

## Actualización del trasplante pulmonar en España

J.M. Borro

Complejo Hospitalario Juan Canalejo. A Coruña. España.

### Introducción

Los primeros trabajos experimentales sobre trasplante pulmonar se publicaron en España en 1963<sup>1</sup>. Desde entonces tuvieron que pasar casi 30 años para que en febrero de 1990<sup>2</sup> se consiguiera realizar el primer trasplante cardiopulmonar con supervivencia a largo plazo, que está vivo en la actualidad, y los primeros trasplantes uni (1990)<sup>3</sup> y bipulmonar (1992)<sup>4</sup>. En 1993 se trasplantó el primer paciente con fibrosis quística y en febrero de 1994 se realizó el primer trasplante pulmonar infantil, ambos realizados en Valencia<sup>5</sup> y vivos en el momento de escribir este trabajo.

Tras este primer período de trasplantes ocasionales<sup>6</sup>, se fueron incorporando progresivamente otros hospitales<sup>7</sup>. Casi todos han sufrido en cierta medida la curva de aprendizaje y con mayor o menor fortuna se han incorporado al grupo de los 20 trasplantes anuales, alrededor o por encima del cual, según el registro internacional, se consiguen mejores resultados<sup>8</sup>. Los programas posteriores están aprovechando la experiencia de profesionales de otros grupos ya funcionantes para iniciar el programa de forma rápida, con escasa curva de aprendizaje<sup>9</sup>.

La creación de estos centros se ha venido realizando habitualmente por el interés de las gerencias de los hospitales o por el estímulo personal de profesionales motivados por el trasplante pulmonar. Esto ha dibujado un mapa de actividad que, si bien cubre las necesidades de trasplante generadas, establece claras diferencias entre las distintas comunidades respecto a la generación de donantes y receptores (tabla I).

En los últimos 14 años se han producido un intenso incremento de la actividad e importantes cambios en los diferentes aspectos del trasplante, desde la donación hasta el seguimiento a largo plazo. Programas con experiencia tienen una mortalidad inicial menor del 10% y una supervivencia alrededor del 80% en el primer año, con gran mejoría de la calidad de vida de los pacientes<sup>8</sup>. Esto se ha conseguido gracias a una mejoría en la preservación, en la técnica quirúrgica, en el manejo anestésico y en el seguimiento postoperatorio de los pacientes. El síndrome de bronquiolitis obliterante (BOS) sigue siendo la principal causa de mortalidad y el principal problema para conseguir mejores resultados a largo plazo.

Correspondencia: Dr. J.M. Borro.  
Complejo Hospitalario Juan Canalejo.  
Xubias de Arriba, 84. 15006 A Coruña. España.  
Correo electrónico: jmborro@canalejo.org

Recibido: 9-9-2004; aceptado para su publicación: 21-12-2004.

El registro internacional publica 3.047 trasplantes cardiopulmonares y 17.128 trasplantes pulmonares realizados<sup>8</sup>, si bien esta cifra es claramente inferior a la real, ya que numerosos grupos no envían sus datos a este registro. En España se han realizado 1.162 trasplantes (808 bipulmonares, incluidos los cardiopulmonares, y 354 unipulmonares) en los últimos 14 años (fig. 1), con un

TABLA I  
Indicación y trasplantes pulmonares por millón de habitantes en cada comunidad autónoma, año 2003

Comunidad autónoma de origen de los receptores	Indicación/trasplante	
	N.º total	Porcentaje
Andalucía	36/22	61
Aragón	2/1	50
Asturias	7/2	29
Baleares	5/-	
Canarias	9/5	56
Cantabria	10/4	40
Castilla-La Mancha	10/2	20
Castilla y León	28/13	46
Cataluña	78/21	27
Comunidad Valenciana	32/15	47
Extremadura	5/2	40
Galicia	40/29	73
La Rioja	5/2	40
Madrid	37/17	46
Murcia	6/3	50
Navarra	6/4	67
País Vasco	15/6	40
Extranjero	3/1	33
Total Estado	306/161	52,6

Fuente: Organización Nacional de Trasplantes (ONT).

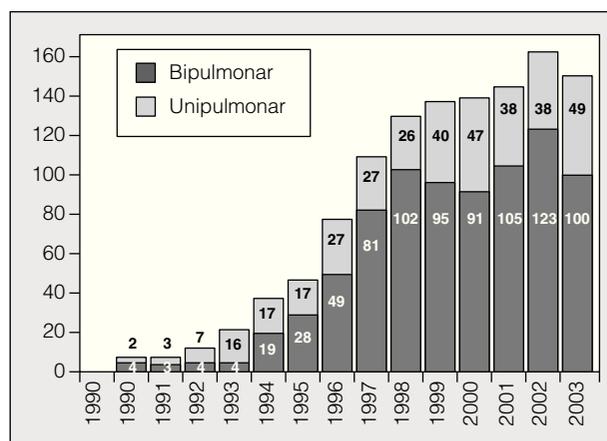


Fig. 1. Trasplantes pulmonares por años en España. Fuente: Organización Nacional de Trasplantes (ONT).

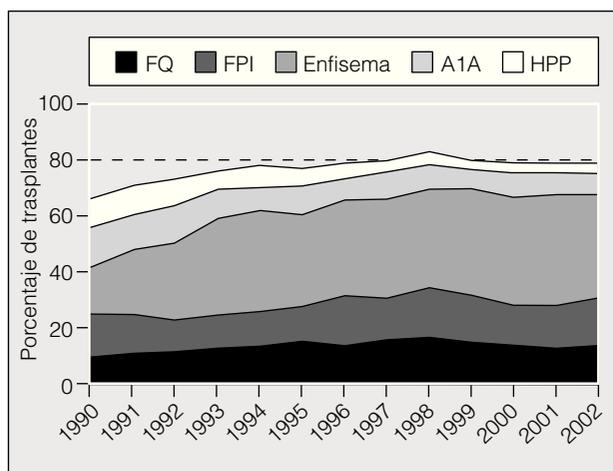


Fig. 2. Evolución de las enfermedades pulmonares en que se realizan trasplantes, por años. Fuente: registro internacional. FQ: fibrosis quística; FPI: fibrosis pulmonar idiopática; A1A: déficit de alfa-1-antitripsina; HPP: hipertensión pulmonar primaria.

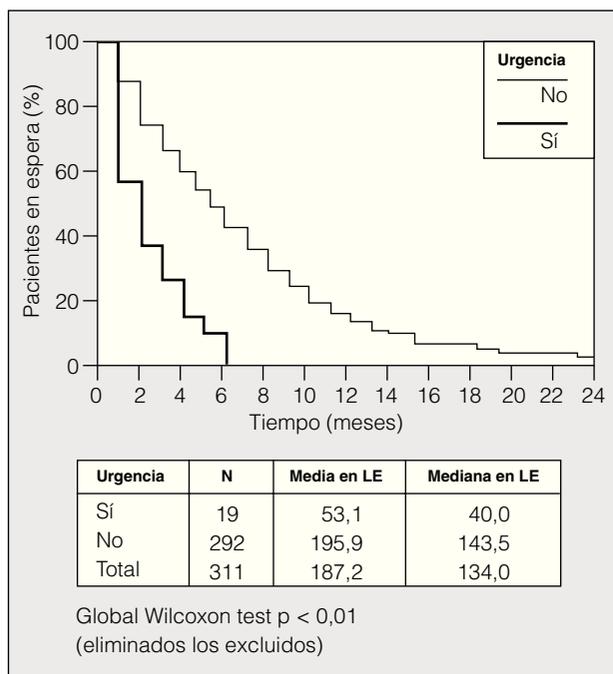


Fig. 3. Tiempo en lista de espera (LE) con y sin urgencia. Fuente: Organización Nacional de Trasplantes (ONT).

incremento progresivo durante los primeros 10 años, mientras que en los últimos 4 años se ha estabilizado la cifra de trasplantes pulmonares realizados en alrededor de los 150 anuales.

### Receptores

El receptor de un trasplante pulmonar suele ser un paciente con una enfermedad de larga evolución y una calidad de vida enormemente limitada, que cuando es remitido para valoración de trasplante entra en un período de gran inseguridad debido, entre otros motivos, a la posible inclusión en lista de espera, a la posibilidad de falle-

cer durante la espera o en el acto del trasplante y a la necesidad de superar un postoperatorio complejo con un alto riesgo de complicaciones, todo ello para conseguir recuperar frecuentemente una vida normal. Es importante tenerlo presente a la hora de valorar a los candidatos.

### Proceso de selección de potenciales candidatos

Debe incluir a pacientes con enfermedades pulmonares en estadio avanzado y no reversible sin respuesta a otros tratamientos alternativos, y debe identificar a pacientes con altas probabilidades de supervivencia<sup>10,11</sup>.

Desde que el trasplante pulmonar es una realidad clínica se han incrementado progresivamente las indicaciones. En la práctica clínica y de forma global, sólo las enfermedades tumorales malignas y aquellas que afectan de forma irreversible a órganos vitales no trasplantables son las principales contraindicaciones absolutas. Además, los pacientes con enfermedades como la hepatitis B, la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana o algunas colagenosis, que alteran la respuesta inmunitaria o cuya esperanza de vida es supuestamente corta, se consideran en el momento actual candidatos inadecuados para el trasplante pulmonar. La edad máxima está actualmente entre los 65 y 70 años, y debe valorarse más la edad biológica que la cronológica.

### Indicaciones

Las indicaciones más frecuentes son las enfermedades obstructivas<sup>12</sup>, las supurativas<sup>13,14</sup>, las intersticiales<sup>15,16</sup> y las vasculares. El registro internacional<sup>8</sup> (fig. 2) muestra un progresivo incremento de la indicación de trasplante en el enfisema, mientras que ha disminuido la indicación por enfermedades vasculares debido, principalmente, a la mayor eficacia de los nuevos tratamientos médicos<sup>17-20</sup> y la septostomía<sup>21</sup>.

Los documentos de consenso establecen los parámetros que habitualmente se siguen en la selección de receptores<sup>22</sup>. Un excelente trabajo es la guía internacional publicada en 1988 por Maurer et al<sup>23</sup>. Recientemente se han publicado las normas de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica, donde se recoge la opinión de la mayor parte de los grupos españoles<sup>24</sup>.

No existe evidencia de que varios factores de riesgo preoperatorio puedan contraindicar un trasplante pulmonar, por lo que, en función de la experiencia o la presión de la lista de espera, entre otros factores, los grupos de trasplante aceptan a pacientes con mayor complejidad o riesgo<sup>25</sup>.

Algunos casos excepcionales publicados (carcinoma bronquiloalveolar<sup>26</sup>, agammaglobulinemia<sup>27</sup> o leiomiomas<sup>28</sup>) confirman la ampliación progresiva de las indicaciones, que siempre debieran considerarse con cautela y en casos seleccionados.

El momento de remitir al paciente se debe poner en la balanza el beneficio del trasplante y el riesgo de la cirugía y la posterior inmunodepresión. Debido a la rápida progresión de los estadios avanzados en la hipertensión pulmonar primaria o la fibrosis pulmonar idiopática, y para poder tratar activamente las posibles complicaciones o corregir las comorbilidades, es aconsejable enviar a los pa-

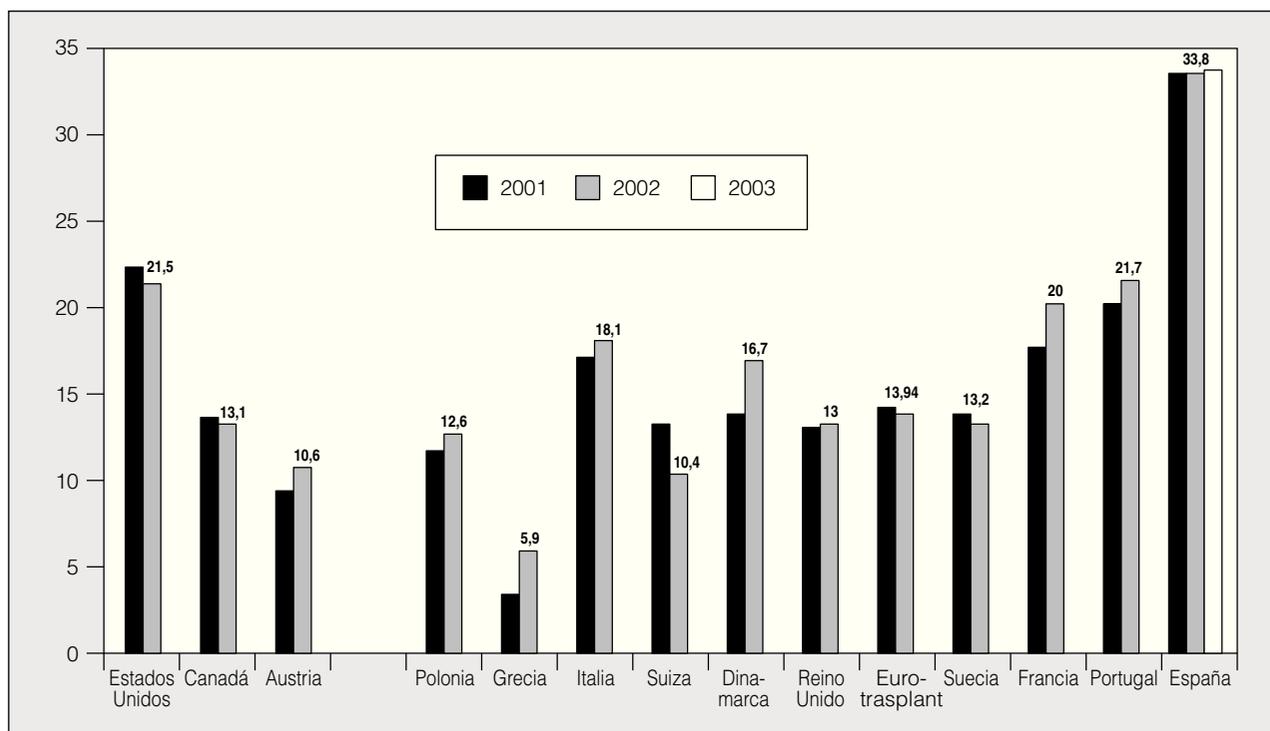


Fig. 4. Donantes de órganos por países. Tasa anual por 1.000.000 de habitantes. Fuente: Organización Nacional de Trasplantes (ONT).

cientes para valoración de forma temprana. El privilegio de los grupos españoles es tener una mediana de tiempo en lista espera de 180 días (fig. 3), que en el Complejo Hospitalario Juan Canalejo fue de 60 días en 2003, lo que permite flexibilizar el momento de inclusión en lista y seleccionar a pacientes con criterios de preferencia o urgencia relativa sin que aumente la mortalidad preoperatoria.

#### Urgencia cero

Éste es un concepto que no existe de forma habitual en otros países de nuestro entorno y mediante el cual damos prioridad en la lista de espera a los pacientes incluidos en ella que presentan urgencia vital. En los primeros años se consideraron urgencia cero los casos que precisaban intubación y ventilación mecánica<sup>29</sup>. Posteriormente, se ha modificado el criterio para permitir a cada grupo definir la urgencia cero y así facilitar el acceso al primer órgano generado sin que esto suponga prioridad nacional.

La urgencia cero ha permitido en España recuperar a un grupo de pacientes que, debido a la rápida progresión de su enfermedad, han evolucionado a una situación terminal que no les permitiría esperar su turno habitual.

El análisis de los resultados de los pacientes trasplantados en urgencia cero demuestra una supervivencia a corto plazo algo inferior a la de los casos no urgentes, pero en los que sobreviven al período inicial la supervivencia sigue una curva similar a la de los casos trasplantados sin urgencia<sup>30</sup>.

#### Donantes

El trasplante pulmonar está limitado por la escasez de donantes, y los equipos de trasplante son responsables de la correcta utilización y máximo aprovechamiento de este preciado bien. La regulación legal y la estricta organización de la distribución y logística de los órganos, en las que España es pionera a través de la Organización Nacional de Trasplantes, son imprescindibles para conseguir una amplia aceptación social de la donación.

La excelente red de coordinadores y la comprensión y solidaridad de la población han hecho que España esté claramente a la cabeza de todos los países, con un índice de donación que se mantiene en alrededor de 34 por 1.000.000 de habitantes (fig. 4).

TABLA II  
Causa de muerte del donante, por años

	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
TCE tráfico	43	35	28	29	25,6	23,4	24,9	23,0	20,7	20,2	17,6	20,3
TCE no tráfico	9	10	13	12	11,3	10,7	11,9	11,0	11,3	10	11,5	11,1
Hemorragia cerebral	39	46	48	49	51	55,3	53,5	55,4	56,3	59,9	59,9	56,4
Otras	9	9	11	10	12,1	10,6	9,7	10,6	11,6	9,9	11	12,2

Los datos se indican en porcentaje. TCE: traumatismo craneoencefálico. Fuente: Organización Nacional de Trasplantes (ONT).

El perfil de los donantes ha cambiado a lo largo de los años: si antes predominaba el donante joven con traumatismo, ahora predominan los donantes de mayor edad que han fallecido de infartos o hemorragias cerebrales, sin que exista, hasta el momento, evidencia de que este cambio haya influido en los resultados a medio plazo<sup>31,32</sup> (tabla II).

El porcentaje de donantes pulmonares con respecto al conjunto de donantes es bajo, por lo que debemos insistir en la necesidad de pensar en el pulmón desde el principio de la generación del donante multiorgánico.

### *Criterios de selección*

Los criterios de selección de donantes son compartidos por todos los trasplantadores y han sido revisados recientemente<sup>33,34</sup>. Incluyen edad máxima alrededor de 55 años, compatibilidad de grupo, radiografía de tórax normal en el pulmón a utilizar, presión arterial de oxígeno superior a 300 mmHg con fracción inspiratoria de oxígeno de 1 y presión positiva al final de la espiración de 5 cmH<sub>2</sub>O, fumador de menos de 20 años/paquete, con cultivo de secreciones bronquiales negativo y ausencia de traumatismo, aspiración e infección en el pulmón a trasplantar.

La controversia se plantea en torno a cuál es el mejor modo de incrementar el número de donantes.

Desde un punto de vista ético, en la decisión de utilizar un donante subóptimo se debe tener presente que estos donantes pueden comprometer un postoperatorio frecuentemente complejo y que el retrasplante pulmonar en esas condiciones tiene una mortalidad muy elevada, por lo que debemos intentar trasplantar siempre un órgano con grandes probabilidades de éxito.

La aceptación de un donante se realiza siempre de forma individualizada, basándose en la situación tanto de éste como del receptor. Ciertos donantes subóptimos con lesiones focales, atelectasias o contusiones, o edad límite suelen tener escasa repercusión en el postoperatorio. El problema se plantea con donantes mayores de 60 años o con sospecha de broncoaspiración o tinción de Gram positiva en el aspirado bronquial pero sin repercusión clínica o analítica o con broncoscopia normal en el pulmón a trasplantar. Son donantes válidos desde un punto de vista ético, especialmente para pacientes en urgencia o con una evolución rápida de su enfermedad. Por último, los donantes con procesos que producen importante repercusión clínica o analítica, fumadores de más de 30 años/paquete, con secreciones purulentas o con presión arterial de oxígeno por debajo de 300 mmHg tras un correcto tratamiento médico son donantes cuya aceptación puede ser éticamente cuestionable<sup>35</sup>. Para conseguir buenos resultados con donantes subóptimos se plantea que debieran utilizarse preferentemente en trasplantes bipulmonares y, a ser posible, con enfermedades quirúrgicamente poco complejas<sup>8</sup>.

La falta de evidencia clínica en muchos aspectos del trasplante obliga, con relativa frecuencia, a tomar decisiones basadas en la experiencia del médico responsable y en la evolución o la respuesta individual de cada caso, y esto es aplicable a la selección de donantes.

Es importante optimizar la utilización de los órganos utilizando ambos pulmones cuando se efectúan trasplantes unipulmonares<sup>36</sup>, lo que podría facilitarse realizando la extracción de ambos pulmones por el grupo local cuando fuera preciso<sup>37</sup> y practicando trasplante unipulmonar cuando se considere suficiente para garantizar una correcta calidad de vida. El registro internacional recoge en los últimos años alrededor del 50% de trasplantes unipulmonares sobre la cifra global de trasplantes, mientras que en España el porcentaje es de un 25-30%.

La utilización de donantes en asistolia es una excelente apuesta si se dispone de un servicio de urgencias que permita la rápida actuación y toma de decisiones en los casos dentro y fuera del hospital<sup>38</sup>. Los buenos resultados obtenidos por el grupo de Clínica de Puerta de Hierro<sup>39</sup> en los primeros casos animan a proseguir en esa línea.

Los resultados obtenidos con donante vivo<sup>40</sup> son estimulantes y es una opción en casos infantiles de evolución rápida donde tan difícil suele ser encontrar un donante válido. La bipartición del pulmón (*split*)<sup>41</sup> es otra posibilidad a valorar en receptores infantiles o pacientes con tórax de pequeño tamaño.

### *Preservación*

La preservación ha sufrido variaciones a lo largo de estos años. Aunque los primeros resultados positivos se consiguieron con pulmones enfriados tópicamente como único mecanismo de preservación, pronto se comprobó que la perfusión pulmonar minimiza los efectos de la isquemia, con lo que la integridad morfológica y funcional del pulmón se conserva durante un período más prolongado de tiempo. Un trabajo reciente<sup>42</sup> revisa de forma clara las normas para un buen cuidado del donante pulmonar y el método habitualmente utilizado para la preservación pulmonar. Los cuidados del donante deben incluir una correcta ventilación y limpieza de las vías respiratorias que impida la producción de atelectasias y un balance hídrico negativo que evite el edema pulmonar neurogénico, frecuente tras la muerte cerebral. En la perfusión pulmonar, se tiende a utilizar soluciones bajas en potasio a 4-8 °C, 60 ml/kg por vía anterógrada y 15 ml/kg por vía retrógrada, antes del implante, administradas a 10-15 mmHg de presión, mientras se mantiene una fracción inspiratoria de oxígeno de alrededor del 40% y un volumen corriente de 10 ml/kg. El transporte debe hacerse a 4-8 °C y con una presión de insuflación inferior a 20 cmH<sub>2</sub>O. Una revisión de las distintas soluciones de preservación y de sus mecanismos de actuación se ha publicado recientemente en esta Revista<sup>43</sup>. El artículo señala que, aunque existan múltiples trabajos experimentales sobre los distintos aspectos de la preservación y la reperfusión pulmonar, son escasos los trabajos clínicos prospectivos que aporten evidencias sobre estos temas.

La solución de Eurocollins modificada fue la más utilizada durante los primeros 10 años de trasplante pulmonar en España. Diversos trabajos experimentales<sup>44-46</sup> señalaron que la mejor preservación del pulmón se conseguía con soluciones bajas en potasio. El empleo clíni-

co de esta solución ha demostrado menos complicaciones quirúrgicas al evitar los trastornos del ritmo y las ocasionales paradas cardíacas por hiperpotasemia que se producían con la solución de Eurocollins y, por otra parte, se han observado menos trastornos de reperfusión, por lo que se ha adoptado como preservación habitual en la mayor parte de los grupos españoles. La solución de Celsior, también baja en potasio, parece conseguir buenos resultados en algún estudio con pocos casos clínicos, por lo que serán necesarios más estudios para confirmar las primeras impresiones<sup>47</sup>.

La técnica de preservación también se ha modificado al considerar que la preservación retrógrada<sup>48,49</sup>, adoptada inicialmente en España por el grupo de CPH, permite una mejor preservación del bronquio donante<sup>50</sup>. Por ello, es habitual realizar la preservación mixta, anterógrada en el momento de la extracción y retrógrada antes del trasplante en cirugía de banco<sup>51-53</sup>.

Aunque existe consenso en que el tiempo de isquemia fría debiera ser menor de 7 h para conseguir buenos resultados, todos los grupos tienen casos con preservaciones más prolongadas y buenos resultados.

#### **Tipo de intervención (unipulmonar, bipulmonar o cardiopulmonar)**

El trasplante bipulmonar ha demostrado mejores resultados estadísticos a largo plazo que el unipulmonar en algunas revisiones<sup>54,55</sup>. Habitualmente, en estos estudios, se ha realizado trasplante unipulmonar a pacientes de alto riesgo y edad avanzada, lo cual puede suponer un sesgo importante en el análisis definitivo de los datos. Además, la enfermedad en que se realiza trasplante unipulmonar con mayor frecuencia es la fibrosis pulmonar, que tiene una supervivencia a largo plazo inferior al enfisema, la fibrosis quística o las bronquiectasias, en las que se realizaba trasplante bipulmonar de forma habitual. Esto supone una selección previa que puede influir en los resultados.

Existe controversia sobre la realización de trasplante unipulmonar en las enfermedades no infecciosas. Si consideramos que el trasplante unipulmonar tiene menor morbilidad operatoria, proporciona buena calidad de vida y los trabajos publicados sobre la patología del pulmón nativo no demuestran que éste tenga gran importancia en la evolución del pulmón trasplantado<sup>56,57</sup>, parece que el trasplante unipulmonar pudiera considerarse de elección en las enfermedades no infecciosas.

En el año 2003, en el Complejo Hospitalario Juan Canalejo realizamos 30 trasplantes (19 unipulmonares, 9 de éstos por enfisema, y 11 bipulmonares), con una mortalidad hospitalaria del 10% (2 trasplantes bipulmonares y uno unipulmonar). Al sexto mes de evolución, fallecieron 2 pacientes, uno con trasplante bipulmonar por fibrosis pulmonar y uno con trasplante unipulmonar por fibrosis pulmonar idiopática. Estos resultados refuerzan la posibilidad de conseguir buenos resultados a medio plazo con el trasplante unipulmonar. La cuidadosa selección de donante y receptor es especialmente importante en los buenos resultados del trasplante unipulmonar en el

enfisema. La reducción de volumen del pulmón nativo es una buena opción para recuperar función en los pacientes con gran hiperdistensión pulmonar<sup>58-63</sup>.

El tratamiento de la hipertensión pulmonar primaria con trasplante unipulmonar se ha demostrado posible cuando lo realizan grupos con experiencia<sup>64</sup>. En el momento actual ha disminuido el número de pacientes con esta enfermedad que entran en lista de espera, por lo que es difícil encontrar grupos con amplia experiencia en el manejo de este tipo de pacientes. La tendencia, en los grupos españoles, es realizar trasplante bipulmonar como primera opción.

El trasplante cardiopulmonar ha disminuido sus indicaciones debido a la experiencia de los centros para recuperar el órgano menos afectado, a la mayor necesidad de órganos y a la elevada morbilidad a corto y medio plazo de este tipo de trasplante<sup>65</sup>.

#### **Técnica quirúrgica**

Los trabajos de Veith et al<sup>66</sup>, Pearson<sup>67</sup>, Cooper et al<sup>68</sup> o Patterson et al<sup>69</sup> en la década de 1980 establecieron las bases técnicas que facilitaron el inicio del trasplante clínico, las cuales se han modificado y refinado desde entonces<sup>70</sup>.

Gracias a la experiencia conseguida en los primeros años, en el momento actual es excepcional que se contraíndique un trasplante pulmonar por dificultad quirúrgica. Los pacientes con intervenciones previas, paquipleuritis o conglomerados hiliares exigen cirujanos con mayor experiencia, pero no deben constituir contraindicaciones al trasplante. Merece la pena recordar que la pleurectomía y el talcaje suelen ser innecesarios en procesos benignos como neumotórax, reducción de volumen o cirugía de bullas, por lo que nunca debieran realizarse en pacientes que pudieran precisar, en el futuro, cualquier intervención quirúrgica en el tórax, incluido el trasplante pulmonar, ya que complican enormemente la técnica quirúrgica.

Ocasionalmente, puede considerarse para trasplante a pacientes con toracoplastias, plombajes o frenectomías y afectaciones parietales por enfermedades fúngicas que habitualmente son causas claras de contraindicación.

La mejora en la preservación y en la técnica quirúrgica (especialmente mediante el acortamiento del bronquio donante), la extubación temprana y la profilaxis de las infecciones han mejorado la cicatrización de la sutura bronquial sin necesidad de recubrirla con epiplón o revascularizarla, incluso el telescopaje de éstas ha quedado más como recurso técnico para facilitar la sutura en bronquios de calibres desiguales que como un detalle imprescindible para conseguir buenos resultados.

La verticalización del corazón facilita el abordaje del hilio izquierdo, especialmente de la vena inferior y del ligamento triangular izquierdo en pacientes con cardiomegalía y adherencias intensas, y el cierre del pericardio facilita la cirugía en caso de necesitar retrasplante pulmonar.

En mi experiencia, los problemas en la cicatrización esternal son muy poco frecuentes (menos del 2% de los casos), pero para evitarlos algún grupo<sup>71</sup> decidió realizar el trasplante bipulmonar a través de 2 toracotomías an-

teriores en vez de realizar toracosternotomía trasversa. Los resultados han demostrado que es posible esta vía de acceso incluso si fuera necesaria la utilización de circulación extracorpórea<sup>72</sup>.

### Complicaciones en el postoperatorio inicial

Las complicaciones quirúrgicas han disminuido, aunque siguen siendo un factor de riesgo de morbimortalidad postoperatoria<sup>73</sup>.

#### *Disfunción primaria del injerto*

Constituye la principal causa de morbimortalidad del postoperatorio inmediato<sup>8</sup>. Se debe principalmente a los trastornos de isquemia-reperfusión en los que están implicados potentes mediadores y diferentes grupos celulares<sup>42,74,75</sup>. Recientemente se ha realizado una completa puesta al día del tema en esta Revista<sup>43</sup>. Diversos trabajos<sup>76-78</sup> confirman que la utilización de mejores soluciones de preservación, la disminución de los tiempos de isquemia y la mejor selección y cuidado de los donantes han disminuido los casos que presentan clínica de disfunción primaria del injerto y han reducido enormemente la mortalidad por dicha causa<sup>8</sup>. Resultados experimentales muestran que la antitrombina III previene el desarrollo de trastornos de isquemia-reperfusión debido a un aumento de la producción de prostaciclina<sup>79</sup>.

La mejor preservación pulmonar<sup>47</sup> y la correcta utilización de óxido nítrico, prostaglandinas y otros fármacos vasoactivos han supuesto una menor necesidad de circulación extracorpórea en el trasplante pulmonar. Por una parte, ya no se utiliza de forma sistemática en la hipertensión pulmonar, es muy infrecuente su necesidad en el trasplante unipulmonar y poco frecuente en el bipulmonar, ya que pocas veces se observa disfunción del primer injerto, que es la causa más frecuente de circulación extracorpórea en el trasplante bipulmonar<sup>8</sup>.

#### *Complicaciones de la sutura bronquial*

Las complicaciones de la sutura bronquial fueron la principal causa de mortalidad en el período previo al desarrollo clínico del trasplante pulmonar y el principal factor del retraso en su desarrollo. En la década de 1980 y primeros años de la de 1990 era una de las principales causas de morbimortalidad y numerosos trabajos, especialmente los publicados por Couraud et al<sup>80</sup>, permitieron comprender la patogenia, diagnosticar y clasificar las lesiones y aprender a realizar los tratamientos adecuados.

En el momento actual han disminuido enormemente las complicaciones bronquiales<sup>81</sup> debido a la mejor preservación, técnica quirúrgica y manejo postoperatorio de los pacientes. Se diagnostican tempranamente con el uso de la espirometría, broncoscopio y las reconstrucciones radiológicas, y se tratan eficazmente mediante la utilización de dilataciones, láser y prótesis expansibles, lo que ha disminuido la importancia de dicha complicación y ha hecho que la mortalidad debida a problemas de cicatrización bronquial sea muy infrecuente. En el Complejo Hospitalario Juan Canalejo no tuvimos com-

plicaciones de la sutura bronquial en los primeros 70 casos realizados y la incidencia actual es de un 3% sin mortalidad.

Las estenosis bronquiales fuera de la sutura<sup>82</sup> constituyen una complicación poco frecuente, cuya causa puede ser la mala vascularización bronquial, que se presenta preferentemente en el bronquio intermediario y que hay que diagnosticar tempranamente si se quiere evitar el cierre de la luz bronquial.

#### *Rechazo agudo*

Es una complicación muy frecuente en el postoperatorio inicial del trasplante de pulmón<sup>83</sup>. Sólo un 24% de los trasplantes de pulmón no presentan evidencia histológica de rechazo agudo en el primer año de trasplante. Esta elevada frecuencia posiblemente se deba a la arquitectura altamente vascular y a la amplia red linfática del pulmón, unido a la continua exposición a patógenos e irritantes externos<sup>84</sup>.

La prueba diagnóstica con mayor validez es la biopsia pulmonar realizada por fibrobroncoscopia y tomando un mínimo de 6 muestras, preferiblemente de los lóbulos inferiores<sup>85</sup>.

La clasificación histológica ha permitido que se pueda hablar el mismo lenguaje en el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes. Debe incluir la afectación perivascular y la afectación peribronquial. La bronquiolitis linfocítica puede intervenir de forma especial en el desarrollo del BOS<sup>86</sup>.

Diversas experiencias con análisis celular o de moléculas procedentes de la activación de los linfocitos en el lavado broncoalveolar no han conseguido unos resultados que permitan incorporar a la clínica habitual esta prueba como una aproximación diagnóstica al rechazo<sup>87</sup>. Sería deseable que en el futuro el análisis de biomarcadores en el aire espirado al menos sea capaz de seleccionar a un grupo de pacientes con elevadas probabilidades de diagnóstico de rechazo<sup>88</sup>.

La realización de biopsias de seguimiento ha suscitado una gran controversia desde el inicio del trasplante pulmonar. Se han descrito desde un 15 a un 40% de biopsias positivas, lo que supone una posible progresión de estos estadios clínicos hacia el desarrollo del BOS<sup>84</sup>. Por otro lado, la mayor parte de los casos detectados son estadios iniciales que frecuentemente se resuelven de manera espontánea<sup>89</sup>, lo que plantea el problema de qué debe hacerse con estos estadios iniciales asintomáticos y hasta cuándo debemos realizar estas biopsias de seguimiento<sup>90</sup>. La recomendación más frecuente es tratar incluso los estadios iniciales y prolongar el seguimiento por lo menos un año.

El rechazo agudo es la única variable sistemáticamente asociada al desarrollo del BOS<sup>91</sup>, especialmente si estos rechazos son repetidos y tardíos<sup>84,92</sup>.

Las distintas pautas terapéuticas con ciclosporina neoral/tacrolimus o azatioprina/mofetil micofenolato no han demostrado significación estadística respecto a la incidencia de rechazo<sup>93-95</sup>. Los ensayos multicéntricos en marcha, con amplia participación de grupos españoles, debieran acercarnos a la realidad sobre este tema.

Existe evidencia de que la inducción reduce el número de rechazos de forma estadísticamente significativa<sup>96-98</sup>. El estudio hispano-canadiense que utiliza como inducción basiliximab debiera confirmar la evidencia existente en la actualidad.

Hay unanimidad sobre el tratamiento del rechazo con bolos de corticoides. Sin embargo, para tratar el rechazo refractario se han empleado múltiples recursos (OKT3, radiación total, metotrexato, fotoforesis extracorpórea), sin que se hayan obtenido resultados concluyentes, en parte debido al escaso número de casos recogidos en los diferentes trabajos<sup>84</sup>. Un ensayo prospectivo reciente con ciclosporina inhalada muestra una reducción significativa de la tasa de rechazos agudos y del desarrollo del BOS<sup>99</sup>.

El rechazo agudo sigue siendo un importante problema en el postoperatorio inmediato del trasplante pulmonar y el mayor reto es su prevención, por la estrecha relación que guarda con el desarrollo del BOS.

#### *Infección bacteriana*

Es la complicación más frecuente de los primeros meses de postoperatorio<sup>100</sup>. A menudo se asocia a otras complicaciones y es la causa más frecuente de mortalidad en este período<sup>8</sup>. La extubación temprana y la profilaxis antibiótica con un antibiótico adecuado a los gérmenes más frecuentes aislados en las unidades de reanimación o una asociación de antibióticos sensibles a los gérmenes conocidos de donante o receptor suele ser la forma habitual de proteger al paciente trasplantado en los primeros días de postoperatorio, mientras llegan los primeros cultivos recogidos en el acto quirúrgico<sup>101</sup>. Incluso la presencia de gérmenes panresistentes suele producir resultados similares, salvo *Burkholderia cepacia* genomovar III, que, por sus malos resultados, algunos consideran contraindicación al trasplante<sup>102,103</sup>.

#### *Infecciones virales*

La infección viral que más importancia ha tenido en el trasplante pulmonar es la producida por citomegalovirus (CMV), no solamente por la morbimortalidad que produce en el postoperatorio, sino también por las implicaciones que esta infección tiene en el desarrollo del BOS. Una reciente revisión retrospectiva no ha encontrado influencia de la compatibilidad de CMV en el desarrollo de bronquiolitis o en la supervivencia si se hace un correcto diagnóstico, profilaxis y tratamiento<sup>104</sup>. En nuestro entorno, se opta preferentemente por la profilaxis con ganciclovir en vez del tratamiento anticipado, seguimiento y tratamiento ante la positividad de la antigenemia. Es posible que esta actitud, junto a la inmunodepresión utilizada y la mala biodisponibilidad del ganciclovir oral utilizado, sea la causa de las recidivas frecuentes y las resistencias encontradas en los últimos años. Confiamos en que la mejor absorción del valganciclovir, fármaco de reciente utilización, sea capaz de mejorar los resultados. El tratamiento con anticuerpos específicos ha encontrado sus indicaciones en la profilaxis de receptores negativos con donante positivo y en el tratamiento de recidivas, siempre asociado al ganciclovir<sup>105</sup>.

#### *Colonización fúngica*

La colonización fúngica por diferentes especies de *Candida* y *Aspergillus* es frecuente durante todo el postoperatorio del trasplante. La profilaxis con aerosoles de anfotericina<sup>106,107</sup>, posiblemente asociada a fluconazol o itraconazol, se ha demostrado muy eficaz para evitar el desarrollo de estas infecciones en pacientes con correcta evolución de su trasplante<sup>108</sup>. El pulmón nativo pudiera ser reservorio de hongos en el trasplante unipulmonar, por lo que su detección en el preoperatorio debiera aconsejar la realización de trasplante bipulmonar. La infección fúngica se asocia también a los aumentos de la inmunodepresión por rechazo agudo o crónico, a pacientes que precisan intubación prolongada o que presentan infecciones bacterianas recidivantes, por lo que es aconsejable mantener la profilaxis en esos casos.

El tratamiento de estas infecciones viene condicionado por la sensibilidad del fármaco, por la nefrotoxicidad de éste y por la competencia en el metabolismo hepático con los inhibidores de la calcineurina, lo que obliga a controles frecuentes de las concentraciones sanguíneas de anticalcineurínicos, creatinina y urea. Los nuevos fármacos voriconazol y caspofungina y sus posibles asociaciones con las anfotericinas liposómicas permiten esperar mejores resultados en el tratamiento de las infecciones pulmonares fúngicas en pacientes inmunodeprimidos.

#### *Infección por Pneumocystis carinii*

La infección por *P. carinii* es infrecuente desde que se realiza profilaxis con trimetropin-sulfametoxazol. Sin embargo, se debe recordar la necesidad de mantener dicha profilaxis cuando se aumenta la inmunodepresión para tratar episodios de rechazo agudo o crónico.

#### *Complicaciones pleurales*

Las complicaciones pleurales son también relativamente frecuentes y pueden influir en la pérdida de función del órgano trasplantado<sup>109</sup>.

### **Complicaciones en el postoperatorio tardío**

El BOS es un diagnóstico clínico que describe una pérdida de función pulmonar progresiva y con características obstructivas, siempre que se ha descartado la presencia de rechazo agudo, infección y obstrucción de la vía respiratoria. Habitualmente se utiliza el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) para cuantificar esta caída, si bien en una revisión reciente se ha incluido el FEV<sub>25-75</sub> (flujo medio espiratorio forzado entre el 25 y el 75% de la capacidad vital forzada) porque puede detectar más tempranamente el inicio del BOS. Se ha establecido el concepto del BOS potencial cuando existe una caída del FEV<sub>1</sub> de un 10% con un descenso del FEV<sub>25-75</sub> del 25%.

En 1993 se creó una clasificación que permite establecer el grado clínico e histológico<sup>110</sup>, y que ha sido revisada recientemente por la International Society for Heart and Lung Transplantation<sup>111</sup>.

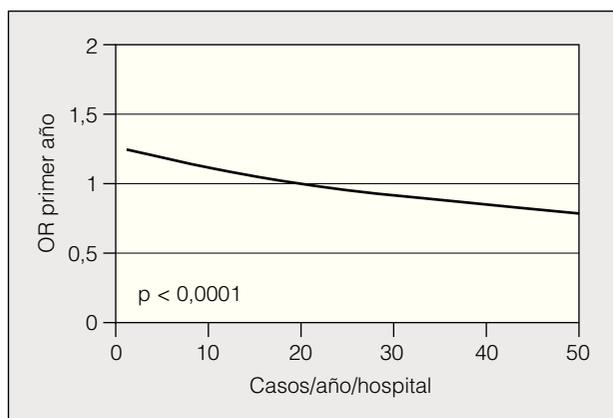


Fig. 5. Número de trasplantes realizados por hospital. Fuente: registro internacional. OR: odds ratio.

Cuando un paciente presenta signos clínicos de BOS, el proceso fibroproliferativo endobronquial suele estar desarrollado y por tanto la función perdida puede ser irrecuperable. Durante años se ha relacionado el desarrollo de BOS con mecanismos inmunológicos. Sin embargo, recientemente se ha demostrado que otros factores como la broncoaspiración en procesos de reflujo gástrico<sup>112,113</sup> presentan significación estadística en su desarrollo. El BOS sería el proceso de reparación del daño producido en el pulmón por trastornos inmunológicos (rechazos clínicos o subclínicos) favorecidos o provocados, en ocasiones, por mecanismos no inmunológicos. Esto indicaría que posiblemente diversos procesos inflamatorios facilitan alteraciones en el proceso inmunológico que participarían en el desarrollo del BOS.

Las dudas sobre la etiología y el desconocimiento actual de la patogenia del BOS explican que la respuesta al tratamiento no sea frecuentemente la esperada. Parece claro que es aconsejable prevenir su desarrollo evitando los factores que suponemos implicados en su etiología. La determinación de los valores de óxido nítrico en el aire espirado podría aportar un diagnóstico temprano mediante una prueba incruenta que obligaría a la confirmación diagnóstica<sup>114,115</sup>. El hallazgo de bronquiolitis linfocítica en las biopsias es otro factor que debiéramos tratar como rechazo o al menos con corticoides inhalados por su significativa relación en el desarrollo del BOS.

La inducción reduce el número de rechazos, por lo que es posible que disminuya o retrase el desarrollo de la BOS. Por ello estamos pendientes de los resultados que aporte un estudio prospectivo multicéntrico cuyo primer objetivo es valorar la influencia de los anticuerpos antiinterleucina 2 en el desarrollo del BOS.

El cambio de ciclosporina por tacrolimus o azatioprina por mofetil micofenolato parece mostrar en ocasiones una tendencia hacia la estabilización, pero deberán confirmarlo los estudios amplios y multicéntricos que están en marcha.

El tratamiento citolítico no ha probado estadísticamente que modifique la evolución del BOS. El metotrexato, la ciclofosfamida, la fotoforesis extracorpórea, la irradiación total o la rapamicina se han utilizado en pequeños grupos de casos con resultados dispares<sup>116</sup>.

Los estudios que aclaren la patogenia del BOS parecen el mejor camino para prevenir su desarrollo o conseguir tratamientos eficaces.

Otras complicaciones a largo plazo, como tumores, insuficiencia renal, hipertensión, hiperlipemia o diabetes, son principalmente debidas a los efectos secundarios de la inmunodepresión recibida y compartidas globalmente con el resto de los trasplantes.

## Resultados

Es difícil evaluar los resultados en España ya que no existe un registro nacional de trasplante pulmonar y, además, existen apreciables diferencias entre las enfermedades y complejidad aceptadas por los diferentes grupos.

La supervivencia publicada por el registro internacional<sup>8</sup> sobre 15.267 pacientes trasplantados, recogidos de múltiples grupos entre 1990 y 2002, fue del 84% a los 3 meses, del 74% al año, del 58% a los 3 años y del 47% a los 5 años; destaca el claro incremento de la supervivencia en el postoperatorio inmediato en los últimos años, cuando se compara con épocas previas. El principal factor que influye en la supervivencia es la enfermedad de base (mejores resultado en el enfisema<sup>12</sup> y la fibrosis quística<sup>5,14,117,118</sup>) y la situación clínica del paciente en el momento del trasplante<sup>25</sup>. Merece la pena destacar la importancia del número de trasplantes por centro en la supervivencia al primer año<sup>8</sup> (fig. 5). Revisiones de un único centro con experiencia prolongada publican supervivencias del 84% al primer año y del 55% a los 5 años<sup>8</sup>. La experiencia del Complejo Hospitalario Juan Canalejo en los primeros 90 casos muestra una supervivencia actuarial del 78% al primer año y del 53% a los 5 años, que asciende hasta el 90 y el 68%, respectivamente, si consideramos sólo los pacientes con enfisema.

Resulta incontestable la mejoría de la calidad de vida de los trasplantados pulmonares<sup>119,120</sup> y podemos apreciarlo en los resultados publicados por el registro internacional<sup>8</sup>, ya que el 83% de los pacientes que sobreviven lleva una vida normal y sin limitaciones al cabo de un año y este porcentaje se mantiene a los 5 años.

Se puede concluir que el trasplante pulmonar, en estos últimos 15 años, se ha convertido en España en una realidad clínica que ha ampliado las indicaciones, ha mejorado sus resultados, especialmente en el primer año de postoperatorio, y debe solucionar el mayor crecimiento de la lista de receptores respecto a los donantes generados. Su principal reto es comprender, para poder prevenir, el desarrollo del BOS a fin de conseguir mejores resultados a largo plazo.

## BIBLIOGRAFÍA

- Serrano Muñoz F, Casillas M, García Lax F, Alix Trueba A, Rivas C. Trasplantes experimentales de pulmón. Rev Clin Esp. 1963;87:163-7.
- Borro JM, Ramos F, Vicente R, Sanchís F, Morales P, Cafarena JM. Bronchial fistula to the mediastinum in a heart-lung transplant patient. Eur J Cardiothorac Surg. 1992;6:674-6.
- Román A, Morell F, Astudillo J, Margarit C, Bravo C, Tenorio L, et al. y Grupo de Trasplante Pulmonar del HVH. Trasplante unipulmonar: los dos primeros casos. Med Clin (Barc). 1993; 100:380-3.

4. Astudillo J, Bravo C, Margarit C, Guillermo MI, Tenorio L, y Grupo de Trasplante Pulmonar. Trasplante bipulmonar secuencial. Técnica y resultados de los tres primeros casos. *Arch Bronconeumol.* 1994;30:348-53.
5. Borro JM, Calvo V, Morales P, Morant P, Sales G, Ferrer J. El trasplante pulmonar en la fibrosis quística. *An Esp Pediatr.* 1996;45:505-10.
6. Borro JM, Morales P, Lozano C, Tarrazona V, Morant P, Galán G, et al. 1990-1996, experiencia del Grupo de Trasplante Pulmonar de La Fe-Valencia. *Arch Bronconeumol.* 1997;33:438-43.
7. Lazaro MT, Ussetti P, Ferreiro MJ, Carreño MC, Pablo A, García F, et al. Supervivencia del trasplante pulmonar en la Clínica Puerta de Hierro. *Arch Bronconeumol.* 1998;34:285-8.
8. Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO, Boucek MM, Kerck BM, Hertz MI. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-first official adult lung and heart-lung transplant report-2004. *J Heart Lung Transplant.* 2004; 23:804-15.
9. Borro JM, De la Torre M, Bonome C, Otero I, Míguez C, Refojo F, et al. Segunda generación de grupos de trasplante pulmonar: experiencia inicial de la comunidad gallega. *Arch Bronconeumol.* 2000;36 Supl 2:39.
10. Yu AD, Garrity ER. Recipient selection. *Chest Surg Clin N Am.* 2003;13:405-28.
11. Glanville AR, Estenne M. Indications, patient selection and timing of referral for lung transplantation. *Eur Respir J.* 2003;22:845-52.
12. 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.
13. Borro JM, Calvo V, Morales P, Morant P, Morcillo A, Tarazona V. Clinical experience on lung transplantation for treatment of cystic fibrosis advance stage. *Trasplantology.* 1998;3:63-6.
14. Lázaro-Carrasco MT, Morales P, Ferreiro MJ, Borro JM, Varela A, Vicente R, et al. Trasplante pulmonar en la fibrosis quística. *Rev Clin Esp.* 1999;199:280-4.
15. Magulkoc M, Brutsche MH, Bishop PW, Greaves M, Horrocks A, Egan JJ. Pulmonary function in idiopathic pulmonary fibrosis and referral for lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:103-8.
16. Gaudo J, Pacheco A, Máiz L. Actualización de criterios para trasplante pulmonar en la fibrosis pulmonar idiopática. *Arch Bronconeumol.* 2002;38:251-2.
17. Higenbottam T, Butt AY, McMahon A, Westerbeck R, Sharples L. Long term intravenous prostaglandin for treatment of severe pulmonary hypertension. *Heart.* 1998;80:151-5.
18. Sibon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, García G, Herve P, et al. Long term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:780-8.
19. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2002;347:322-9.
20. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2002;346:896-903.
21. Rothman A, Sklansky MS, Lucas VW, Kazan IA, Shaughnessy RD, Channick RN, et al. Atrial septostomy as a bridge to lung transplantation in patients with severe pulmonary hypertension. *Am J Cardiol.* 1999;84:682-6.
22. Prados C, Máiz 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.
23. Maurer JR, Frost AE, Estenne M, Higenbottam T, Glanville AR. International guidelines for the selection of lung transplant candidates. *Transplantation.* 1998;66:951-6.
24. Grupo de trabajo de la SEPAR. Normativa SEPAR. Trasplante pulmonar. *Arch Bronconeumol.* 2001;37:307-15.
25. Álvarez A, Lama R, Algar J, Santos F, Briceño J, Aranda JL, et al. Predicting mortality after lung transplantation. *Transplant Proc.* 2001;33:1630-1.
26. Zorn GL Jr, McGiffin DC, Young KR Jr, Alexander CB, Weill D, Kirklin JK. Pulmonary transplantation for advanced bronchioloalveolar carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;125:20-2.
27. Morales P, Hernández D, Vicente R, Solé A, Moreno I, Torres JJ, et al. Lung transplantation in patients with x-linked agammaglobulinemia. *Transplant Proc.* 2003;35:1942-3.
28. Shargall Y, Pakhale S, Chamberlain D, Pierre A, Waddeil T, Hutcheon M, et al. Bilateral Lung transplantation for metastatic leiomyosarcoma. *J Heart Lung Transplant.* 2004;23:912-5.
29. Algar FJ, Álvarez A, Lama R, Santos A, Aranda JL, Baamonde C, et al. Lung transplantation in patients under mechanical ventilation. *Transplant Proc.* 2003;35:737-8.
30. Calvo V, Padilla J, García-Zarza A, Blasco E, Pastor J, París F. El trasplante pulmonar en situación de urgencia. *Arch Bronconeumol.* 2003;39:111-4.
31. Miranda B, Matesanz R, Fernández Lucas M, Naya MT, Felipe C. Organ donation in Spain: evolution of organ donor characteristics. *Transplantation Proc.* 1996;28:175-6.
32. Ciccone AM, Meyers BF, Guthrie TJ, Battafarano RJ, Trulock EP, Cooper JD, et al. Does donor cause of death affect the outcome of lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;123:429-36.
33. Aigner C, Seebacher G, Kepletko W. Donor selection. *Chest Surg Clin N Am.* 2003;13:429-42.
34. 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.
35. Sunderesan S, Semenkovich J, Ochoa L. Successful outcome of lung transplantation is not compromised by the use of marginal donor lungs. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995;109:1075-80.
36. Padilla J, Calvo V, Teixidor J, Varela A, Carbajo M, Álvarez A. Pulmonary "twinning" transplantation procedure. *Transplant Proc.* 2002;34:1287-9.
37. Meyers BF, Lynch J, Trulock EP, Gutric TJ, Cooper JD, Patterson GA. Lung transplantation: a decade of experience. *Ann Surg.* 1999;230:362-70.
38. Steen S, Sjoberg T, Pierre L, Liao Q, Eriksson L, Algotsson L. Transplantation of lung from a non heart-beating donor. *Lancet.* 2001;357:825-9.
39. 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 Thoracic Cardiovasc Surg.* 2004;127:297-9.
40. Starnes VA, Bowdish ME, Woo MS, Barbers RG, Schenkel FA, Horn MV, et al. A decade of living lobar lung transplantation: recipient outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;127:114-22.
41. Couetil JA, Tolan MJ, Loulmet DF. Pulmonary bipartitioning and lobar transplantation: a new approach to donor organ shortage. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997;113:529-37.
42. Perrot M, Keshavjee S. Lung preservation. *Chest Surg Clin N Am.* 2003;13:433-62.
43. Padilla AM, Padilla JD. Estado actual de la preservación pulmonar. *Arch Bronconeumol.* 2004;40:86-93.
44. Keshavjee SH, Yamazaki F, Cardoso PF, McRitchie DI, Patterson GA, Cooper JD. A method for safe twelve-hour pulmonary preservation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1989;98:529-34.
45. Date H, Matsumura A, Manchester JK, Obo H, Lima O, Cooper JM, et al. Evaluation of lung metabolism during successful twenty-four-hour canine lung preservation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1993;105:480-91.
46. Struber M, Hohlfeld JM, Fraund S, Kim P, Warnecke G, Have-rich A. Low-potassium dextran solution ameliorates reperfusion injury of the lung and protects surfactant function. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000;120:566-72.
47. Rabanal JM, Ibáñez AM, Mons R, González AM, Carbajo M, Ortega J, et al. Influence of preservation solution on early lung function. *Transplant Proc.* 2003;35:1938-9.
48. Sarsam MA, Donan NA, Deiranika AK, Rahman AN. Retrograde pulmonary plegia for lung preservation in clinical transplantation: a new technique. *J Heart Lung Transplant.* 1993;12:494-8.
49. Varela A, Montero CG, Córdoba M, Antequera A, Pérez M, Tabuena MJ, et al. Improved distribution of pulmonary flush solution to the tracheobronchial wall in pulmonary transplantation. *Eur Surg Res.* 1997;29:1-4.
50. Varela A, Montero C, Córdoba M, Serrano-Fiz S, Burgos R, Téllez JC, et al. Clinical experience with retrograde lung preservation. *Transp Int.* 1996;9:S296-S8.
51. Venuta F, Rendina EA, Bufi M, et al. Preimplantation retrograde pneumoplegia in clinical lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999;118:107-14.
52. Varela A, Córdoba M, Serrano-Fiz S, Burgos R, Montero C, Téllez JC, et al. Early lung allograft function after retrograde and antero-grade preservation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997;114:1119-20.

53. Álvarez A, Salvatierra A, Lama R, Algar J, Cerezo F, Santos F. Preservation with a retrograde second flushing of Eurocollins in clinical lung transplantation. *Transplant Proc.* 1999;31:1088-90.
54. Borro JM, Tarrazona V, Galán G, Calvo V, Lozano C, Morant P, et al, y Grupo de Trasplante Pulmonar de La Fe. Ampliando indicaciones en el trasplante bipulmonar secuencial. *Arch Bronconeumol.* 1999;35:129-35.
55. Cassivi SD, Meyers BF, Battafarano RJ. Thirteen-year experience in lung transplantation for emphysema. *Ann Thorac Surg.* 2002;74:1663-9.
56. McAdams HP, Erasmus JJ, Palmer SM. Complications (excluding hyperinflation) involving the native lung after single-lung transplantation: incidence, radiologic features, and clinical importance. *Radiology.* 2001;218:233-41.
57. Venuta F, Boehler A, Rendina EA, De Giacomo T, Speich R, Schmid R. Complications in the native lung after single lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999;16:54-8.
58. Weill D, Torres F, Hodges TN, Olmos JJ, Zamora MR. Acute native lung hyperinflation is not associated with poor outcomes after single lung transplant for emphysema. *J Heart Lung Transplant.* 1999;18:1080-7.
59. Khaghani A, Al-Kattan KM, Tadjkarimi S, Banner N, Yacoub M. Early experience with single lung transplantation for emphysema with simultaneous volume reduction of the contralateral lung. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1997;11:604-8.
60. Estenne M, Cassart M, Poncelet P, Gevenois PA. Volume of graft and native lung after single-lung transplantation for emphysema. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159:641-5.
61. Yonan NA, El-Gamel A, Egan J, Kakadellis J, Rahman A, Deiraniya AK. Single lung transplantation for emphysema: predictors for native lung hyperinflation. *J Heart Lung Transplant.* 1998;17:192-201.
62. Anderson MB, Kriett JM, Kapelanski DP, Perricone A, Smith CM, Jamieson SW. Volume reduction surgery in the native lung after single lung transplantation for emphysema. *J Heart Lung Transplant.* 1997;16:752-7.
63. Mitchell JB, Shaw AD, Donald S, Farrimond JG. Differential lung ventilation after single-lung transplantation for emphysema. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2002;16:459-62.
64. Lau CL, Patterson GA. Current status of lung transplantation. *Eur Respir J.* 2003;22:575-64S.
65. Morales P, Almenar L, Torres JJ, Solé A, Vicente R, Ramos F, et al. Cardiopulmonary transplantation: experience of a lung transplant group. *Transplant Proc.* 2003;35:1954-6.
66. Veith FJ, Montefusco C, Kamolz SL, Mollenkopf FP. Lung transplantation. *Heart Transplant.* 1983;2:155-6.
67. Pearson FG. Lung transplantation: the Toronto experience. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1989;3:6-11.
68. Cooper JD, Pearson FG, Patterson GA, Todd TRJ, Ginsberg RJ, Goldgerg M, et al. Technique of successful lung transplantation in humans. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1987;93:173-81.
69. Patterson GA, Cooper JD, Goldman B, Weisel RD, Pearson FG, Waters PF, et al. Technique of successful clinical double-lung transplantation. *Ann Thorac Surg.* 1988;45:626-33.
70. Lau CL, Paterson GA. Technical consideration in lung transplantation. *Chest Surg Clin N Am.* 2003;13:463-83.
71. Meyers BK, Sundaresan RS, Guthrie T, Cooper JD, Patterson GA. Bilateral sequential lung transplantation without sternal division eliminates posttransplantation sternal complications. *J Thorac Cardiovascular Surg.* 1998;117:358-64.
72. Varela A, Montero C, 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.
73. Gómez FJ, Planas A, Ussetti P, Tejada JJ, Varela A. Factores pronósticos de morbimortalidad temprana en el trasplante pulmonar. *Arch Bronconeumol.* 2003;39:353-60.
74. Nelly RF. Current strategies in lung preservation. *J Lab Clin Med.* 2000;136:427-40.
75. Rabanal J, Mons R, Zurbano F, Ruiz I, Alcibar J, Ortega J. Edema postimplante en el trasplante pulmonar. Isquemia-reperusión o edema hidrostático. *Rev Esp Anestesiología Reanim.* 2001;48:146-50.
76. Thabut G, Vinatier I, Brugière O, Lesèche G, Loirat P, Bisson A, et al. Influence of preservation solution on early graft failure in clinical lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:1204-8.
77. Strüber M, Wihlemi M, Harringer W, Niedemeyer J, Anssar M, Kunseberck A, et al. Flush perfusion with low potassium dextran solution improves early graft function in clinical lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001;19:190-4.
78. Fischer S, Matte-Martyn A, De Parrot M, Waddell T, Sekine Y, Hutcheon M, et al. Low-potassium dextran preservation solution improves lung function after lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;120:594-6.
79. Salvatierra A, Guerrero R, Rodríguez M, Álvarez A, Soriano F, López-Pedraza R, et al. Antitrombin III prevents early pulmonary dysfunction after lung transplantation in the dog. *Circulation.* 2001;11:2975-80.
80. Couraud L, Nashef SAM, Nicolini P, Jougon J. Classification of airway anastomotic healing. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1992;6:496-7.
81. Álvarez A, Algar A, Santos F, Lamar, Aranda JL, Baamonde C, et al. Airway complications after lung transplantation: a review of 151 anastomoses. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001;19:381-7.
82. Hasegawa T, Iacono AT, Orons PD, Yousem SA. Segmental non-anastomotic bronchial stenosis after lung transplantation. *Ann Thorac Surg.* 2000;69:1020-4.
83. Hopkins PM, Aboyoum CL, Chhajed PN, Malouf MA, Plit ML, Rainer SP, et al. Prospective analysis of 1235 transbronchial lung biopsies in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2002;21:1062-7.
84. Chakinala MM, Trulock EP. Acute allograft rejection after lung transplantation: diagnosis and therapy. *Chest Surg Clin N Am.* 2003;13:525-42.
85. Hasegawa T, Iacono AT, Yousem SA. The anatomic distribution of acute cellular rejection in the allograft lung. *Ann Thorac Surg.* 2000;69:1529-31.
86. Yousem SA, Berry GJ, Cagle PT, Chamberlain D, Husain AN, Hruban RH, et al. Revision of 1990 Working Formulation for the classification of pulmonary allograft rejection. *J Heart Lung Transplant.* 1996;15:1-15.
87. Slebos D, Postma DS, Koëter GH, Van der Bij W, Boezen M, Kauffman HF. Bronchoalveolar lavage fluid characteristics in acute and chronic lung transplant rejection. *J Heart Lung Transplant.* 2004;23:532-40.
88. Studer SM, Orens JB, Rosas I, Krishnan JA, Cope KA, Yang S, et al. Patterns and significance of exhaled biomarkers in lung transplant recipients with acute allograft rejection. *J Heart Lung Transplant.* 2001;20:1158-66.
89. Valentine VG, Taylor DE, Dhillon GS, Knowler MT, McFadden PM, Fuchs DM, et al. Success of lung transplantation without surveillance bronchoscopy. *J Heart Lung Transplant.* 2002;21:319-26.
90. Baz MA, Layish DT, Govert JA, Howell DN, Lawrence CM, Davis RD, et al. Diagnostic yield of bronchoscopies after isolated lung transplantation. *Chest.* 1996;110:84-8.
91. Sharples LD, McNeil K, Stewart S, Wallwork J. Risk factors for bronchiolitis obliterans: a systematic review of recent publications. *J Heart Lung Transplant.* 2002;21:271-81.
92. Heng D, Sharples LD, McNeil K. Bronchiolitis obliterans syndrome: incidence, natural history, prognosis, and risk factors. *J Heart Lung Transplant.* 1998;17:1255-63.
93. 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.
94. Zuckermann A, Reichenspurner H, Birsan T, Treede H, Deviatko E, Reichart, et al. Cyclosporine A versus tacrolimus in combination with mycophenolate mofetil and steroids as immunosuppression after lung transplantation. *J Thoracic Cardiovasc Surgery.* 2003;125: 891-900.
95. Zuckerman A, Klepetko W, Birsan T, et al. Comparison between mycophenolate mofetil and azathioprine-based immunosuppressions in clinical lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 1999;18: 432-40.
96. Palmer SM, Miralles AP, Lawrence CM, Gaynor JW, Davis RD, Tapson VF. Rabbit antithymocyte globulin decrease acute rejection after lung transplantation: result of a randomized, prospective study. *Chest.* 1999;116:127-33.
97. Garrity ER, Villanueva J, Bhorade SM, Husain AN, Vigneswaran WT. Low rate of acute lung allograft rejection after the use of daclizumab, an interleukin 2 receptor antibody. *Transplantation.* 2001;71:773-7.

98. Brock MV, Borja MC, Ferber L, Orens JB, Anzcek RA, Krishnan J, et al. Induction therapy in lung transplantation: a prospective, controlled clinical trial comparing OKT3, anti-thymocyte antibody and daclizumab. *J Heart Lung Transplant.* 2001;20:1282-90.
99. Iacono AT, Johnson BA, Corcoran T, Smith DA, Grgurich WF, Dauber JH, et al. A randomized trial of early administration of inhaled cyclosporine in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2004;23:S175.
100. Carreño MC, Ussetti P, Varela A, Mendaza P, Daza R, Ferreira MJ, et al. Infección en el trasplante pulmonar. *Arch Bronconeumol.* 1996;32:442-6.
101. Borro JM, Vicente R, Tarazona V, París F, Gobernado M. Aproximación a la infección bacteriana en el trasplante pulmonar. *Rev Clin Esp.* 1995;195:22-6.
102. Aris RM, Routh JC, Li Puma JJ, Heath DG, Gilligan PH. Lung transplantation for cystic fibrosis patients with *Burkholderia cepacia* complex. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:2102-6.
103. De Soya A, McDowell A, Archer L, Dark JH, Elborn SJ, Mahenthalingam E, et al. *Burkholderia cepacia* complex genotypes and pulmonary transplantation outcomes in patients with cystic fibrosis. *Lancet.* 2001;358:1780-1.
104. Glanville AR, Valentine VG, Aboyoun CL, Malouf MA. CMV mismatch is not a risk factor for survival or severe bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2004;23:S43.
105. Kruger RM, Paranjothi S, Storch GA, Lynch JP, Trulock EP. Impact of prophylaxis with cytogam alone on the incidence of CMV viremia in CMV-seropositive lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2003;22:754-63.
106. Monforte V, Román A, Gavaldá 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.
107. Monforte V, Román A, Gavaldá 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.
108. Calvo V, Borro JM, Tarazona V, Morcillo A, París F. Antifungal prophylaxis in early postoperative period in lung transplantation. *Chest.* 1999;115:1301-4.
109. Ferrer J, Roldán J, Román A, Bravo C, Monforte V, et al. Acute and chronic pleural complications in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2003;22:1217-25.
110. Cooper JD, Billingham M, Egan T, et al. A working formulation for the standardization of nomenclature and for clinical staging of chronic dysfunction in lung allografts. *J Heart Lung Transplant.* 1993;12:713-6.
111. Yousem S. Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: an update of the diagnostic criteria. *J Heart Lung Transplant.* 2002;21:297-310.
112. Hadjiliadis D, Duane Davis R, Steele MP, Messier RH, Lau CL, Eubanks SS, et al. Gastroesophageal reflux disease in lung transplant recipients. *Clin Transplant.* 2003;17:363-8.
113. Hartwig MG, Cantu E, Appel JZ, Woreta H, Palmer SM, Davis RD. Non alloimmune injury mediated by gastroesophageal reflux precipitates alloimmune injury in lung transplant patients. *J Heart Lung Transplant.* 2004;23:S43.
114. Fisher AJ, Gabbay E, Small T, Doig S, Dark JH, Corris PA. Cross sectional study of exhaled nitric oxide levels following lung transplantation. *Thorax.* 1998;53:454-8.
115. Verleden GM, Delacroix M, Buyse B, Dupont L, Leuven Lung Transplant Group. Exhaled NO after lung transplantation; a prospective study. *J Heart Lung Transplant.* 2001;20:208.
116. Corris PA. Bronchiolitis obliterans syndrome. *Chest Surg Clin N Am.* 2003;13:543-57.
117. Lama R, Alvarez A, Santos F, Algar J, Aranda JL, Baamonde C, et al. Long-term result of lung transplantation for cystic fibrosis. *Transplant Proc.* 2001;33:1624-5.
118. 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.
119. Limbos MM, Joyce DP, Chan CK, Kesten S. Psychological functioning and quality of life in lung transplant candidates and recipients. *Chest.* 2000;118:408-16.
120. Ten Vergertert EM, Vermeulen KM, Geertsma A, et al. Quality of life before and after lung transplantation in patients with emphysema versus other indications. *Psychol Rep.* 2001;89:707-17.