

TRASPLANTE PULMONAR: SELECCIÓN DE CANDIDATOS, MOMENTO DEL TRASPLANTE Y ELECCIÓN DEL PROCEDIMIENTO

Mayte Lázaro-Carrasco de la Fuente, Maribel Barrio Gómez de Agüero, Cristina López García-Gallo, Gemma Díaz Nuevo

INTRODUCCIÓN

El objetivo del trasplante pulmonar (TXP) es mejorar la supervivencia y calidad de vida de pacientes con enfermedad pulmonar avanzada e irreversible. Esta ganancia en supervivencia está bien establecida en pacientes con fibrosis quística (FQ), fibrosis pulmonar (FPI) e hipertensión pulmonar (HTP)⁽¹⁾.

Se estima que España realiza hasta el 6% de los trasplantes a nivel mundial, cifra en aumento constante dado el elevado número de donaciones de que disponemos en este país⁽²⁾.

La selección del receptor es uno de los aspectos más importantes para el éxito de un programa de trasplante. Los candidatos deben cumplir unos criterios generales y otros específicos según la enfermedad de base, de acuerdo con las recomendaciones propuestas por la *International Society for Lung and Heart Transplantation* (ISHLT) en 2006⁽³⁾.

La mayoría de las recomendaciones que aparecen en este capítulo se basan en la opinión de expertos, estudios retrospectivos y en los registros nacionales e internacionales.

SELECCIÓN DE CANDIDATOS

Indicaciones generales

En principio, son subsidiarios de TXP aquellos pacientes con enfermedad pulmonar crónica en estadio avanzado, con evidencia de progresión de la misma, supervivencia estimada inferior a los 2 años y una vez empleados todos los recursos terapéuticos disponibles. Además, el paciente debe estar adecuadamente informado y estar dispuesto a cumplir el tratamiento⁽³⁾.

Contraindicaciones absolutas

Las situaciones descritas a continuación se consideran contraindicaciones absolutas ya que hacen muy poco probable que aumente la supervivencia del paciente después del trasplante.

- Diagnóstico de cáncer en los últimos 2 años, con excepción de tumores de piel basocelular o escamoso. En general, se recomienda un periodo libre de enfermedad de entre 3 y 5 años. Sin embargo, es necesario un periodo libre de enfermedad de 5 años en el cáncer renal extracapsular, el cáncer de mama estadio II o de alto grado, el cáncer de colon en estadios superiores al A de Dukes y el melanoma estadio III o superior. Aunque el cáncer de pulmón contraindica el trasplante, los pacientes con un carcinoma bronquioloalveolar pueden valorarse de forma individualizada.
- Disfunción de órganos vitales (hígado, riñón, corazón...). En estos casos se puede considerar un trasplante combinado. Destacar que:
 - El paciente no debe padecer enfermedad coronaria significativa intratable. Sin embargo, aquellos pacientes con lesiones susceptibles de tratamiento pueden ser valorados de forma individualizada.
 - La FE de VI debe ser superior al 40% medida por cateterismo cardiaco. Si la disfunción es importante, se puede valorar un trasplante cardiopulmonar.
- Infección sistémica no controlada.
- Pacientes con hepatitis B o C y enfermedad hepática asociada.

- Deformidad significativa de la pared torácica o de la columna y enfermedad neuromuscular progresiva.
- Falta de adherencia al tratamiento, insuficiente colaboración en la realización de pruebas diagnósticas o de seguimiento, inestabilidad psicológica o familiar grave o incapacidad para seguir el programa de rehabilitación pretrasplante.
- Presencia de hábitos tóxicos (tabaco, drogas, alcohol, narcóticos...) los 6 meses previos al trasplante.
- Adecuado estado nutricional con un peso entre el 70 y el 130 % del peso ideal.

Contraindicaciones relativas

Se debe realizar una valoración individualizada en cada caso, ya que la suma de varias contraindicaciones relativas puede aumentar el riesgo. Se debe considerar:

- Edad superior a los 65 años para el trasplante unipulmonar, mayor de 60 años para el bipulmonar y mayor de 55 años para el cardiopulmonar. El último Consenso Internacional incide en considerar para trasplante a aquellos pacientes en el límite de edad sin comorbilidad asociada⁽⁵⁾.
 - Pacientes en ventilación mecánica invasiva. En estos casos también se debe tener en cuenta si el paciente ya ha sido valorado para trasplante. La ventilación no invasiva no se considera una contraindicación, ya que puede servir como puente al trasplante.
 - Colonización del tracto respiratorio por gérmenes resistentes.
 - Osteoporosis severa o sintomática.
 - Patología asociada de difícil manejo (hipertensión arterial, reflujo gastroesofágico, diabetes...).
 - Cirugía torácica previa.
 - Tratamiento con esteroides sistémicos a dosis superior a los 20 mg cada 24 horas.
 - En pacientes con infección VIH la experiencia es muy limitada. Si bien, en algunos centros se ha trasplantado a estos pacientes con resultados aceptables⁽⁴⁾.
- Los pacientes con FQ, por las peculiaridades de su enfermedad, merecen algunas consideraciones específicas:
 - La colonización del tracto respiratorio por *Burkholderia cenocepacia* y por *Mycobacterium abscessus* tiene un efecto negativo sobre la supervivencia posttrasplante. Sin embargo, se consideran contraindicaciones relativas porque en algunos centros con experiencia y resultados aceptables se sigue trasplantando a estos pacientes. Cuando se aceptan, deben ser tratados agresivamente antes del trasplante para disminuir la carga bacteriana. Después del trasplante se recomienda administrar pautas de inmunosupresión más bajas y mantener el tratamiento antibiótico⁽⁵⁾.
 - La mayoría de los pacientes con FQ están colonizados por *Pseudomonas aeruginosa* resistentes en el momento del trasplante y es muy frecuente que se sigan aislando en el postrasplante inmediato. Sin embargo, no se considera una contraindicación ya que estudios recientes demuestran que el impacto del patrón de resistencias sobre la supervivencia postrasplante es mínimo⁽⁶⁾.
 - La colonización por *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans* y *Staphylococcus aureus* meticilina resistente no ha demostrado que modifique la supervivencia postrasplante, por lo que no lo contraindica^(7,8).
 - La colonización pretrasplante por mohos, especialmente por *Aspergillus* sp., aumenta la morbimortalidad postrasplante, ya que su aislamiento se asocia a complicaciones de la sutura bronquial y al desarrollo de enfermedad pulmonar invasiva en el 6-16 % de los casos. Por este motivo, se administra profilaxis antifúngica en el postoperatorio inmediato y en algunos programas también se trata pretrasplante^(9,10).
 - Los pacientes con aspergilosis broncopulmonar alérgica, aspergilosis pul-

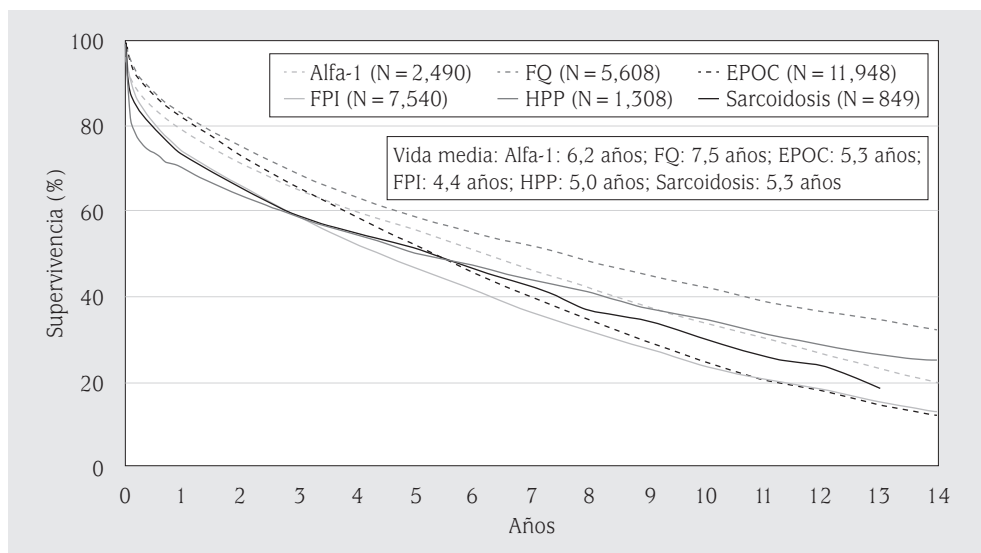


FIGURA 1. Supervivencia Kaplan-Meier según la enfermedad de base. Alfa-1: enfisema por déficit de alfa 1 antitripsina; FQ: fibrosis quística; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FPI: fibrosis pulmonar idiopática; HPP: hipertensión pulmonar primaria.

monar invasiva e infección activa por *Mycobacterium tuberculosis* se deben tratar antes del trasplante.

- Hasta el 15% de los pacientes con FQ presentan afectación hepática. Cuando la hepatopatía es severa se debe valorar la posibilidad de un trasplante combinado pulmonar y hepático⁽¹¹⁾.
- Es importante recordar que la incidencia de osteoporosis en pacientes con FQ aumenta con la edad y que puede llegar a afectar hasta al 14% de estos pacientes mayores de 18 años, por lo que se debe detectar y tratar precozmente⁽¹²⁾.

MOMENTO DEL TRASPLANTE

En general, se debe considerar enviar a un paciente para valorar trasplante pulmonar cuando se estime que tiene aproximadamente un 50% de posibilidades de sobrevivir en los próximos 2 a 3 años⁽¹³⁾.

Se considera que se ha alcanzado el momento o ventana del trasplante cuando la expectativa y calidad de vida son lo suficientemente malas como para precisar el trasplan-

te, pero la situación física del paciente es lo suficientemente buena como para superar la intervención.

La decisión de cuándo remitir a un paciente a una unidad de trasplante dependerá del médico que le lleva y la decisión de si se acepta e incluye en lista dependerá de la Unidad de Trasplante. Esto último, a su vez, va a depender de tres factores: ganancia de supervivencia con el trasplante, pronóstico de la enfermedad de base y tiempo estimado en lista de espera.

Supervivencia con el trasplante

Según el último Registro Internacional, la supervivencia media global para el trasplante en 2012 fue de 5,5 años. Además, se aprecia un aumento de la supervivencia tanto a corto como a largo plazo en la última década.

Según la enfermedad de base, los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y FQ son los que presentan mejor supervivencia precoz, mientras que los pacientes con FQ e HTP son los que presentan mejor supervivencia a los 10 años del trasplante⁽¹⁴⁾ (Fig. 1).

Pronóstico de la enfermedad de base

Aunque es difícil predecir la expectativa de vida de un paciente en concreto, existen recomendaciones específicas para cada enfermedad que ayudan a decidir en qué momento se deben enviar a una Unidad de Trasplante y cuando deben entrar en lista de espera⁽⁵⁾.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Esta patología constituye la primera indicación de trasplante pulmonar.

Determinar el momento más adecuado para el trasplante es complicado, ya que existen pacientes muy sintomáticos pero con buen pronóstico y al contrario.

La supervivencia de estos pacientes viene determinada no solo por el FEV₁, también por la DL_{CO}, el índice de masa corporal (IMB), el grado de disnea, la tolerancia al ejercicio, la hipoxemia, la hipercapnia y la edad^(15,16).

En estos momentos, el índice *Body, Obstruction, Densitometry, Exercise* (BODE), es el más empleado para evaluar el pronóstico de estos pacientes. Es una escala que analiza los parámetros que indica su nombre con una puntuación del 1 al 10. Se ha descrito que los pacientes con un BODE entre 7 y 10 tienen una mortalidad del 80 % a 52 meses⁽¹⁷⁾.

Sin embargo, este sistema no incluye algunas variables que también han mostrado valor pronóstico como los ingresos hospitalarios o la hipertensión pulmonar.

Actualmente se recomienda remitir a una Unidad de Trasplante a aquellos pacientes con un BODE mayor de 5, e incluir en lista de espera a los pacientes con puntuaciones BODE entre 7 y 10. En pacientes con una puntuación superior, se deben tener en cuenta los ingresos por agudización, la presencia de HTP y una DLCO inferior al 20 % (Tabla 1).

Enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID)

Esta entidad engloba a un conjunto de enfermedades de las que la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) o neumonía intersticial usual (NIU) representa la segunda indicación

TABLA 1. Criterios de trasplante en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

- **Derivación:** pacientes con BODE > 5
- **Inclusión en lista de espera:** pacientes con BODE entre 7 y 10 y uno de los siguientes:
 - Hospitalización por exacerbación asociada a hipercapnia aguda (pCO₂ > 50 mmHg)
 - HTP y/o *cor pulmonale* a pesar de oxígeno suplementario
 - FEV₁ y/o DL_{CO} < 20 % o enfisema homogéneo

BODE: *índice Body, Obstruction, Densitometry, Exercise*; HTP: *hipertensión pulmonar*. FEV₁: *volumen espiratorio forzado en el primer segundo*; DL_{CO}: *factor de transferencia pulmonar de monóxido de carbono*.

de TXP. Estos pacientes deben ser remitidos precozmente a una Unidad de Trasplante ya que el tiempo medio de supervivencia desde el diagnóstico es de 3 años y, además, es la enfermedad que presenta mayor mortalidad en lista de espera.

Es deseable disponer del diagnóstico histológico ya que las formas de EPID distintas de la NIU presentan un mejor pronóstico. También es importante recordar que los pacientes con neumonía intersticial no específica (NINE) tienen mejor pronóstico aunque este empeora a medida que aparecen rasgos de NIU⁽¹⁸⁾.

Desde el punto de vista funcional, las variables predictoras de mortalidad son el descenso de la FVC superior al 10 % y la DL_{CO} inferior al 40 %⁽¹⁹⁾. Además, el descenso de la saturación de oxígeno por debajo del 88 % durante la prueba de caminar 6 minutos también se ha asociado a mal pronóstico⁽²⁰⁾.

Por otro lado, aquellos pacientes con lesiones morfológicas características de NIU en la tomografía computarizada (TC) como el pulmón en panal, tienen una supervivencia inferior que los pacientes con lesiones en vidrio deslustrado.

TABLA 2. Criterios de trasplante en la fibrosis pulmonar

- **Derivación:** pacientes con evidencia histológica o radiográfica de NIU o con evidencia histológica de NINE fibrótica
- **Inclusión en lista de espera:** pacientes con NIU y uno de los siguientes:
 - $DL_{CO} < 40\%$ del predicho
 - Disminución de al menos un 10% en la FVC durante 6 meses de seguimiento
 - Oximetría $< 88\%$ durante la realización de la prueba de caminar 6 minutos
 - Evidencia de panalización en la TACAR

NIU: neumonía intersticial usual; NINE: neumonía intersticial no específica; DL_{CO} : factor de transferencia pulmonar de monóxido de carbono; FVC: capacidad vital forzada; TACAR: tomografía computarizada de alta resolución.

Se recomienda remitir a una Unidad de Trasplante a los pacientes con evidencia histológica o radiográfica de NIU (independientemente de las cifras de FVC) y a los pacientes con evidencia histológica de NINE fibrótica. Se recomienda incluir en lista de espera a los pacientes con NIU y cifras de $DL_{CO} < 40\%$, descenso de la FVC $> 10\%$ en 6 meses, oximetría $< 88\%$ durante la realización de la prueba de caminar 6 minutos o evidencia de panalización en la TACAR (Tabla 2).

Fibrosis quística

Es la tercera indicación de trasplante pulmonar y la primera para el trasplante bilateral.

Establecer el pronóstico y estimar la supervivencia de estos pacientes es complejo ya que el curso de la enfermedad es variable, lo que hace complicado desarrollar modelos pronósticos fiables.

En la práctica diaria se deben considerar tanto el criterio del médico remitente como las variables pronósticas para indicar el momento en que se debe remitir a un paciente con FQ a una unidad de trasplante. Estas variables son un $FEV_1 < 30\%$ del predicho o un rápido

TABLA 3. Criterios de trasplante en la fibrosis quística

- **Derivación:** pacientes con uno o más de los siguientes criterios:
 - $FEV_1 < 30\%$ del predicho
 - Rápido deterioro de la función pulmonar con $FEV_1 > 30\%$
 - Exacerbación pulmonar que precisa ingreso en UCI
 - Aumento de la gravedad y frecuencia de las exacerbaciones
 - Neumotórax refractario o recurrente
 - Hemoptisis grave recurrente no controlada con embolización
- **Inclusión en lista de espera:**
 - Insuficiencia respiratoria que precisa oxigenoterapia
 - Hipercapnia
 - HTP

FEV_1 : volumen espiratorio forzado en el primer segundo; HTP: hipertensión pulmonar.

do deterioro de la función pulmonar con un $FEV_1 > 30\%$. Otros criterios son: insuficiencia respiratoria que precisa oxigenoterapia, hipercapnia, HTP, exacerbación pulmonar que precisa ingreso en UCI, aumento de la gravedad y frecuencia de las exacerbaciones, neumotórax refractario o recurrente y hemoptisis grave recurrente no controlada con embolización. Además, es importante recordar que las mujeres y los pacientes con una edad inferior a los 18 años tienen peor pronóstico^(21,22) (Tabla 3).

Hipertensión pulmonar primaria

Es una enfermedad grave y progresiva cuyo pronóstico ha mejorado debido a los avances terapéuticos aparecidos en los últimos años⁽²³⁾.

Dada su complejidad terapéutica, se recomienda que estos pacientes sean controlados en unidades especializadas.

El momento del trasplante en esta enfermedad no está aún bien establecido, aunque se han descrito factores pronósticos que pueden

TABLA 4. Criterios de trasplante en la hipertensión pulmonar y primaria

- **Derivación:** pacientes con uno o más de los siguientes criterios:
 - Clase funcional III o IV de la NYHA y mala respuesta al tratamiento
 - Enfermedad rápidamente progresiva
 - Necesidad de tratamiento con prostaciclina vía parenteral
- **Inclusión en lista de espera:**
 - Persistencia en clase funcional III o IV de la NYHA con tratamiento máximo
 - Distancia recorrida inferior a 350 m en la prueba de caminar 6 minutos
 - Fracaso terapéutico con epoprostenol IV o equivalente
 - Índice cardiaco $< 2 \text{ L/min/m}^2$
 - Presión en la aurícula derecha $> 15 \text{ mmHg}$

NYHA: escala New York Heart Association.

ayudar a tomar esta decisión. Así, pacientes que se mantienen en clase funcional III/IV de la NYHA a pesar de tratamiento o que recorren menos de 350 metros en la prueba de caminar 6 minutos presentan peor pronóstico⁽²⁴⁾.

Por lo tanto, se recomienda remitir a una Unidad de Trasplante a los pacientes en clase funcional III o IV y mala respuesta al tratamiento, enfermedad rápidamente progresiva o necesidad de tratamiento con prostaciclina vía parenteral.

Se recomienda incluir en lista de espera a los pacientes con persistencia en clase funcional III o IV a pesar de tratamiento médico máximo, distancia recorrida inferior a 350 m en la prueba de caminar 6 minutos, fracaso terapéutico con epoprostenol vía parenteral o equivalente y la presencia de parámetros hemodinámicos de mal pronóstico (Tabla 4).

Otras patologías

El trasplante pulmonar es una opción terapéutica en otras enfermedades respiratorias

TABLA 5. Criterios de trasplante en otras patologías respiratorias

- **Derivación:** pacientes con uno ó más de los siguientes criterios:
 - Disnea de pequeños a moderados esfuerzos
- **Inclusión en lista de espera:**
 - Insuficiencia respiratoria que precisa oxigenoterapia
 - Afectación funcional y disnea de pequeños esfuerzos

crónicas y progresivas como las bronquiectasias, la sarcoidosis, la linfangioleiomiomatosis o la histiocitosis.

Los criterios para enviar a estos pacientes a una unidad de trasplante y para incluirlos en lista de espera son similares a los de otras patologías (Tabla 5).

Tiempo en lista de espera

Otra de las variables que se debe tener en cuenta a la hora de incluir a un paciente en lista es el tiempo medio que permanecerá en ella. Esto, a su vez, depende de tres factores: la disponibilidad de órganos (que varía de unos países a otros), el grupo sanguíneo y el tamaño del receptor (pacientes del grupo O o baja estatura tienen esperas más prolongadas).

Debido a la elevada mortalidad en lista en algunos países, desde el año 2005 se emplea un sistema denominado *Lung Allocation Score*, que determina el lugar en la lista de espera que debe ocupar cada paciente teniendo en cuenta la ganancia en supervivencia estimada después del trasplante. Para ello, emplea variables que predicen tanto la supervivencia en lista como postrasplante⁽²⁵⁾.

ELECCIÓN DEL PROCEDIMIENTO

Tanto en los pacientes con fibrosis quística como en las bronquiectasias de otro origen, se debe realizar siempre un trasplante bilate-

TABLA 6. Indicaciones según el tipo de trasplante

Pulmonar bilateral

- Fibrosis quística
- Bronquiectasias
- Hipertensión pulmonar primaria
- Hipertensión pulmonar moderada-severa secundaria a enfermedad pulmonar
- Enfisema bulloso por deficit de A1AT y/o en pacientes < 50 años
- Síndrome de Eisenmenger con cardiopatía susceptible de corrección quirúrgica

Pulmonar unilateral

- EPOC (especialmente en pacientes de edad avanzada)
- Fibrosis pulmonar

Cardio-pulmonar

- Síndrome de Eisenmenger con cardiopatía no susceptible de corrección quirúrgica
- Hipertensión pulmonar con disfunción cardíaca severa asociada
- Patología pulmonar avanzada con disfunción ventricular izquierda asociada

A1AT: alfa 1 antitripsina; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

ral secuencial. Esto se debe a que si se deja uno de los pulmones, este podría actuar como reservorio de patógenos y provocar complicaciones sépticas al administrar la inmunosupresión.

A los pacientes con FPI se les suele realizar un trasplante unilateral del pulmón menos funcionante. En el caso de la EPOC se suele hacer un trasplante unilateral, excepto en pacientes jóvenes con enfermedad bullosa que se realiza bilateral. En la HTP se ha realizado trasplante unilateral y bilateral, obteniéndose los mejores resultados con el segundo. En el resto de enfermedades, mucho menos frecuentes, se debe valorar cada caso de forma individualizada (Tabla 6).

INDICACIONES PARA EL TRASPLANTE PULMONAR EN NIÑOS

Al igual que en la población adulta, el trasplante pulmonar es una opción terapéutica en el paciente pediátrico con enfermedad pulmonar en estadio terminal. La indicación más frecuente en estos pacientes es la fibrosis quística, aunque también se pueden beneficiar otras patologías menos habituales como son^(26,27):

- La hipertensión pulmonar primaria o relacionada con cardiopatía congénita.
- La enfermedad pulmonar intersticial.
- Las anomalías primarias de la vascularización pulmonar.
- La bronquiolitis obliterante.
- La hernia diafragmática congénita.
- Otras indicaciones: displasia broncopulmonar, bronquiectasias, déficit de alfa 1 antitripsina, síndrome de distrés respiratorio agudo, bronquiolitis obliterante con neumonía organizada, lesiones pulmonares por inhalación, enfermedad injerto contra huésped, hemosiderosis pulmonar, histiocitosis, enfermedades del tejido conectivo con afectación pulmonar, pneumoconiosis, linfangiectasia pulmonar.

Los criterios para remitir a un paciente con FQ a una unidad de trasplante o para incluirlo en lista de espera no varían respecto a la población adulta que padece esta enfermedad.

Cuando se trata de otras patologías distintas de la FQ, no existen unos criterios tan claros por su escasa frecuencia. En estos casos se recomienda una valoración individualizada que evalúe el grado de afectación funcional, la necesidad de oxigenoterapia o de ventilación no invasiva, la falta de respuesta al tratamiento y la historia natural de la enfermedad. Así, la glucogenosis intersticial pulmonar y la hiperplasia de células neuroendocrinas tienen mejor pronóstico que el déficit de proteínas de surfactante.

Existen, además, algunas recomendaciones de derivación inmediata como son:

- Las alteraciones congénitas del metabolismo del surfactante con fallo respiratorio.

- La hipertensión pulmonar primaria con grado funcional III-IV o con evidencia de fallo cardiaco derecho.
- La displasia alveolo-capilar.
- La estenosis de las venas pulmonares.

A las hora de elegir el procedimiento hay que tener en cuenta algunas peculiaridades como que el trasplante de un solo pulmón solo se puede indicar si el crecimiento somático está casi completado y el órgano ofertado es de tamaño adecuado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Charman SC, Sharples LD, McNeil KD, Wallwork J. Assessment of survival benefit after lung transplantation by patient diagnosis. *J Heart Lung Transplant.* 2002; 21: 226-32.
2. Coll E, Santos F, Ussetti P, Canela M, Borro J, De La Torre M, et al. Registro Español de Trasplante Pulmonar: Primer informe de resultados (2006-2010) (en prensa). *Arch Bronconeumol.*
3. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan JJ, et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update-a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2006; 25: 745-55.
4. Grossi PA. Update in HIV infection in organ transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2012; 17 (6): 586-93.
5. Nash EF, Coonar A, Kremer R, Tullis E, Hutcheon M, Singer LG, et al. Survival of Burkholderia cepacia sepsis following lung transplantation in recipients with cystic fibrosis. *Transpl Infect Dis.* 2010; 12 (6): 551-4.
6. Vos R, Vanaudenaerde BM, Geudens N, Dupont LJ, Van Raemdonck DE, Verleden GM. Pseudomonas airway colonisation: risk factor for bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Eur Respir J.* 2008; 31 (5): 1037-45.
7. Dobbin C, Maley M, Harkness J, Benn R, Malouf M, Glanville A et al. The impact of pan-resistant bacterial pathogens on survival after lung transplantation in cystic fibrosis: results from a single large referral centre. *J Hosp Infect.* 2004; 56 (4): 277-82.
8. Gupta MR, Valentine VG, Walker JE Jr, Lombard GA, LaPlace SG, Seoane L et al. Clinical spectrum of gram-positive infections in lung transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2009; 11 (5): 424-31.
9. Arthurs SK, Eid AJ, Deziel PJ, Marshall WF, Cassivi SD, Walker RC et al. The impact of invasive fungal diseases on survival after lung transplantation. *Clin Transplant.* 2010; 24 (3): 341-8.
10. Solé A, Salavert M. Fungal infections after lung transplantation. *Curr Opin Pulm Med.* 2009; 15 (3): 243-53.
11. Nash EF, Volling C, Gutiérrez CA, Tullis E, Coonar A, McRae K et al. Outcomes of patients with cystic fibrosis undergoing lung transplantation with and without cystic fibrosis-associated liver cirrhosis. *Clin Transplant.* 2012; 26 (1): 34-41.
12. Paccou J, Zeboulon N, Combescure C, Gossec L, Cortet B. The prevalence of osteoporosis, osteopenia, and fractures among adults with cystic fibrosis: a systematic literature review with meta-analysis. *Calcif Tissue Int.* 2010; 86 (1): 1-7.
13. Román A, Ussetti P, Solé A, Zurbano F, Borro JM, Vaquero JM et al. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Guidelines for the selection of lung transplantation candidates. *Arch Bronconeumol.* 2011; 47 (6): 303-9.
14. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Dobbels F et al; International Society of Heart and Lung Transplantation. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th adult lung and heart-lung transplant report-2012. *J Heart Lung Transplant.* 2012; 31 (10): 1073-86.
15. Fishman A, Martínez F, Naunheim K, Piantadosi S, Wise R, Ries A, et al; National Emphysema Treatment Trial Research Group. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med.* 2003; 348: 2059-73.
16. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity and health status. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 167: 544-9.
17. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Méndez RA et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2004; 350: 1005-12.
18. Katzenstein AL, Fiorelli RF. Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis. Histologic features and clinical significance. *Am J Surg Pathol.* 1994; 18: 136-47.

19. Latsi PI, du Bois RM, Nicholson AG, Colby TV, Bisirtzoglou D, Nikolakopoulou A et al. Fibrotic idiopathic interstitial pneumonia: the prognostic value of longitudinal functional trends. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 168: 531-7.
20. Lama VN, Flaherty KR, Toews GB, Colby TV, Travis WD, Long Q et al. Prognostic value of desaturation during a 6-minute walk test in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 168: 1084-90.
21. Belkin RA, Henig NR, Singer LG, Chaparro C, Rubenstein RC, Xie SX et al. Risk factors for death of patients with cystic fibrosis awaiting lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 173 (6): 659-66.
22. Solé A, Ussetti P. Trasplante pulmonar. En: Salcedo Posadas A, ed. *Tratado de fibrosis quística*. Editorial Justim S.L.; 2012. p. 303-17.
23. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J.* 2009; 34: 1219-63.
24. Sitbon O, Humbert M, Nuñez H, Parent F, Garcia G, Hervás P et al. Long term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 21: 780-8.
25. Egan TM, Murray S, Bustami RT, Shearon TH, McCullough KP, Edwards LB et al. Development of the new lung allocation system in the United States. *Am J Transplant.* 2006; 6 (5 Pt 2): 1212-27.
26. Benden C, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Christie JD, Dipchand AI, Dobbels F, et al; International Society of Heart and Lung Transplantation. The registry of the international society for heart and lung transplantation: fifteenth pediatric lung and heart-lung transplantation-report-2012. *J Heart Lung Transplant.* 2012; 31: 1087-95.
27. Gruber S, Eiwegger T, Nachbaur E, Tiringier K, Aigner C, Jaksch P et al. Lung transplantation in children and young adults: a 20-year single-centre experience. *Eur Respir J.* 2012; 40: 462-9.