TRASPLANTE PULMONAR. CRITERIOS DE SELECCIÓN Y EVALUACIÓN DE CANDIDATOS

F.Santos Luna y R.Lama Martínez.

Servicio de Neumología. Unidad de Trasplante Pulmonar. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba..

INTRODUCCIÓN

Desde los primeros trasplantes pulmonares realizados con éxito por el grupo de Toronto en la década de los ochenta, este procedimiento ha sido ampliamente aceptado como una opción terapéutica para una diversidad de enfermedades respiratorias. La escasez de donantes y el alto riesgo que este tratamiento comporta, hacen que el trasplante pulmonar (TxP) deba reservarse para pacientes con enfermedad pulmonar avanzada, en los que se haya agotado cualquier otra posibilidad de tratamiento y que más puedan beneficiarse a priori de esta opción terapéutica. Por ello, realizar una correcta selección de receptores es un objetivo fundamental de los programas de TxP y ha merecido notables revisiones recientes[1,2] así como un artículo de consenso entre las más prestigiosas sociedades internacionales de neumología, cirugía torácica y trasplante pulmonar[3].

En este artículo revisamos los criterios de selección del receptor de TxP admitidos actualmente en nuestro Protocolo[4]. Estos criterios están en continua revisión con el objeto de adaptarlos al progreso del conocimiento en este campo de la Medicina.

ENFERMEDADES SUSCEPTIBLES DE UN TRASPLANTE PULMONAR

A medida que el TxP se ha ido consolidando, ha aumentado el espectro de enfermedades que pueden ser objeto de esta modalidad de tratamiento, de tal manera que en el momento actual, cualquier paciente con enfermedad pulmonar en estadio final y sin otra opción terapéutica puede, teóricamente, ser objeto de un trasplante, respetando siempre las contraindicaciones de cada programa[5].

En la Tabla 1 hemos intentado recoger la mayoría de las enfermedades que en alguna ocasión han podido ser tratadas mediante TxP. En la práctica, no obstante, la inmensa mayoría de las indicaciones del trasplante pulmonar y cardiopulmonar están representadas por unas cuantas entidades: enfermedad pulmonar obstructiva crónica -incluyendo el déficit de alfa-1-antitripsina-, fibrosis quística, fibrosis pulmonar idiopática e hipertensión pulmonar primaria o secundaria a cardiopatía. Según los registros internacionales de TxP de Saint Louis y de la Sociedad Internacional para el Trasplante de Corazón y Pulmón, estas cinco indicaciones en conjunto suponen más del 80% de la totalidad de TxP realizados[6,7]. En las demás entidades, la indicación no está tan clara y puede ser más o menos controvertida por diversas circunstancias como son:

1) Recurrencia de la enfermedad primaria tras el trasplante. Se ha demostrado en pacientes trasplantados por sarcoidosis[8,9], en los que se ha indicado, así mismo, mayor frecuencia y severidad de episodios de rechazo agudo[10]. También se ha demostrado recidiva de la enfermedad tras el TxP en linfangioleiomiomatosis[11], histiocitosis

NEUMOSUR 200; 12, 2: 120-130

Correspondencia
Francisco Santos Luna.
C/Periodista Quesada Chacón nº 3
Edificio Gran Vía Parque; bloque. 6; 1º-3.
14005 Córdoba.

de células de Langerhans[12,13], neumonitis de células gigantes[14], proteinosis alveolar[15] y panbronquiolitis difusa[16]. La experiencia en TxP en pacientes con carcinoma bronquioloalveolar ha sido desesperanzadora, habida cuenta de la frecuente recidiva de la enfermedad neoplásica tras el trasplante[17].

2) Comorbilidad debida a afectación extrapulmonar, como la afectación cardiaca o renal del lupus eritematoso sistémico y otras conectivopatías[18] o la afectación granulomatosa multisistémica que puede tener lugar en la sarcoidosis o en la inmunodeficiencia común variable[19].

3) Escasa experiencia mundial, debido al pequeño número de casos trasplantados[15,20].

Por todo lo anterior, las indicaciones distintas a las principales -enfisema, fibrosis quística, fibrosis pulmonar idiopática e hipertensión pulmonar primaria y secundaria-, que Bolman denominó «enfermedades controvertidas» en cuanto a la indicación de TxP[21]son, en nuestro Grupo, objeto de una valoración individualizada y por lo general, más restrictiva.

En los niños la indicación fundamental del TxP es la fibrosis quística, sobre todo en los que han superado los primeros años de vida[22]. Otras indicaciones son las anomalías cardiacas y pulmonares congénitas, la hipertensión pulmonar primaria y secundaria y la fibrosis pulmonar[23]. En nuestro Grupo, que ha sido pionero en el trasplante pediátrico en España, la fibrosis quística representa el 90% de los TxP realizados en niños[24].

TABLA 1

ENFERMEDADES QUE HAN SIDO TRATADAS MEDIANTE TRASPLANTE PULMONAR.

A. Neumopatías restrictivas:
- *** Fibrosis pulmonar idiopática.**
- * Alveolitis alérgicas extrínsecas.
- * Enfermedades intersticiales de origen ocupacional (silicosis, antracosilicosis, asbestosis, talcosis, beriliosis, fibrosis por inhalación de metales pesados).
- * Fibrosis pulmonar inducida por drogas o tóxicos.
- * Sarcoidosis.
- * Histiocitosis de células de Langerhans (histiocitosis X).
- * Linfangioleiomiomatosis.
- * Fibrosis pulmonar de las conectivopatías (esclerodermia o lupus eritematoso sistémico).

B. Neumopatías obstructivas:
- *** Enfisema tabáquico y por déficit de α-1-antitripsina.**
- *** Bronquitis crónica obstructiva.**
- * Bronquiolitis obliterante con/sin neumonía organizada. Incluye bronquiolitis obliterante secundaria a trasplante pulmonar y enfermedad del injerto contra huésped postrasplante de médula ósea.
- * Panbronquiolitis.

C. Enfermedades vasculares pulmonares:
- *** Hipertensión pulmonar primaria.**
- *** Hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatía en situación de Eisenmenger.**
- * Hipertensión pulmonar secundaria a enfermedades sistémicas.
- * Hipertensión pulmonar de origen embólico.
- * Hipertensión pulmonar secundaria a fármacos, como anfetaminas o a tóxicos como triptofano.
- * Embolia grasa.
- * Estenosis de las venas pulmonares.
- * Síndrome de la cimitarra.
- * Hemangiomatosis capilar pulmonar.
- * Hemangioendotelioma.

D. Enfermedades pulmonares sépticas:
- *** Fibrosis quística**
- *** Bronquiectasias de otros orígenes (idiopáticas, postinfecciosas, síndrome de cilios inmóviles, síndrome de Kartagener).**

E. Grupo misceláneo:
- * Neumonía lipoidea.
- * Microlitiasis alveolar.
- * Proteinosis alveolar.
- * Hemosiderosis pulmonar idiopática.
- * Síndrome de distres respiratorio del adulto.
- * Displasia broncopulmonar.
- * Hipertrofia gigante de los ganglios linfáticos o enfermedad de Castelman.
- * Hernia diafragmática.
- * Deficiencia de proteína B surfactante.
- * Inmunodeficiencia común variable.
- * Aspergilosis broncopulmonar alérgica.
- * Carcinoma bronquioloalveolar.

NOTA: en negrita se indican aquellas entidades clínicas de indicación principal, universalmente aceptada

CRITERIOS GENERALES DE SELECCIÓN DE RECEPTORES

El protocolo de trasplante de nuestro Grupo sigue las líneas maestras generales para la selección de candidatos a TxP universalmente admitidas[1-3,25-28] (Tabla 2).

TABLA 2

CRITERIOS GENERALES DE SELECCIÓN DE RECEPTORES

- * Enfermedades parenquimatosas y/o vasculares de los pulmones en estadio avanzado, tanto desde el punto de vista clínico como funcional.
- * Ausencia de otras posibilidades de tratamiento médico o quirúrgico.
- * Evidencia de progresión de la enfermedad y esperanza de vida inferior a 1 ó 2 años.
- * Paciente activo y ambulatorio, con capacidad potencial de participar en un programa de rehabilitación.
- * Ausencia de contraindicaciones para la inmunosupresión.
- * Comprensión, aceptación y disposición para colaborar en las medidas diagnósticas y terapéuticas que se estimen necesarias.
- * Límites de edad: 55 años para el trasplante cardio-pulmonar, 60 años para el trasplante bipulmonar y 65 años para el trasplante unipulmonar.

El trasplante ha de ofertarse sólo a los pacientes que tienen una enfermedad pulmonar progresiva y avanzada, sin otras opciones terapéuticas posibles y con una alta probabilidad de muerte en un plazo de tiempo corto que generalmente oscila entre uno a dos años[1], según el tiempo habitual de permanencia de los pacientes en lista de espera en cada grupo de trasplante. No obstante, pese a la notable limitación funcional, es exigible que el paciente mantenga una situación activa suficiente como para mantenerse ambulatorio y capaz de participar en un programa de entrenamiento pretrasplante. Debe de evitarse la selección de malos candidatos en base tan solo a una situación clínica desesperada[2,25]. Los pacientes con enfermedad aguda, médicamente inestables o respirador-dependientes, no han sido considerados, por lo general, buenos candidatos a TxP. No obstante, algunos resultados aceptables publicados en pacientes que se encontraban sometidos a ventilación mecánica en el momento del trasplante[29], hacen que esta posibilidad se contemple en la actualidad de forma individualizada.

Los límites de edad establecidos para el TxP se han ido ampliando a lo largo de los últimos años[3,26,27,30]. El establecimiento de unos límites de edad para el trasplante surge de nuevo de la necesidad de ofertar un bien escaso, los órganos procedentes de cadáver, a aquellos pacientes en los cuales los resultados son previsiblemente mejores y que tienen una mejor relación beneficios/riesgos para este tipo de procedimientos. Datos del Registro de la Sociedad Internacional para el Trasplante de Corazón y Pulmón demuestran que los pacientes mayores de 55 años que son sometidos a un TxP tienen una supervivencia significativamente menor que los pacientes más jóvenes[7]. De cualquier modo, estos límites son puramente orientadores, pudiendo sobrepasarse en casos individualizados ya que, en cualquier caso, deben referirse más que a la edad cronológica, a la edad fisiológica de los pacientes.

El TxP es un procedimiento quirúrgico agresivo con unos índices de mortalidad no desdeñables, y que exige una buena disponibilidad para soportar el duro periodo postoperatorio y el estricto protocolo de seguimiento que este tratamiento conlleva. Estos aspectos han de ser conocidos y asumidos por los pacientes y por sus familiares.

MOMENTO DE LA EVALUACIÓN SEGÚN PATOLOGÍAS

La indicación del TxP ha de plantearse en el periodo evolutivo de la enfermedad en el cual el pronóstico vital se ve comprometido, por encima de las expectativas de supervivencia ofertadas por el trasplante. El paciente ha de mantener, no obstante, un estado vital -funcional, nutricional, psicológico- que le permita afrontar el procedimiento con las suficientes garantías de éxito. Este momento es lo que se denomina «ventana del trasplante» *(transplant window)*[2].

A la hora de establecer la ventana de trasplante, ha de tenerse en cuenta una serie de consideraciones[26]: a) el periodo en espera es, por lo general, más corto para los pacientes en los que se decide un trasplante unipulmonar que un bipulmonar y más corto en estos que en los que optan a un trasplante cardiopulmonar; b) los individuos con dimensiones corporales extremas, o muy grandes o muy pequeños, han de esperar más que los de talla mediana; c) el tiempo en lista de espera es menor para los receptores de grupos sanguíneos distintos al 0; d) la supervivencia en lista de espera se ve afectada por la enfermedad de base, de manera que los pacientes con enfisema son los que tienen menor riesgo de fallecer, los enfermos con fibrosis pulmonar tienen el mayor riesgo y los de fibrosis quística tienen un riesgo intermedio[31].

Aunque no hay parámetros inequívocos, existen unas líneas maestras, generalmente aceptadas, que nos ayudan a valorar cuál es el momento óptimo para la evaluación e inclusión en lista de espera a pacientes en cada una de las patologías principales[2,27,28] (Tabla 3).

TABLA 3

MOMENTO DE LA INDICACIÓN DE TRASPLANTE PULMONAR SEGÚN PATOLOGÍAS.

A. Enfermedades obstructivas no sépticas. Paradigma: enfisema pulmonar.
- * Estado funcional clase III de la New York Heart Association.
- * FEV1< 25% del valor predicho.
- * Hipoxemia, hipercapnia o hipertensión pulmonar clínicamente significativa.
- * Curso clínico: frecuentes reagudizaciones con riesgo vital.

B. Enfermedades restrictivas. Paradigma: fibrosis pulmonar idiopática.
- * Enfermedad sintomática y progresiva que no responde al tratamiento.
- * VC o TLC < 60 ó 70% del valor predicho.
- * Hipoxemia en reposo o durante el ejercicio.

C.Enfermedades pulmonares sépticas. Paradigma: fibrosis quística.
- * FEV1<30% del valor predicho o que sufre un rápido declinar, pese a ser >30%.
- * FEV1>30% con:
  - -rápido declinar.
  - -incremento en la severidad y frecuencia de las reagudizaciones infecciosas.
  - -complicaciones: hemoptisis amenazante y/o neumotórax.
  - -pérdida de peso que evoluciona a la caquexia.

* Sexo femenino, edad <18 años e índice de masa corporal <18 kg/m^2 son criterios de mal pronóstico, independientemente de los criterios funcionales.
* Hipoxemia con/sin hipercapnia.

D.Enfermedades vasculares. Paradigma: hipertensión pulmonar primaria.

* Enfermedad sintomática que, pese a un tratamiento óptimo, progresa hasta una situación funcional clase III ó IV de la New York Heart Association.
* Presión media en arteria pulmonar >55 mmHg.
* Presión media en aurícula derecha >15 mmHg.
* Indice cardíaco <2 l/min/m^2
* Ausencia de respuesta a fármacos vasodilatadores, como calcioantagonistas y prostaglandinas.

La decisión del momento en el que incluir en lista de espera para trasplante a los pacientes con enfisema siempre es difícil, pues estos pacientes, pese a un deterioro funcional importante, pueden mantenerse vivos durante mucho tiempo. Se ha demostrado que la mortalidad en lista de espera es significativamente menor en pacientes con enfisema que en otras enfermedades respiratorias crónicas[31,32], de modo que la indicación del trasplante en el enfisema, evaluada sólo en términos de supervivencia, ha sido cuestionada por algunos autores[33]. Por todo ello, el TxP está indicado en el enfisema cuando el deterioro funcional es muy severo y el paciente presenta un FEV1 inferior al 25% del valor predicho. En cualquier caso, no existen dudas sobre la indicación, si se evalúa la mejoría en la calidad de vida[34-36], ligada a la recuperación funcional de los pacientes trasplantados por enfisema[37].

La supervivencia de los enfermos con fibrosis pulmonar idiopática (FPI) se sitúa en torno al 50% a los 5 años, con un tiempo medio de vida tras el diagnóstico de 28,2 meses[38]. Son factores pronósticos favorables el sexo femenino, la edad joven, la linfocitosis en el lavado broncoalveolar, la presentación radiológica con imágenes pulmonares «en vidrio deslustrado» en la TAC de alta resolución[39] y sobre todo, la respuesta positiva al tratamiento esteroideo. Este último es un factor pronóstico de primera magnitud, de forma que la supervivencia a los cinco años varía del 43% en los respondedores, al 20% en los no respondedores[40]. Los pacientes con FPI en los que se hayan detectado datos clínico-funcionales de gravedad de la enfermedad, deberían de ser remitidos a un centro de trasplante lo más pronto posible, ya que la evolución en estos casos puede ser muy rápida. Por el contrario, pacientes con otras neumopatías restrictivas, como pueden ser histiocitosis X o linfangioleiomiomatosis, suelen tener una evolución mucho más lenta[41].

La fibrosis quística (FQ) es en la actualidad la principal indicación del trasplante bipulmonar, tanto en niños como en adultos[7,23]. Dilucidar cuál es el momento ideal para evaluar a un paciente con FQ de cara a un TxP es una cuestión particularmente difícil, ya que la evolución natural de la enfermedad es imprecisa[42]. En cualquier caso, la remisión de un paciente de FQ a un centro de TxP no debería dilatarse de modo que suponga una carrera contrarreloj con un paciente en situación precaria[43]. Además de la escasez de donantes, hay que tener en cuenta el mayor tiempo en lista de espera para los pacientes que, como los de FQ, precisan de un trasplante bipulmonar[1]. Un estudio retrospectivo de Karem y cols. muestra que un FEV1 < 30% del predicho, una PaO_2 < 55 mmHg y una $PaCO_2$ > 50 mmHg se asocian con una mortalidad próxima al 50% a los dos años[44]. Los índices de mortalidad son más elevados en los grupos de menor edad y de sexo femenino, por lo que es aconsejable que estos grupos sean evaluados más precózmente. El curso evolutivo es un importante factor a considerar, independientemente de los criterios funcionales, a la hora de decidir cuándo evaluar a un paciente con FQ para TxP. Es aconsejable evaluar a aquellos que presenten incremento del número de ingresos hospitalarios, pérdida progresiva de peso, mala calidad de vida[45] o situaciones complicativas como neumotórax o hemoptisis graves[1].

La hipertensión pulmonar primaria (HPP) es una condición asociada a un mal pronóstico y por lo general, a una limitada supervivencia. La incidencia de esta enfermedad se estima en 1 a 2 casos por millón de población[46]. Existen formas de hipertensión pulmonar, de expresión clínica y fisiopatológica similar a la HPP, asociadas a otras condiciones clínicas como hipertensión portal, infección por el VIH, consumo de drogas inhaladas o intravenosas, ingestión de fármacos anorexígenos y enfermedades del tejido conectivo. El registro del National Institutes of Health de los EEUU ha estimado una supervivencia media de 2.8 años para los pacientes con HPP. El pronóstico está estrechamente relacionado con el deterioro de la función hemodinámica del ventrículo derecho y el grado avanzado de disnea (clase III ó IV de la New York Heart Association)[47], de modo que son los parámetros clínicos y de función ventricular derecha los que se suelen utilizar como guía a la hora de establecer el momento de incluir en lista de espera para TxP a los pacientes con HPP. En la última década se han puesto en marcha nuevos tratamientos médicos en pacientes con HPP[48], como las prostaglandinas en infusión intravenosa continua[49]. Se ensaya también el uso inhalatorio de prostaglandinas[50] y óxido nítrico[51,52], en un intento de mejorar el curso clínico y el pronóstico de los pacientes. La infusión continua de prostaglandinas ha conseguido mejorar de forma dramática la evolución de los pacientes que responden a este tratamiento, de modo que la

mayoría pueden mantenerse adecuadamente en espera de TxP[53]. Es práctica común en los grupos de trasplante iniciar un tratamiento con prostaglandinas en perfusión continua e incluir en lista de espera a los pacientes que cumplan los criterios de afectación clínica y funcional. Se realizan evaluaciones periódicas, de tal manera que, en aquellos pacientes en los que se constata mejoría sustancial con el tratamiento médico se puede retrasar el trasplante, mientras que los que tienen respuesta escasa o nula a las prostaglandinas es más probable que lo requieran. Hay que considerar que, si bien en la mayoría de los pacientes que responden al tratamiento con prostaglandinas la respuesta se mantiene, no están libres de sufrir un deterioro súbito o una complicación con riesgo vital[54], por lo que el TxP debe de contemplarse en los pacientes con fallo ventricular derecho, pese al manejo médico óptimo con prostaglandinas[55].

Los enfermos con hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatía en situación de Eisenmenger suelen tener mejor pronóstico que los de HPP. En ellos el deterioro funcional tiene lugar tras un periodo de tiempo por lo general largo, por lo que la probabilidad de supervivencia de estos pacientes, en espera de un donante adecuado es alta[56]. El trasplante se debe de considerar en este grupo de pacientes cuando el grado de disnea es importante (clase III o IV de la New York Heart Association).

CONTRAINDICACIONES PARA EL TRASPLANTE PULMONAR

Conforme se ha ido avanzando en el desarrollo del TxP, las contraindicaciones para este tratamiento se han ido reduciendo o relativizando (Tabla 4).

TABLA 4

CONTRAINDICACIONES PARA EL TRASPLANTE PULMONAR

A.Contraindicaciones absolutas:
- * Enfermedad significativa de otros órganos o sistemas:
  - -cirrosis hepática, con bilirrubina>2 mg/dl.
  - -insuficiencia renal severa con aclaramiento de creatinina <50 ml/min.
  - -discrasia sanguínea significativa.
  - -enfermedad coronaria significativa o insuficiencia cardiaca izquierda (excepto para trasplante cardiopulmonar).
  - -enfermedad del sistema nervioso central.
- * Estado séptico.
- * Enfermedad aguda o en estado crítico.
- * Infecciones:
  - -infección por VIH.
  - -infección por el virus B de la hepatitis con HBsAg positivo.
  - -hepatopatía por virus C, demostrada por biopsia.
- * Enfermedad psiquiátrica significativa, abuso de alcohol o de otras sustancias adictivas.
- * Tabaquismo activo (menos de 6 meses de suspensión definitiva del hábito).
- * Enfermedad neuromuscular progresiva.
- * Enfermedad maligna previa no curada o con tratamiento presuntamente curativo en tiempo inferior a 5 años (excepto carcinoma basocelular o escamoso de piel).

B.Contraindicaciones relativas:
- * Colonización bronquial crónica por bacterias panresistentes, hongos o micobacterias no tuberculosas.
- * Fallo respiratorio agudo que requiera ventilación mecánica invasiva.
- * Afectación pleural extensa o pleurodesis previa.
- * Cirugía torácica mayor previa (lobectomía u otra cirugía de resección).
- * Enfermedad colágeno-vascular activa.
- * Necesidad de corticoides a dosis >0,3 mg/kg/día de prednisona o equivalente.
- * Vasculopatía periférica.
- * Deformidad torácica severa.
- * Obesidad o desnutrición por encima o por debajo de los valores establecidos.
- * Diabetes o hipertensión de difícil control.
- * Osteoporosis sintomática.
- * Inestabilidad psicosocial o falta de apoyo familiar.
- * Historia de mal cumplimiento terapéutico.

La existencia de enfermedad sistémica concomitante ha sido una contraindicación absoluta hasta hace poco tiempo[25], si bien, hoy en día este tipo de enfermedades no se considera una contraindicación *per se*. Cada caso ha de evaluarse de forma individual, prestando especial atención a detectar cualquier afectación de órganos vitales que pueda afectar al pronóstico y a los resultados del trasplante a largo plazo[3,57]. La afectación de órganos principales, distintos del pulmón, sí es una contraindicación absoluta para el TxP, en particular la afectación renal y hepática, debido al impacto de un buen número de fármacos y en particular de los inmunosupresores, sobre la función de estos órganos[26,58].

Muchos candidatos tienen riesgo de enfermedad coronaria debido a su edad, antecedentes de tabaquismo y otros factores. Las pruebas no invasivas de evaluación cardiaca tienen un valor limitado, de manera que a menudo está indicada la realización de un cateterismo cardiaco con angiografía coronaria en pacientes con factores de riesgo cardiovascular[59].

La infección activa por virus B de la hepatitis y la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, son consideradas en la actualidad contraindicaciones ab-

solutas para el TxP. La infección por el virus C de la hepatitis está presente en aproximadamente un 2% de los pacientes evaluados como candidatos a un TxP[60]. Se considerada actualmente una contraindicación al trasplante si se demuestra hepatopatía activa o cirrosis en una biopsia hepática[1-3,26,28].

Los pacientes trasplantados con antecedentes de enfermedad neoplásica maligna tienen un riesgo elevado de recidiva del tumor primario, favorecido por el tratamiento inmunosupresor. Un estudio retrospectivo sobre el registro de cánceres en pacientes trasplantados de riñón de Cincinnati, mostraba que el 53% de las recidivas tuvo lugar cuando el lapso de tiempo entre el tratamiento del cáncer y el trasplante, era inferior a 2 años; el 34% cuando el tiempo se alargaba entre 2 y 4 años y sólo el 13% cuando superaba los cuatro años [61]. Parece por tanto razonable esperar al menos dos años, tras el tratamiento presuntamente curativo de un cáncer, para considerar el TxP. Este tiempo es prudente alargarlo al menos hasta los cinco años ante determinados cánceres de riñón, colon, mama o melanomas[3].

La infección respiratoria crónica por hongos o por microorganismos multirresistentes o panrresistentes, común en los pacientes con fibrosis quística y otras neumopatías sépticas, ha sido ampliamente considerada una contraindicación absoluta para el TxP, debido al riesgo de infección tras el mismo[2]. El término de microorganismos multirresistentes hace referencia a aquellos que son resistentes a todos los agentes de dos de las siguientes clases de antibióticos: betalactámicos, aminoglucósidos y quinolonas; mientras que los microorganismos panrresistentes, son resistentes in vitro a todos los grupos de antibióticos[62]. La política de actuación está cambiando en la actualidad, ya que las modernas terapéuticas antibióticas por vía parenteral o inhalatoria ha permitido controlar mejor estas infecciones[63-65]. Se ha podido comprobar además, que el riesgo de complicaciones infecciosas en pacientes con infección crónica pretrasplante no es muy superior al de otros pacientes[66,67] y que los resultados del trasplante son similares en los pacientes infectados y en los no infectados[68]. Por todo ello, estos conceptos tienden a considerarse actualmente, aunque no de forma unánime, de un modo más relativo. Hasta que se disponga de información más amplia, cada programa ha desarrollado sus propias líneas de actuación[69].

En los inicios del TxP, la corticoterapia perioperatoria se consideró una contraindicación, por los posibles efectos deletéreos de los corticoides sobre el proceso de cicatrización[25]. Posteriormente se ha podido comprobar que dosis de hasta 0,3 mg de prednisona al día, no incrementan la morbimortalidad de los pacientes trasplantados[70], por lo que la corticoterapia es considerada actualmente una contraindicación relativa.

La resección de adherencias pleurales extensas o de paquipleuritis, ya sean secundarias a enfermedades o a procedimientos intrapleurales previos, no sólo prolonga la resección del pulmón nativo, alargando el tiempo de la intervención[71], sino que además origina una extensa superficie cruenta en la cavidad pleural que incrementa el riesgo de complicaciones hemorrágicas postoperatorias. Por ello, suponen una contraindicación relativa, a tener en cuenta sobre todo si se prevee que va a ser necesario el uso de circulación extracorpórea, y por tanto la anticoagulación, durante la intervención quirúrgica. El antecedente de cirugía de resección pulmonar previa añade al problema de las adherencias pleurales la disminución del tamaño de la cavidad pleural y retracción auricular que puede comprometer la realización de las anastomosis de las venas pulmonares[72].

TRASPLANTE PULMONAR URGENTE

Desde febrero de 1998, por acuerdo de los grupos de TxP de nuestro país, se admite la posibilidad de un Código Urgente o Código Cero para el TxP[73].

La solicitud de un Código Urgente sólo se podrá llevar a efecto en pacientes incluidos previamente en lista de espera y que precisen asistencia ventilatoria invasiva. La petición de un Código Cero para TxP ha de cursarse a la Organización Nacional de Trasplantes (ONT). La ONT es un organismo técnico dependiente del Ministerio de Sanidad y Consumo, sin atribuciones de gestión ni competencias ejecutivas específicas, que desarrolla una labor de coordinación, en materia de trasplantes, entre las distintas comunidades autónomas del Estado y sirve de enlace y de interlocutor con organismos similares de otros países[74]. Si la solicitud de Código Urgente es aceptada, conllevará prioridad nacional; es decir, el ofrecimiento al grupo solicitante de cualquier órgano donante con compatibilidad AB0 que surja en el territorio nacional o incluso que pudiera ser ofertado desde organismos internacionales.

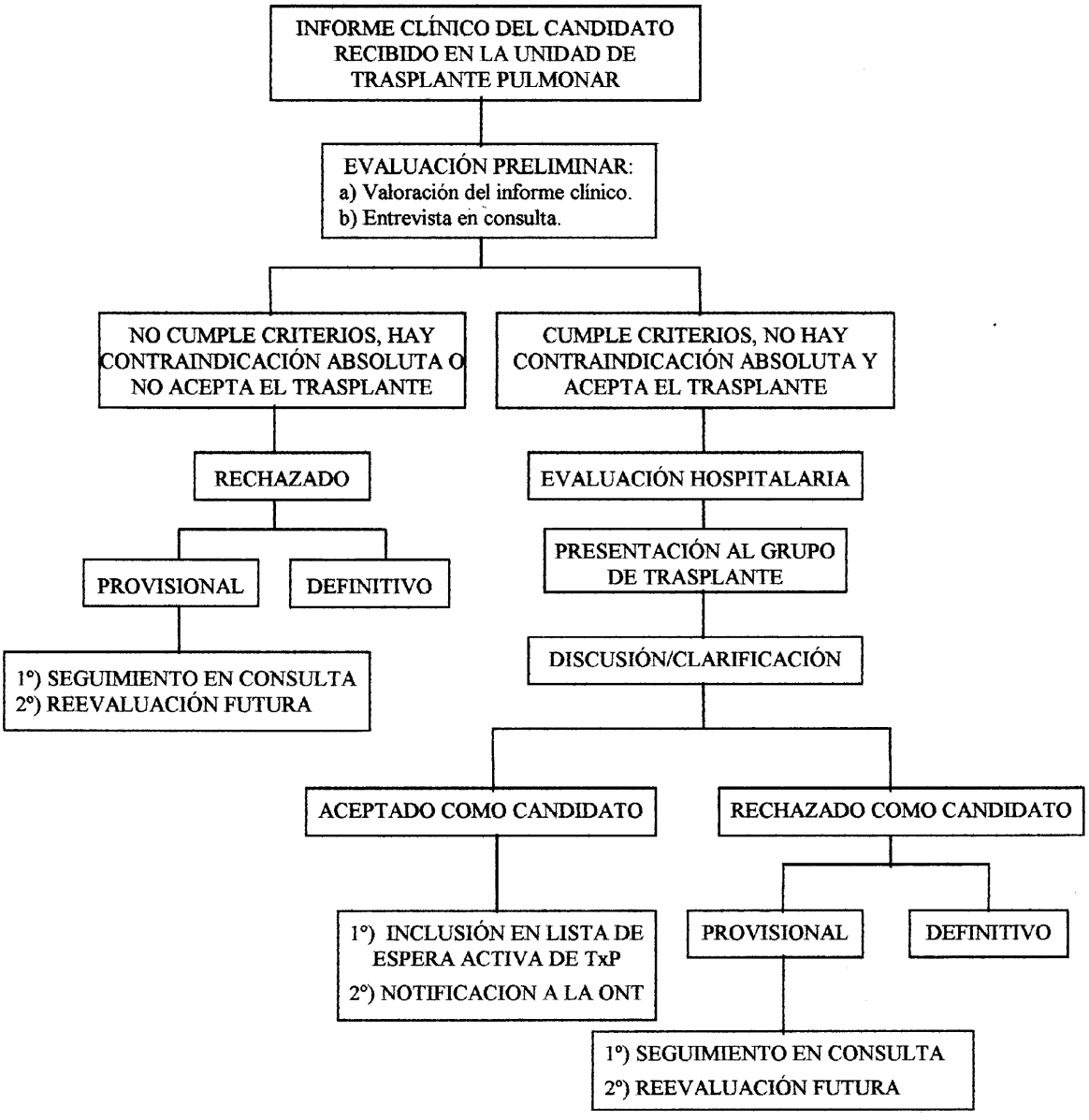
El tiempo de permanencia en Código Urgente es ilimitado y se puede mantener mientras concurran las circunstancias que lo motivaron -necesidad de ventilación mecánica invasiva- y a juicio del grupo solicitante, se mantengan los criterios de indicación de trasplante.

EVALUACIÓN DE CANDIDATOS

Con el fin de asegurar que el trasplante está justificado por la enfermedad de base y por la situación evolu-

tiva en la que se encuentra el paciente y que las posibilidades de éxito son razonablemente altas, se hace necesaria una evaluación de candidatos. En todos los grupos de trasplante, esta evaluación sigue un patron similar, con las particularidades propias de cada Centro[75]. En nuestro Programa se hace según el algoritmo que ilustra la Figura 1.

Fig 1. Algoritmo para la evaluación de candidatos a un transplante pulmonar



Abreviaturas: TxP: Transplante Pulmonar
ONT: Organización Nacional de Transplantes

A. Evaluación preliminar

Se lleva a cabo mediante: a) la valoración del informe clínico del paciente candidato, que es remitido a la Unidad de Trasplante Pulmonar por los médicos que lo solicitan y b) la entrevista en consulta con el paciente y sus familiares.

En esta fase inicial pueden ser excluidos un buen número de candidatos inadecuados Unas veces porque los pacientes no aceptan el trasplante tras haber sido informados con detenimiento acerca de este tratamiento, de sus beneficios y también de sus riesgos inmediatos y tardíos y de los sacrificios que comporta. Otros pacientes se descartan al no cumplir con los criterios generales o al presentar contraindicaciones absolutas para el TxP. Con esta preselección evitamos crear falsas expectativas a los pacientes y sus familiares y contribuimos a optimizar el coste de un tratamiento tan caro como es el TxP[76].

Se han propuesto protocolos de evaluación inicial a realizar en el centro de origen de los pacientes por los médicos que solicitan la valoración de trasplante[5]. Nosotros preferimos huir de la rigidez de los formatos cerrados o protocolizados y estamos abiertos a cualquier tipo de informe clínico. Lo que sí rogamos, es que la información sea lo más completa posible y ofrezca datos actualizados de la situación clínica y funcional de los pacientes. A destacar los siguientes:

1. Historia médica: antecedentes de neumopatías previas, de enfermedades neoplásicas y en general de cualquier enfermedad médica o quirúrgica. Antecedentes de embarazos y abortos en mujeres. Antecedentes de tabaquismo, consumo de alcohol o de otras sustancias adictivas.

2. Enfermedad actual: naturaleza de la misma; métodos diagnósticos y progresión. Grado de disnea y de discapacidad actual. Tratamientos previos y tratamiento actual. Especial interés en oxigenoterapia y antecedentes transfusionales.

3. Examen físico: especial atención a la evaluación cardiopulmonar y signos de *cor pulmonale*.

4. Pruebas complementarias: hemograma y bioquímica básica, serología VIH y de hepatitis B y C, radiografía de tórax y TAC torácica y pruebas de función respiratoria: espirometría y gasometría arterial basal.

B. Evaluación hospitalaria:

Se accede a ella una vez que la evaluación preliminar ha sido superada. Para ello el paciente ingresará en el Servicio de Neumología donde se someterá a un extenso protocolo de estudio (Tabla 5), similar en los distintos centros trasplantadores[1,6,21,25], que intenta aportar información acerca del estado funcional respiratorio, situación cardiaca, funcionalidad general de órganos vitales, estado nutricional, situación psicosocial y de cualquier otro aspecto de interés de cara a una posible inclu-

TABLA 5

ESTUDIO INTRAHOSPITALARIO DE CANDIDATOS A UN TRASPLANTE PULMONAR.

1. Perfil analítico:
   - *Hematimetria con recuento y fórmula leucocitarios.
   - *Bioquímica sanguínea: glucosa, urea, creatinina, sodio, potasio, calcio, fosfato, magnesio, hierro, colesterol, triglicéridos, urato, bilirrubina, CK, fosfatasa alcalina, AST, ALT, GGT, LDH, amilasa, proteínas totales, prealbúmina, transferrina, proteína enlazante del retinol.
   - *Sistemático de orina con sedimento.
   - *Aclaramiento de creatinina.
2. Hematología:
   - *Estudio de coagulación.
   - *Grupo sanguíneo AB0 y determinación de anticuerpos irregulares.
3. Inmunología:
   - *Determinación de anticuerpos citotóxicos mediante panel de anticuerpos reactivos.
   - *Tipaje HLA.
4. Estado infeccioso:
   - *Serología de virus de hepatitis B y C.
   - *Serología VIH.
   - *Serología luética.
   - *Serología de virus (citomegalovirus, herpes simplex, Ebstein-Barr, varicela-zoster).
   - *Prueba tuberculínica.
   - *Cultivo de esputo (en patologías sépticas).
   - *Baciloscopias seriadas de esputo (si la prueba tuberculínica es positiva o existen secuelas radiológicas sugestivas de tuberculosis residual).
5. Evaluación radiológica:
   - *Radiografias de tórax (posteroanterior y lateral), de senos paranasales y de columna.
   - *Mamografia o ecografla mamaria en mujeres.
   - *Ecografia abdómino-pélvica.
   - *TAC o TACAR torácica.
   - *TC coronal de senos paranasales en patologías sépticas.
6. Evaluación funcional respiratoria:
   - *Espirometría con determinación de volúmenes pulmonares y difusión de CO.
   - *Gasometría arterial basal.
   - *Gammagrafla pulmonar de perfusión cuantitativa y diferencial.
7. Evaluación cardiológica;
   - *Electrocardiograma.
   - *Ecocardiografia *doppler* sin/con contraste.
   - *Ecocardiografia transesofágica, en casos seleccionados.
   - *Ventrículografia isotópica con cuantificación de las fracciones de eyección de ambos ventrículos.
   - *Cateterismo cardiaco y coronariografia, si existen factores de riesgo o sospecha clínica de cardiopatía isquémica.
8. Valoración de diversos servicios y especialidades:
   - *Cardiología.
   - *Nutrición.
   - *Rehabilitación.
   - *Psicólogo.
   - *Ginecología, en mujeres.
   - *Cirugía Maxilofacial (electiva, según estado dental).

sión en lista de espera para TxP.

C. Evaluación final de candidatos por el Grupo de Trasplante Pulmonar

El Grupo de Trasplante Pulmonar en nuestro Hospital está integrado esencialmente por miembros de los servicios de Neumología, Cirugía Torácica, Rehabilitación, Anestesia, Coordinación de trasplantes y UCI de adultos y pediátrica, aunque cuenta con el apoyo de una gran diversidad de medios y de recursos humanos del Hospital, donde destacan los servicios y unidades de Salud Mental, Cardiología, Nutrición, Enfermedades Infecciosas, etc.

Completada la evaluación hospitalaria se elabora un informe clínico de cada paciente, que es presentado a un Comité de Trasplante Pulmonar, constituido por miembros de los diversos Servicios y Unidades que forman el Grupo de Trasplante. El Comité se reúne semanalmente y evalúa cada caso, abriéndose un debate donde cada miembro puede expresar su opinión sobre el mismo. Tras el debate y clarificación de los datos, el Comité de Trasplante toma la decisión de aceptar o no al paciente, tal como se indica en el algoritmo de la Figura 1.

Los pacientes aceptados se incluirán en lista de espera activa para TxP y en un programa de rehabilitación que durará hasta que el trasplante tenga lugar. Iniciamos un régimen de visitas periódicas en consulta, cuyo objetivo fundamental es mantener al paciente tanto física como psíquicamente lo más estable posible, a fin de conservar su confianza y que en su día pueda soportar la intervención quirúrgica y el postoperatorio en las mejores condiciones posibles[77].

BIBLIOGRAFÍA

1. Smith CM. Patient selection, evaluation, and preoperative management for lung transplant candidates. Clin Chest Med 1997; 18:183-98.
2. Arcasoy SM, Kotloff RM. Lung transplantation. N Engl J Med 1999; 340:1081-91.
3. Maurer JR, Frost AE, Estenne M, Higenbottam T, Glanville AR. International guidelines for the selection of lung transplant candidates. J Heart Lung Transplant 1998; 17:703-9.
4. Lama R. Evaluación y selección de pacientes candidatos a trasplante pulmonar. Neumosur 1994; 6:5-8.
5. Varela A, Román A, de Lucas P, Morales P, Lama R, Carreño MC. Estudio y seguimiento del receptor de un trasplante pulmonar. En: JA Caminero Luna y L Fernández Fau, eds. Recomendaciones SEPAR, Barcelona: Ediciones Doyma 1998:299-330.
6. Lynch JP, Trulock EP. Recipient selection. Semin Resp Crit Care Med 1996; 17:109-17.
7. Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Fiol B, Boucek MM, Novick RJ. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: fifteenth official report-1998. J Heart Lung Transplant 1998; 17:656-68.
8. Pigula FA, Griffith BP, Zenati MA, Dauber JH, Yousem SA, Keenan RJ. Lung transplantation for respiratory failure resulting from systemic disease. Ann Thorac Surg 1997; 64:1630-4.
9. Biørtuft Ø, Foerster A, Boe J, Geiran O. Single lung transplantation as treatment for end-stage pulmonary sarcoidosis: recurrence of sarcoidosis in two different lung allografts in one patient. J Heart Lung Transplant 1994; 13:24-9.
10. Judson MA. Lung transplantation for pulmonary sarcoidosis. Eur Respir J 1998; 11:738-44.
11. Nine JS, Yousem SA, Paradis IL, Keenan R, Griffith BP. Lymphangioleiomyomatosis: recurrence after lung transplantation. J Heart LungTransplant 1994; 13:714-9.
12. Etienne B, Bertocchi M, Gamondes JP, Thévenet F, Boudard C, Wiesendanger T, et al. Relapsing pulmonary Langerhans cell histiocytosis after lung transplantation. Am J Respir Crit Car Med 1998; 157:288-91.
13. Habib SB, Congleton J, Carr D, Partridge J, Corrin B, Geddes DM, et al. Recurrence of recipient Langerhans'cell histiocytosis following bilateral lung transplantation. Thorax 1998; 53:323-5.
14. Frost AE, Keller CA, Brown RW, Noon GP, Short HD, Abraham JL, et al. Giant cell interstitial pneumonitis. Disease recurrence in the transplanted lung. Am Rev Respir Dis 1993; 148:1401-4.
15. Parker LA, Novotny DB. Recurrent alveolar proteinosis following double lung transplantation. Chest 1997; 111:1457-8.
16. Baz MA, Kussin PS, Van Trigt P, Davis RD, Roggli VL, Tapson VF. Recurrence of diffuse panbronchiolitis after lung transplantation. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151:895-8.
17. Garver Jr RI, Zorn GL, Wu X, McGiffin DC, Young Jr KR, Pinkard NB. Recurrence of bronchioloalveolar carcinoma in transplanted lung. N Engl J Med 1999; 340:1071-4.
18. Yeatman M, McNeil K, Smith JA, Stewart S, Sharples LD, Higenbottam T, et al. Lung transplantation in patients with systemic diseases: an eleven-year experience at Papworth Hospital. J Heart Lung Transplant 1996; 15:144-9.

19. Hill AT, Thomson RA, Wallwork J, Stableforth DE. Heart lung transplantation in a patient with end stage lung disease due to common variable immunodeficiency. Thorax 1998; 53:622-3.
20. Huddleston CB, Exil V, Canter CE, Mendeloff EN. Scimitar syndrome presenting in infancy. Ann Thorac Surg 1999; 67:154-9.
21. Bolman RM. General recipient selection criteria. En: G.A. Patterson y L. Courad, eds. Lung transplantation. Elsevier Science B.V., 1995:17-28.
22. Stillwell PC, Mallory Jr GB. Pediatric lung transplantation. Clin Chest Med 1997; 18:405-14.
23. Boucek MM, Novick RJ, Bennett LE, Fiol B, Keck BM, Hosenpud JD. The Registry of the International Society of Heart and Lung Transplantation: second official pediatric report-1998. J Heart Lung Transplant 1998; 17:1141-60.
24. Frías M, Montero C, Ibarra I, Ulloa E, Muñoz J, Velasco M, et al. Primer programa nacional de trasplante pulmonar infantil: experiencia en Cuidados Intensivos Pediátricos. An Esp Pediatr 1999; 50:581-6.
25. Marshall SE, Kramer MR, Lewiston NJ, Starnes VA, Theodore J. Selection and evaluation of recipients for heart-lung and lung transplantation. Chest 1990; 98:1488-94.
26. Estenne M, Maurer JR. Candidate selection criteria for lung transplantation. Curr Opin Org Transplant 1998; 3:213-7.
27. Trulock EP. Lung transplantation. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155:789-818.
28. Paradis IL, Zuhdi N. Trasplante pulmonar en 1997. Rev Chil Enf Respir 1997; 13:146-64.
29. Flume PA, Egan TM, Westerman JH, Paradowski LJ, Yankaskas JR, Detterbeck FC, et al. Lung transplantation for mecanically ventilated patients. J Heart Lung Transplant 1994; 13:15-21.
30. Harjula ALJ, Baldwin JC, Oyer PE, Stinson EB, Shumway NE. Recipient selection for heart-lung transplantation. Scand J Thor Cardiovasc Surg 1988; 22:193-6.
31. De Meester J, Smits JMA, Persijn GG, Haverich A. Lung transplant waiting list: differential outcome of type of end-stage lung disease, one year after registration. J Heart Lung Transplant 1999;18: 563-71.
32. Geertsma A, TenVergert EM, Bonsel GJ, de Boer WJ, van der Bij W. Does lung transplantation prolong life? A comparison of survival with and without transplantation. J Heart Lung Transplant 1998; 17:511-6.
33. Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Edwards EB, Novick RJ. Effect of diagnosis on survival benefit of lung transplantation for end-stage lung disease. Lancet 1998; 351:24-7.
34. Vaquero JM, Lama R, Santos F, Mayordomo F, Salvatierra A, Cerezo F, et al. Valoración de la calidad de vida y capacidad funcional pre y postrasplante de los pacientes afectos de EPOC. Neumosur 1999; 11:99-106.
35. TenVergert EM, Essink-Bot ML, Geertsma A, van Enckevort PJ, de Boer WJ, van der Bij W. The effect of lung transplantation on health-related quality of life. Chest 1998; 113:358-64.
36. Dew MA, Switzer GE, Goycoolea JM, Allen AS, DiMartini A, Kormos RL, et al. Does transplantation produce quality of life benefits? Transplantation 1997; 64:1261-73.
37. de Pablo A, Morales P, Roman A, Lama R, García-López F, Borro JM, et al. EPOC y trasplante pulmonar: resultados en España. Arch Bronconeumol 1999; 35:334-8.
38. Schwartz DA, Helmers RA, Galvin JR, Van Fossen DS, Frees KL, Dayton CS, et al. Determinats of survival in idiopathic pulmonary fibrosis Am J Respir Crit Care Med 1994; 149:450-4.
39. Egan J. Pharmacologic therapy of idiopathic pulmonary fibrosis. J Heart Lung Transplant 1998; 17:1039-44.
40. Jackson LK. Idiopathic pulmonary fibrosis. Clin Chest Med 1982; 3:579-93.
41. Andréassian B, Pariente R, Duchatelle JP, Mal H, Jebrak G. Selection criteria and preoperative manegement. Obstructive and restrictive lung disease. En: G.A. Patterson y L. Courad, eds. Lung transplantation. Elsevier Science B.V., 1995:35-51.
42. Lama R, Santos F, Salvatierra A. Trasplante pulmonar en la fibrosis quística. En: F. J. Dapena Fernández, ed. Fibrosis-quística. Atención integral, manejo clínico y puesta al día. Salobreña, Granada: Editorial Alhulia, 1998:467-505.
43. Morales P, Lama R, Sánchez R, Bravo C, Ferreiro MJ, Lázaro-Carrasco MT. Trasplante pulmonar: experiencia en España. En: A. Salcedo Posadas y M. D. García Novo, eds. Fibrosis quística. 1997:331-46.
44. Karem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. N Engl J Med 1992; 326:1187-91.
45. Kotloff RM, Zuckerman JB. Lung transplantation for cystic fibrosis. Special considerations. Chest 1996; 109:787-98.
46. Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. Chest 1993; 104:236-50.
47. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from a National Prospective Registry. Ann Intern Med 1991; 115:343-9.
48. Butt AY, Higenbottam T. New therapies for primary pulmonary hypertension. Chest 1994; 105 (supl.):21S-25S.
49. Higenbottam T, Butt AY, McMahon A, Westerbeck R, Sharples L. Long term intravenous prostaglandin (Epoprostenol or Iloprost) for treatment of severe pulmonary hypertension. Heart 1998; 80:151-5.
50. Olschewski, H, Walmrath D, Schermuly R, Ghofrani HA, Grimminger F, Seeger W. Aerosolized prostacyclin and Iloprost in severe pulmonary hypertension. Ann Intern Med 1996; 124:820-4.
51. Channick RN, Yung GL. Long-term use of inhaled nitric oxide for pulmonary hypertension. Respir Care 1999; 44:212-9.
52. Bacha E. Perioperative use of inhaled nitric oxide for heart and lung transplantation. Respir Care 1999; 44:205-9.
53. Conte JV, Gaine SP, Orens JB, Harris T, Rubin LJ. The influence of continuous intravenous prostacyclin therapy for primary pulmonary hypertension on the timing and outcome of transplantation. J Heart Lung Transplant 1998; 17:679-85.
54. Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. N Engl J Med

1997; 336:111-7.
55. McLaughlin VV, Rich S. Pulmonary hypertension-Advances in medical and surgical interventions. J Heart Lung Transplant 1998; 17:739-43.
56. Kriett JM, Jamieson SW. Surgical management of pulmonary hypertension. Semin Resp Crit Care Med 1996;17: 149-58.
57. Levine SM, Anzueto A, Peters JI, Calhoon JH, Jenkinson SG, Bryan CL. Single lung transplantation in patients with systemic disease. Chest 1994; 105:837-41.
58. Myers BD, Ross J, Newton L, Luetscher J Perlroth M. Cyclosporine associated chronic nephropathy. N Engl J Med 1984; 311:699-705.
59. Thaik CM, Semigran MJ, Ginns L, Wain JC, Dec GW. Evaluation of ischemic heart disease in potential lung transplant recipients. J Heart Lung Transplant 1995; 14:257-66.
60. Cotler SJ, Jensen DM, Kesten S. Hepatitis C virus infection and lung transplantation: a survey of practices. J Heart Lung Transplant 1999; 18:456-9.
61. Penn I. The effect of immunosupression on pre-existing cancers. Transplantation 1993; 55:742-7.
62. North American Cystic Fibrosis Foundation. Microbiology and infectious disease in cystic fibrosis consensus conference. Concepts in care. Bethesda, Maryland, 1994;5(1); 1-25.
63. Ramsey BW. Management of pulmonary disease in patients with cystic fibrosis. N Engl J Med 1996; 335:179-88.
64. Ramsey BW, Dorkin HL, Eisenberg JD et al. Efficacy of aerosolized tobramycine in patients with cystic fibrosis. N Engl J Med 1993; 328:1740-6.
65. Bauldoff GS, Nunley DR, Manzetti JD, Dauber JH, Keenan RJ. Use of aerosolized colistin sodium in cystic fibrosis patients awaiting lung transplantation. Transplantation 1997; 64:748-52.
66. Flume PA, Egan TM, Paradowski LJ, Detterbeck FC, Thomson JT, Yankaskas JR. Infectious complications of lung transplantation. Impact of cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149:1601-7.
67. Paradowski LJ. Saprophytic fungal infections and lung transplantation-Revisited. J Heart Lung Transplant 1997; 16:524-31.
68. Aris RM, Gilligan PH, Neuringer IP, Gott KK, Rea J, Yankaskas JR. The effects of panresistant bacteria in cystic fibrosis patients on lung transplant outcomes. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155:1699-1704.
69. Yankaskas JR, Mallory Jr GB, and the Consensus Committee. Lung transplantation in cystic fibrosis. Consensus conference statement. Chest 1998; 113:217-26.
70. Schäfers HJ, Wagner TOF, Demertzis S, Hamm M, Wahlers T, Cremer J, et al. Preoperative corticosteroids. A contraindication to lung transplantation?. Chest 1992; 102:1522-5.
71. Dusmet M, Winton TL, Kesten S, Maurer J. Previous intrapleural procedures do not adversely affect lung transplantation. J Heart Lung Transplant 1996; 15:249-54.
72. Astudillo J. Trasplante pulmonar. Aspectos clínicoquirúrgicos. En: J.R. Prous Editores SA. Actualizaciones SEPAR (vol. 1). Barcelona, 1995:17-32.
73. Ministerio de Sanidad y Consumo. Organización Nacional de Trasplantes. Criterios de distribución 1998.
74. Matesanz R, Miranda B, Fernández M, de Felipe C, Naya M, González-Posada JM. Actividad trasplantadora en España. La Organización Nacional de Trasplantes. En: V. Cuevas-Mons y J. L. del Castillo Olivares, eds. Introducción al trasplante de órganos y tejidos. Madrid: Arán Ediciones, 1999:495-517.
75. Mannes GPM, de Boer WJ, van der Bij W, Grevink RG, Koëter GH, and the Groningen Lung Transplantation Group. Three hundred patients referred for lung transplantation. Experience of the Duch Lung Transplantation Program. Chest 1996; 109:408-13.
76. Al MJ, Koopmanschap MA, van Enckevort PJ, Geerstma A, van der Bij W, de Boer WJ, et al. Cost-effectiveness of lung transplantation in the Netherlands. A scenario analysis. Chest 1998; 113:124-30.
77. Lama R, Sánchez R, Ruiz P. Control de los enfermos en lista de espera. En: G. Ramos Seisdedos, ed. Actualización en Cirugía Torácica. Secretariado de publicaciones e intercambio científico Universidad de Valladolid, 1997:149-52.