de cardiopatía isquémica es controvertida. El grupo del Hospital Vall d'Hebron realizó coronariografía a todos los pacientes mayores de 55 años y a los mayores de 50 años que tuvieran factores de riesgo para coronariopatía. Encontraron enfermedad coronaria significativa en el 16% de los pacientes, todos ellos fumadores. En ninguno de los pacientes trasplantados se diagnosticó cardiopatía isquémica en el postoperatorio. Concluyeron que la coronariografía es útil en los candidatos mayores de 50 años con factores de riesgo para enfermedad coronaria³².

Preservación pulmonar

La preservación del pulmón tiene como fin minimizar el efecto perjudicial de la necesaria isquemia y posterior reperfusión a la que se le somete. Una buena preservación es esencial para evitar el fallo primario del injerto, principal causa de mortalidad temprana, disminuir las posibilidades de infección, de rechazo y de problemas con la anastomosis bronquial, y en definitiva, para obtener buenos resultados con el TP. La preservación persigue un doble objetivo: por una parte, mantener íntegra la estructura y la función del injerto, y por otra, hacerlo durante el mayor tiempo posible.

Una de las aportaciones españolas que más repercusión han tenido, y que de hecho han adoptado la mayoría de los grupos de TP del mundo, ha sido la doble perfusión del injerto, por vía arterial y venosa. El grupo del Hospital Reina Sofía, a raíz de la publicación de Sarsam et al³³ —en que se preconizaba la vía de perfusión venosa como preferible, al incluir también en la perfusión a la circulación bronquial—, la cual coincidió en el tiempo con el inicio de su programa en 1993, añadió sistemáticamente, desde el segundo paciente de su serie, la denominada perfusión retrógrada —perfusión del líquido de preservación a través de las venas pulmonares del injerto, una vez extraído— a la perfusión anterógrada estándar —perfusión a través de la arteria pulmonar, en el cadáver³⁴—. Poco tiempo después, el grupo de la Clínica Puerta de Hierro, que había demostrado previamente, tanto en animales³⁵ como en clínica³⁶, la eficacia

de la perfusión retrógrada, añade también una segunda perfusión —en este caso anterógrada, en el injerto ya extraído— a la perfusión retrógrada estándar en cadáver³⁷. Aunque ninguno de los 2 estudios fue controlado, en ambos se observó una baja incidencia de disfunción primaria del injerto y de complicaciones anastomóticas bronquiales. Desde luego, lo que sin duda aporta la doble perfusión es una mejor limpieza del árbol vascular, pues no es infrecuente observar durante la segunda perfusión la salida de coágulos residuales³⁴.

El grupo de la Clínica Puerta de Hierro puso de manifiesto, en un modelo canino de TP, que la pérdida de la capacidad de adsorción del surfactante tras el TP se correlaciona con la disminución de las concentraciones de la proteína A del surfactante y el aumento de la proteína C reactiva. Los autores concluyen que el hallazgo de concentraciones elevadas de proteína C en el lavado broncoalveolar puede ser un marcador muy sensible de daño pulmonar³⁸.

También en un modelo canino, el grupo del Hospital Reina Sofía demostró que la administración del inhibidor C1 de la esterasa, el principal inhibidor del sistema de contacto de la coagulación y del complemento, evitaba la disfunción temprana del injerto tras TP. Los autores postulan que la activación del sistema de contacto de la coagulación y el sistema del complemento participan de forma importante en el daño de isquemia y reperfusión³⁹. Strüber et al⁴⁰ han utilizado posteriormente el inhibidor C1 de la esterasa en el fallo primario del injerto, con buenos resultados.

El grupo del Hospital Reina Sofía, en el mismo modelo animal de TP utilizado para el estudio del inhibidor C1 de la esterasa, demostró que la administración de antitrombina, un importante inhibidor de las serinoproteasas, con efecto antiinflamatorio, evitaba el daño funcional, histológico y molecular secundario a la isquemia-reperfusión tras un TP, y que este efecto estaba condicionado por el incremento en la producción de prostaglandina I₂⁴¹.

La utilización del óxido nítrico inhalado tras la reperfusión pulmonar sigue siendo actualmente controvertida. Miembros del grupo de la Clínica Puerta de Hierro han participado en un estudio experimental que demuestra que la administración de óxido nítrico en el postrasplante inmediato perjudica al sistema surfactante, a la vez que empeora la oxigenación arterial⁴².

El líquido más utilizado para la perfusión del lecho vascular en preservación pulmonar ha sido, hasta hace poco tiempo, el Euro-Collins modificado, una solución intracelular, rica en potasio. Sin embargo, hoy día tiende a usarse más una solución de tipo extracelular, baja en potasio, que contiene dextrano y glucosa (Perfadex[®]), por sus teóricas ventajas. El grupo del Hospital Marqués de Valdecilla⁴³ ha llevado a cabo un estudio clínico en el que compara ambas soluciones. Encuentra que el cociente presión arterial de oxígeno/fracción inspiratoria de oxígeno (PaO₂/FiO₂) en las primeras 24 h tras el trasplante es significativamente mejor, y que la duración de la ventilación mecánica y la estancia en la unidad de cuidados intensivos es más corta en el grupo perfundido con Perfadex[®].

Asimismo, entre las publicaciones sobre preservación pulmonar, destaca una completa y reciente revisión escrita por miembros del grupo del Hospital La Fe⁴⁴. En ella, además de tratar los fundamentos específicos de la preservación pulmonar, analizan los principios comunes de la preservación de órganos sólidos. De entre sus conclusiones, destaca la afirmación de que, a pesar de los múltiples trabajos experimentales llevados a cabo hasta la fecha en materia de preservación, su repercusión clínica sigue siendo excepcional.

Acto anestésicoquirúrgico

La anestesia en el TP ha ido perfeccionándose progresivamente. No obstante, sigue representando un importante reto, incluso para los anestesiólogos más experimentados. Paradójicamente, en la bibliografía internacional no existen suficientes trabajos sobre anestesia en el TP, por lo que aún destacan más los publicados por el grupo del Hospital La Fe⁴⁵⁻⁴⁷. En 1996 describieron las complicaciones anestésicas observadas en los primeros pacientes sometidos a TP por fibrosis quística y destacaron los momentos críticos que suponen el clampaje de la arteria pulmonar y el período tras la reperfusión del primer pulmón⁴⁵. En 1997 publicaron una revisión general de la anestesia en el TP⁴⁶. En su trabajo más reciente analizan la morbilidad perioperatoria en el TP por fibrosis; destacan la amenaza vital que aún suponen las complicaciones intra y postoperatorias en este grupo de pacientes, fundamentalmente las infecciosas, a pesar de los progresos llevados a cabo en este campo⁴⁷.

La técnica quirúrgica del TP también ha ido refinándose desde sus inicios hasta la actualidad. El doble TP "en bloque" dejó paso al trasplante bipulmonar secuencial, por su menor morbilidad. Para la realización del trasplante bipulmonar secuencial, se utiliza como vía de acceso la toracotomía anterolateral bilateral, con o sin sección del esternón según la exposición obtenida y la necesidad o no de utilizar circulación extracorpórea. El grupo de la Clínica Puerta de Hierro ha descrito la técnica de canulación transcutánea para circulación extracorpórea como alternativa a la ampliación de la vía de abordaje mediante sección esternal⁴⁸.

Inmunodepresión

A pesar de los avances en los regímenes inmunodepresores en el TP, el rechazo agudo y, sobre todo, el crónico siguen siendo factores limitantes de la supervivencia y de la calidad de vida de los pacientes trasplantados. No existe todavía un consenso internacional acerca de la prescripción o no de tratamiento de inducción, y tampoco del perfil del tratamiento de mantenimiento⁵, si bien la mayoría de los pacientes trasplantados recibe como tratamiento de mantenimiento un inhibidor calcineurínico, un inhibidor del ciclo celular y corticoides.

Los grupos de los Hospitales La Fe, Puerta de Hierro, Vall d'Hebron y Reina Sofía participaron en el ensayo clínico internacional que comparaba el micofenolato mofetil frente a la azatioprina en el TP. En el análisis re-

alizado al año del comienzo del ensayo, aunque la frecuencia de rechazo agudo y crónico no difería entre ambos grupos de pacientes, la incidencia de retirada temprana y de mortalidad global fue significativamente más alta en los pacientes tratados con azatioprina⁴⁹.

El rechazo crónico, actual talón de Aquiles del TP, afecta al 50% de los pacientes que sobreviven a los 5 años del trasplante⁵. Una de las medidas que suelen tomarse ante su diagnóstico es la optimización del tratamiento inmunodepresor de base. La rapamicina, un inmunodepresor potente, que también ejerce una acción antifibrótica, ha formado parte del tratamiento inmunodepresor en varios pacientes con rechazo crónico o toxicidad derivada de los inhibidores calcineurínicos tras un trasplante de pulmón, o corazón-pulmón, en la Clínica Puerta de Hierro. Los resultados preliminares han sido favorables, con estabilización de la función pulmonar en la mayoría de los pacientes con rechazo crónico y mejoría de los efectos iatrogénicos en el resto^{50,51}. Por otra parte, el grupo del Hospital Vall d'Hebron ha comunicado los resultados preliminares del tratamiento de rescate con tacrolimus y micofenolato mofetil, como sustitutos de la ciclosporina y la azatioprina, en pacientes con rechazo crónico. El número de episodios de rechazo agudo disminuyó drásticamente y significativamente tras el cambio de régimen, y la función pulmonar mejoró o se estabilizó en la mayoría de los pacientes. Los autores son partidarios de reservar el régimen basado en tacrolimus y micofenolato mofetil como tratamiento de rescate y no utilizarlo como tratamiento inicial⁵².

El grupo del Hospital Reina Sofía ha publicado una revisión sobre tacrolimus y micofenolato mofetil en el TP. Los autores concluyen que con el tacrolimus, usado para la inmunodepresión primaria en lugar de ciclosporina, asociado a azatioprina y corticoides, se producen menos episodios de rechazo agudo, sin que en los pacientes tratados se observen diferencias en el tiempo que permanecen libres de bronquiolitis obliterante, o en las tasas de infección o supervivencia. Como tratamiento de rescate, el tacrolimus puede estabilizar o enlentecer la pérdida de función pulmonar. Como inmunodepresión primaria, el micofenolato mofetil, en vez de azatioprina, es una alternativa fiable, sin diferencias respecto a la seguridad o la eficacia en la prevención de rechazo agudo o en las tasas de supervivencia a corto plazo; como tratamiento de rescate, aún está por determinar su eficacia. La asociación de tacrolimus y micofenolato mofetil, como alternativa a la ciclosporina y la azatioprina, es también una opción segura y eficaz, si bien los resultados en TP son aún contradictorios⁵³.

La incidencia de infección y enfermedad por citomegalovirus en el TP es muy elevada, y se asocia a una mortalidad no desdeñable. El grupo del Hospital Vall d'Hebron ha encontrado que las concentraciones de ciclosporina, tanto predosis como a las 2 h de la dosis, son significativamente más altas en los pacientes con infección o enfermedad por citomegalovirus. Plantean que concentraciones de ciclosporina por debajo de 200-220 ng/ml en predosis, o de 1.000-1.200 ng/ml a las 2 h de la dosis, hacen improbable el desarrollo de infección por citomegalovirus⁵⁴.

Profilaxis de la infección

La infección es, junto al fallo primario del injerto, la causa principal de mortalidad temprana en el TP y una de las complicaciones que más mortalidad ocasiona en todos los períodos postrasplante⁵. El grupo de la Clínica Puerta de Hierro, paralelamente al análisis de las infecciones acontecidas en 14 pacientes de su serie de TP, realizó una revisión del tema, en la que recalcó el enorme impacto de esta complicación en los resultados y la necesidad de conocer la cronología del desarrollo de los distintos tipos de infecciones, para así ajustar la profilaxis y detectarlas tempranamente⁵⁵.

Las infecciones fúngicas son especialmente relevantes, tanto en el período inicial como en el tardío, en la evolución del TP, debido a que pueden acarrear una alta morbimortalidad. Por ello, es fundamental efectuar una profilaxis antifúngica adecuada a los pacientes trasplantados de pulmón. El grupo del Hospital La Fe administró fluconazol (400 mg/día) y anfotericina B inhalada (0,6 mg/kg/día) en el postoperatorio de 52 TP; ningún paciente desarrolló infección por hongos durante ese período, ni toxicidad atribuible a los fármacos⁵⁶. El grupo del Hospital Vall d'Hebron realizó un estudio en 55 TP consecutivos para comprobar si la anfotericina B inhalada administrada al 80% de los pacientes de la serie analizada resultaba eficaz como profilaxis de la infección por *Aspergillus*. La tercera parte del total desarrolló la infección. En el análisis de los factores de riesgo demostraron que la anfotericina B inhalada puede prevenir la infección por *Aspergillus*, y que la enfermedad por citomegalovirus incrementa la probabilidad de desarrollar la infección fúngica⁵⁷. Este mismo grupo estudió la concentración y la distribución de la anfotericina B inhalada en el tracto respiratorio de los pacientes trasplantados. Encontraron que las concentraciones del fármaco permanecían elevadas durante las primeras 24 h en el lavado broncoalveolar y durante menos tiempo en el broncoaspirado; asimismo, demostraron que la distribución de la anfotericina B fue uniforme en los pacientes que no habían desarrollado bronquiolitias obliterante⁵⁸. El grupo de la Clínica Puerta de Hierro examinó la incidencia y gravedad de la infección por *Aspergillus* en 49 pacientes trasplantados. Casi la cuarta parte de la serie desarrolló infección; 4 pacientes presentaron aspergilosis invasiva —de éstos, 3 fallecieron, a pesar del tratamiento—, y el resto, traqueobronquitis aspergilar, todos ellos con buena respuesta a una combinación de itraconazol y anfotericina B (inhalada e intravenosa)⁵⁹.

España es uno de los países europeos con mayor incidencia de tuberculosis. Es fundamental tener presente este hecho en la población de pacientes trasplantados de pulmón, por razones obvias. El grupo del Hospital Vall d'Hebron realizó un estudio prospectivo de profilaxis con isoniazida en su población de pacientes trasplantados. Prescribieron el fármaco a los pacientes infectados o anérgicos —no tratados anteriormente—, mientras estaban en lista de espera. Ningún paciente de los que finalizaron la profilaxis previamente al trasplante desarrolló la enfermedad, que, por otra parte, se diagnosticó en el 10% de la serie. No observaron diferencias en la incidencia de tuberculosis entre pacientes infectados o

anérgicos y no infectados. Concluyeron que la profilaxis con isoniazida, en nuestro medio, es segura y eficaz en los pacientes infectados o anérgicos que están a la espera de un TP⁶⁰.

El grupo del Hospital La Fe ha publicado los 2 primeros casos mundiales de leishmaniasis visceral en pacientes trasplantados de pulmón. Los autores, tras revisar la bibliografía, observan que todos los pacientes trasplantados de cualquier órgano que desarrollaron leishmaniasis visceral procedían del área mediterránea, por lo que aconsejan incluir pruebas serológicas de infección latente en el estudio pre-TP de los pacientes pertenecientes a esta zona geográfica⁶¹.

Complicaciones

La disfunción temprana del injerto, fundamentalmente como consecuencia del daño de isquemia y reperfusión, es la causa principal de muerte en el período post-TP⁵. La frecuencia de la disfunción temprana del injerto es difícil de precisar, ya que no existe una definición internacionalmente aceptada de esta entidad, por lo que dentro de este término se engloban desde disfunciones leves, que no representan incremento significativo de la morbimortalidad, hasta síndromes de distrés respiratorio agudo —que requieren ventilación mecánica prolongada e incluso el concurso de la oxigenación de membrana extracorpórea— frecuentemente mortales. El grupo del Hospital Vall d'Hebron publicó una incidencia de esta complicación —definida por un cociente $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ — cercana al 50% en 49 pacientes consecutivos, sin que estuviese relacionada con la enfermedad de base, el tipo de trasplante o el tiempo de isquemia, pero sí con un tiempo de cirugía largo⁶². El grupo del Hospital Marqués de Valdecilla refirió 2 casos graves intraoperatorios de edema de reperfusión, con exudado broncopulmonar rico en proteínas, que mejoraron con tratamiento posturogravitacional, apoyo inotrópico y diurético⁶³. El grupo del Hospital La Fe revisó la incidencia de disfunción temprana del injerto —definida como un cociente $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ en las primeras 72 h, o necesidad de ventilación mecánica durante más de 5 días por esta disfunción— en 35 trasplantes unipulmonares. Cuatro pacientes (11,4%) desarrollaron la complicación, y 3 de ellos fallecieron. De entre las variables analizadas, sólo la causa de muerte del donante —accidente cerebrovascular— se asociaba a la disfunción del injerto⁶⁴.

Las complicaciones de la anastomosis de la vía aérea limitaron enormemente el desarrollo inicial del TP clínico. Sin embargo, el perfeccionamiento en la selección de candidatos, en el método de preservación, en la técnica quirúrgica, en los cuidados perioperatorios y en la profilaxis del rechazo e infección ha hecho que disminuyan enormemente la frecuencia y gravedad de esta complicación. El grupo del Hospital Reina Sofía analizó la incidencia, tratamiento y seguimiento de los problemas anastomóticos de la vía aérea en una serie de 151 anastomosis “a riesgo”. Encontró que la incidencia fue especialmente baja (5,3%), que se daba exclusivamente en trasplantes bipulmonares y que se relacionaba

de forma significativa con un tiempo prolongado de ventilación mecánica. Las complicaciones se resolvieron con dilataciones broncoscópicas e implantación de tutores endobronquiales, salvo en un caso que requirió cirugía exéretica⁶⁵.

Las complicaciones pleurales son frecuentes tras el TP. Sin embargo, pocos estudios las analizan específicamente. El grupo del Hospital Vall d'Hebron estudió las complicaciones pleurales agudas y crónicas en 100 pacientes trasplantados. Entre las complicaciones agudas destacaron el hemotórax y la fuga aérea persistente, ambos asociados con un incremento de la mortalidad postoperatoria. Al año del TP, la mayoría de los supervivientes presentaban alteraciones pleurales —fundamentalmente paquipleuritis— en la tomografía axial computarizada⁶⁶.

Tanto el grupo del Hospital Reina Sofía como el de la Clínica Puerta de Hierro han analizado los factores de riesgo de mortalidad en TP. Curiosamente, ambos estudios incluyen a 68 pacientes consecutivos, si bien el primero abarcó todo el período post-TP y el segundo se centró en el postoperatorio inmediato. La mortalidad a largo plazo en la serie del Hospital Reina Sofía se asoció al tipo de TP (unipulmonar), a la necesidad de ventilación mecánica pre-TP, al tiempo de isquemia y al tiempo de intubación post-TP, con una supervivencia a los 5 años del 57%¹⁹. La mortalidad a corto plazo en la serie de la Clínica Puerta de Hierro fue significativamente menor entre los pacientes con enfermedad pulmonar supurativa. Ninguna de las variables procedentes de los donantes se correlacionó con la mortalidad temprana, pero sí con un tiempo de isquemia prolongado, la necesidad de circulación extracorpórea, la presencia de fallo primario del injerto y la reoperación por hemorragia⁶⁷.

Conclusiones

El TP está consolidado en España como alternativa terapéutica de la neumopatía avanzada. A la espera de obtener datos globales del Registro Español de Trasplante Pulmonar, en fase de diseño, los resultados parciales de supervivencia publicados por una buena parte de los grupos españoles son comparables con los reflejados en el registro voluntario RI. La tasa de indicación de TP es dispar entre las diferentes regiones españolas, y la de TP realizado es, en España, similar a la de Estados Unidos y Canadá, y superior a la de la mayoría de los países de nuestro entorno. La contribución científica internacional de los grupos de TP españoles es notable y abarca prácticamente todos los aspectos del procedimiento, tanto en su vertiente clínica como experimental.

BIBLIOGRAFÍA

- Hardy JD, Webb WR, Dalton ML Jr, Walker GR Jr. Lung homotransplantation in man. *JAMA* 1963;186:1065-74.
- Veith FJ, Kamholz SL, Mollenkopf FP, Montefusco CM. Lung transplantation 1983. *Transplantation* 1983;35:271-8.
- Toronto Lung Transplant Group. Unilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 1986;314:1140-5.

- Patterson GA, Cooper JD, Dark JH, Jones MT. Experimental and clinical double lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;95:70-4.
- Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO, Boucek MM, Keck BM, Hertz MI. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-first official adult heart transplant report – 2004. *J Heart Lung Transplant* 2004;23:804-15.
- Organización Nacional de Trasplantes. Ministerio de Sanidad y Consumo. Estadísticas de donación y trasplante. Disponible en: <http://www.ont.es>
- Council of Europe. International figures on organ donation and transplantation – 2003. *Newsletter Transplant* 2004;9:5-16.
- UNOS. Disponible (por petición) en: <http://www.unos.org/data/request>.
- Matesanz R, Alonso M, Fernández Lucas M, Miranda B. Spanish model to improve organ donation: the hospital transplant coordinator. *Transplant Proc* 1996;28:3359.
- Orens JB, Boehler A, De Perrot M, Estenne M, Glanville AR, Kes-havjee S, et al. Pulmonary Council, International Society for Heart and Lung Transplantation. A review of lung transplant donor acceptability criteria. *J Heart Lung Transplant* 2003;22:1183-200.
- Morales P, Borro JM, Sales G, Tarrazona V, Vicente R, Ramos F. Primer doble trasplante unipulmonar simultáneo en España: desarrollo y resultado. *Arch Bronconeumol* 1999;35:97-9.
- Padilla J, Calvo V, Teixidor J, Varela A, Carabajo M, Álvarez A. Pulmonary “twinning” transplantation procedure. *Transplant Proc* 2002;34:1287-9.
- Núñez JR, Varela A, Del Río F, Gámez P, Calatayud J, Córdoba M, et al. Bipulmonary transplants with lungs obtained from two non-heart-beating donors who died out of hospital. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127:297-9.
- Álvarez A, Algar FJ, Santos F, Lama R, Baamonde C, Aranda JL, et al. The donor lung assessment: experience of the Reina Sofía Hospital. *Transplant Proc* 2003;35:739-41.
- Lázaro-Carrasco MT, Ussetti Gil P, Ferreira MJ, Carreño MC, Pablo Gafa A, García López F, et al. Análisis de la supervivencia del trasplante pulmonar en la Clínica Puerta de Hierro. *Arch Bronconeumol* 1998;34:285-8.
- De Pablo A, Morales P, Román A, Lama R, García-López F, Borro JM, et al. EPOC y trasplante pulmonar: resultados en España. *Arch Bronconeumol* 1999;35:334-8.
- Borro JM, Tarazona V, Vicente R, Cafarena JM, Ramos F, Sales G, et al. Ampliación de los criterios de selección en el trasplante bipulmonar secuencial. *Arch Bronconeumol* 1999;35:129-35.
- Lama R, Álvarez A, Santos F, Algar J, Aranda JL, Baamonde C, et al. Long-term results of lung transplantation for cystic fibrosis. *Transplant Proc* 2001;33:1624-5.
- Álvarez A, Lama R, Algar J, Santos F, Briceno J, Aranda JL, et al. Predicting mortality after lung transplantation. *Transplant Proc* 2001;33:1630-1.
- Calvo V, Padilla J, García-Zarza A, Blasco E, Pastor J, Paris F, Grupo de Trasplante Pulmonar de Valencia. El trasplante pulmonar en situación de urgencia. *Arch Bronconeumol* 2003;39:111-4.
- Varela A, Álvarez Kindelán A, Román A, Ussetti P, Zurbano F, Grupo de Trabajo de la SEPAR. Normativa SEPAR. Trasplante pulmonar. *Arch Bronconeumol* 2001;37:307-15.
- Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Méndez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350:1005-12.
- Ussetti P, Laporta R. Predicting outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350:2309-10.
- Prados C, Maíz L, Antelo C, Baranda F, Blázquez J, Borro JM, et al. Fibrosis quística: consenso sobre el tratamiento del neumotórax y de la hemoptisis masiva y sobre las indicaciones del trasplante pulmonar. *Arch Bronconeumol* 2000;36:411-6.
- Román A, Aristizábal D, Pallisa E, Majó J, Iscar M, Monforte V, et al. Linfangioleiomiomatosis: estudio de 15 pacientes. *Med Clin (Barc)* 2000;115:98-102.
- Moreno A, Maestre J, Balcells J, Marhuenda C, Cobos N, Román A, et al. Lung transplantation in young infants with interstitial pneumonia. *Transplant Proc* 2003;35:1951-3.
- Barrio J, Sánchez C, Vicente R, Ramos F, Montero R, Morales P, et al. Successful sequential double-lung transplantation for adult respiratory distress syndrome after long-term mechanical ventilation. *Eur J Anaesthesiol* 2004;21:326-7.

28. Morales P, Hernández D, Vicente R, Solé A, Moreno I, Torres JJ, et al. Group of Lung Transplantation, Valencia, Spain. Lung transplantation in patients with x-linked agammaglobulinemia. *Transplant Proc* 2003;35:1942-3.
29. Barrio J, Vicente R, Ramos F, García J, Calvo V, Montero R. Trasplante pulmonar a pacientes en ventilación mecánica pretrasplante. *Rev Esp Anestesiología Reanim* 2002;49:44-7.
30. Algar FJ, Álvarez A, Lama R, Santos F, Aranda JL, Baamonde C, et al. Lung transplantation in patients under mechanical ventilation. *Transplant Proc* 2003;35:737-8.
31. Morell F, Román A, Bravo C, Nicolau F, Martí S. Resultado de la evaluación de los 208 pacientes remitidos en los primeros 4 años de un programa de trasplante pulmonar. Grupo de Trasplante Pulmonar del Hospital Vall d'Hebron. *Arch Bronconeumol* 1996;32:280-4.
32. Monforte V, Román A, Avilés B, Domingo E, Bravo C, Soler J, et al. Coronary angiography in patients undergoing evaluation for lung transplantation. *Transplant Proc* 2002;34:187.
33. Sarsam MA, Yonan NA, Deiraniya AK, Rahman AN. Retrograde pulmonary plegia for lung preservation in clinical transplantation: a new technique. *J Heart Lung Transplant* 1993;12:494-8.
34. Álvarez A, Salvatierra A, Lama R, Algar J, Cerezo F, Santos F, et al. Preservation with a retrograde second flushing of Eurocollins in clinical lung transplantation. *Transplant Proc* 1999;31:1088-90.
35. Varela A, Montero CG, Córdoba M, Antequera A, Pérez M, Tabuenca MJ, et al. Improved distribution of pulmonary flush solution to the tracheobronchial wall in pulmonary transplantation. *Eur Sur Res* 1997;29:1-4.
36. Varela A, Montero C, Córdoba M, Serrano-Fiz S, Burgos R, Téllez JC, et al. Clinical experience with retrograde lung preservation. *Transpl Int* 1996;9:S296-S8.
37. Varela A, Córdoba M, Serrano-Fiz S, Burgos R, Montero CG, Téllez G, et al. Early lung allograft function after retrograde and antegrade preservation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;114:1119-20.
38. Casals C, Varela A, Ruano ML, Valino F, Pérez-Gil J, Torre N, et al. Increase of C-reactive protein and decrease of surfactant protein A in surfactant after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:43-9.
39. Salvatierra A, Velasco F, Rodríguez M, Álvarez A, López-Pedraza R, Ramírez R, et al. C1-esterase inhibitor prevents early pulmonary dysfunction after lung transplantation in the dog. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1147-54.
40. Strüber M, Hagl C, Hirt SW, Cremer J, Harringer W, Haverich A. C1-esterase inhibitor in graft failure after lung transplantation. *Intensive Care Med* 1999;25:1315-8.
41. Salvatierra A, Guerrero R, Rodríguez M, Álvarez A, Soriano F, López-Pedraza R, et al. Antithrombin III prevents early pulmonary dysfunction after lung transplantation in the dog. 2001;104:2975-80.
42. Valino F, Casals C, Guerrero R, Álvarez L, Santos M, Sáenz A, et al. Inhaled nitric oxide affects endogenous surfactant in experimental lung transplantation. *Transplantation* 2004;77:812-8.
43. Rabanal JM, Ibáñez AM, Mons R, González AM, Carbajo M, Ortega J, et al. Influence of preservation solution on early lung function (Euro-Collins vs Perfadex). *Transplant Proc* 2003;35:1938-9.
44. Padilla AM, Padilla JD. Estado actual de la preservación pulmonar. *Arch Bronconeumol* 2004;40:86-93.
45. López LM, Vicente R, Ramos F, Palacios L, Calvo A, Hernández S, et al. Complicaciones anestésicas en el trasplante bipulmonar secuencial en pacientes con fibrosis quística. A propósito de 6 casos. *Rev Esp Anestesiología Reanim* 1996;43:108-12.
46. Vicente R, Ramos F, Llaur JV, Borro JM, Morales P, Montero R. Anestesia en el trasplante pulmonar. *Rev Esp Anestesiología Reanim* 1997;44:23-9.
47. Villalain C, Mayo M, Vicente R, González E, Ramos F, Calvo V, et al. Trasplante pulmonar en la fibrosis: morbimortalidad perioperatoria. *Rev Esp Anestesiología Reanim* 2004;51:309-15.
48. Varela A, Montero CG, Castedo E, Roda J, Gámez P, Madrigal L, et al. Transcutaneous extracorporeal cannulation for bilateral lung transplantation without splitting the sternum. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119:402-3.
49. Corris P, Glanville A, McNeil K, Wahlers T, Mamelok R, Knoop C, et al. One year analysis of an ongoing international randomized study of mycophenolate mofetil (MMF) vs azathioprine (AZA) in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2001;20:149-50.
50. Ussetti P, Laporta R, De Pablo A, Carreno C, Segovia J, Pulpon L. Rapamycin in lung transplantation: preliminary results. *Transplant Proc* 2003;35:1974-7.
51. Ussetti P, Carreno MC, De Pablo A, Gámez P, Varela A. Rapamycin and chronic lung rejection. *J Heart Lung Transplant* 2004;23:917-8.
52. Román A, Bravo C, Monforte V, Reyes L, Canela M, Morell F. Preliminary results of rescue therapy with tacrolimus and mycophenolate mofetil in lung transplanted patients with bronchiolitis obliterans. *Transplant Proc* 2002;34:146-7.
53. Lama R, Santos F, Algar FJ, Álvarez A, Baamonde C. Lung transplants with tacrolimus and mycophenolate mofetil: a review. *Transplant Proc* 2003;35:1968-73.
54. Monforte V, Bullich S, Pou L, Bravo C, López R, Gavalda J, et al. Blood cyclosporine C0 and C2 concentrations and cytomegalovirus infections following lung transplantation. *Transplant Proc* 2003;35:1992-3.
55. Carreño MC, Ussetti P, Varela A, Mendaza P, Daza R, Ferreira MJ, et al. Infecciones en el trasplante pulmonar. *Arch Bronconeumol* 1996;32:442-6.
56. Calvo V, Borro JM, Morales P, Morcillo A, Vicente R, Tarrazona V, et al. Antifungal prophylaxis during the early postoperative period of lung transplantation. Valencia Lung Transplant Group. *Chest* 1999;115:1301-4.
57. Monforte V, Román A, Gavalda J, Bravo C, Tenorio L, Ferrer A, et al. Nebulized amphotericin B prophylaxis for *Aspergillus* infection in lung transplantation: study of risk factors. *J Heart Lung Transplant* 2001;20:1274-81.
58. Monforte V, Román A, Gavalda J, López R, Pou L, Simó M, et al. Nebulized amphotericin B concentration and distribution in the respiratory tract of lung-transplanted patients. *Transplantation* 2003;75:1571-4.
59. De Pablo A, Ussetti P, Cruz Carreño M, Lázaro T, Ferreira MJ, Lopez A, et al. Aspergilosis trasplante pulmonar. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000;18:201-14.
60. Román A, Bravo C, Levy G, Monforte V, Vidal R, Solé J, et al. Isoniazid prophylaxis in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2000;19:903-6.
61. Morales P, Torres JJ, Salavert M, Pemán J, Lacruz J, Solé A. Visceral leishmaniasis in lung transplantation. *Transplant Proc* 2003;35:2001-3.
62. Anglés R, Tenorio L, Bravo C, Teixidor J, Rochera M, De Latorre FJ. Lesión de reimplantación en el postoperatorio del trasplante pulmonar. Incidencia, factores predictivos, pronósticos y evolución. *Med Clin (Barc)* 1999;113:81-4.
63. Rabanal J, Mons R, Zurbano F, Ruiz I, Alcívar J, Ortega J. Edema de reimplantación en el trasplante pulmonar. ¿Isquemia-reperusión o edema hidrostático? *Rev Esp Anestesiología Reanim* 2001;48:146-50.
64. Padilla J, Calvo V, Pastor J, Blasco E, Paris F. Trasplante unipulmonar y fracaso primario del injerto. *Arch Bronconeumol* 2002;38:16-20.
65. Álvarez A, Algar J, Santos F, Lama R, Aranda JL, Baamonde C, et al. Airway complications after lung transplantation: a review of 151 anastomoses. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;19:381-7.
66. Ferrer J, Roldán J, Román A, Bravo C, Monforte V, Pallissa E, et al. Acute and chronic pleural complications in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2003;22:1217-25.
67. Gómez FJ, Planas A, Ussetti P, Tejada JJ, Varela A. Factores pronósticos de morbimortalidad en el postoperatorio inmediato del trasplante pulmonar. *Arch Bronconeumol* 2003;39:353-60.