

EVOLUCIÓN FUNCIONAL POSTRASPLANTE

Virginia Luz Pérez González, Carlos José Álvarez Martínez, Alicia de Pablo Gafas

INTRODUCCIÓN

El trasplante pulmonar es una opción terapéutica a considerar en los pacientes con enfermedad pulmonar avanzada. Antes del trasplante los pacientes presentan severas alteraciones fisiopatológicas en el pulmón, variables en función de la enfermedad de base, que se objetivan en el estudio preoperatorio y forman parte en la propia valoración de la indicación del trasplante.

La intervención en sí misma e implantación del injerto da lugar a importantes cambios fisiopatológicos postquirúrgicos en el parénquima pulmonar, la caja torácica, las vías aéreas y la circulación pulmonar que podríamos denominar como “normales”, pues son inherentes a la técnica. Además, en el periodo de tiempo inmediatamente posterior a la cirugía, el paciente está sometido a los riesgos derivados de la isquemia-reperusión del órgano, complicaciones quirúrgicas en las anastomosis bronquiales y vasculares y los riesgos de rechazo e infecciones.

Superado el postoperatorio inmediato y sus riesgos, podemos observar numerosos cambios a nivel funcional que se desarrollarán durante meses o incluso años, algunos de ellos comunes en todos los pacientes trasplantados, otros dependientes del tipo de cirugía realizada (trasplante unipulmonar o bipulmonar) y otros de la enfermedad que motivo el trasplante. Al mismo tiempo, la aparición de rechazos agudos, infecciones y el desarrollo de disfunción crónica del injerto en forma de bronquiolitis obliterante o del nuevo RAS (síndrome restrictivo), obligan a mantener una estrecha monitorización de la función pulmonar, que nos permita detectar precozmente las compli-

caciones del injerto, independientemente del tiempo de trasplante.

CAMBIOS FISIOLÓGICOS GENERALES

El trasplante pulmonar afecta y produce cambios en múltiples componentes de la fisiología respiratoria (Tabla 1), como la denervación que sufre el pulmón trasplantado, la anulación del reflejo tusígeno y la reducción de la motilidad esofágica.

Reactividad bronquial

Una moderada hiperreactividad ante determinados estímulos broncoconstrictores es frecuente en los pacientes con trasplante pulmonar y cardiopulmonar pero, en general, no supone un problema clínico relevante; no

TABLA 1. Cambios en la fisiología respiratoria tras el trasplante

Cambios fisiopatológicos postrasplante

- Moderada hiperreactividad bronquial
- Alteración del reflejo tusígeno
- Disminución del aclaramiento mucociliar
- Alteración leve del control de la respiración
- Alteraciones esofagogástricas: disfagia, reflujo gastroesofágico y gastroparesia
- Microaspiraciones en vía aérea de contenido digestivo
- Disfunción de la musculatura esquelética
- Disfunción de la musculatura respiratoria y del diafragma
- Trastornos respiratorios durante el sueño: síndrome de apneas-hipopneas, apneas centrales

obstante, esta alteración puede estar asociada con un incremento en el riesgo de desarrollar bronquiolitis obliterante (BOS)⁽¹⁾ y ha sido utilizada también para el diagnóstico precoz de la BOS. La hiperreactividad bronquial postrasplante podría traducir un proceso inflamatorio, inmunológico o no inmunológico, a nivel de la pequeña vía aérea, aunque la hipótesis más aceptada sobre su origen es la hipersensibilidad de los receptores muscarínicos secundaria a la pérdida de tono vagal bronquial como consecuencia de la denervación pulmonar.

Reflejo tusígeno y aclaramiento mucociliar

Ambos mecanismos, importantes en la defensa del pulmón, se hallan alterados tras el trasplante, contribuyendo a una mayor susceptibilidad a las infecciones y a un mayor efecto de las aspiraciones digestivas.

La rama aferente del reflejo tusígeno se ve interrumpida durante la cirugía del trasplante, por lo que la tos podría ser desencadenada por estímulos provenientes del pulmón nativo (en el caso de trasplantes unipulmonares) o desde lugares del tracto respiratorio por encima de la anastomosis.

La disminución del aclaramiento mucociliar reduce el lavado de las broncoaspiraciones y prolonga su contacto con la vía aérea y el pulmón; este fenómeno se pone de manifiesto con la presencia de sales biliares en el lavado broncoalveolar de pacientes postrasplantados, postulándose este hecho como un posible factor de riesgo para el desarrollo de BOS⁽²⁾. La causa de dicha alteración no está muy clara, considerándose que, tanto el daño a nivel epitelial, como la disfunción ciliar, contribuirían a este peor aclaramiento⁽³⁾ pero, además, la secreción del moco está influenciada por el control neurológico, por lo que son posibles cambios en sus características reológicas y en la cantidad del mismo tras el trasplante dificultando el aclaramiento.

Control de la respiración

Se halla muy levemente alterado y, en general, no da lugar a alteraciones clínicamente

significativas. La respuesta ventilatoria a la hipercapnia es variable. En los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva puede persistir hipercapnia y una respuesta alterada a la misma en la primera semana tras el trasplante, resolviéndose en general pasadas tres semanas del mismo.

Por otro lado, los pacientes con enfermedades respiratorias avanzadas muestran patrones ventilatorios adaptados y diferentes según el tipo de enfermedad (en cuanto a frecuencia y volumen corriente). Tras el trasplante dichos patrones, tanto en reposo como en ejercicio, son similares a los que presentan los sujetos sanos.

Disfagia, reflujo gastroesofágico y gastroparesia

Tras el trasplante se producen muchas alteraciones orofaríngeas y gastroesofágicas. En su patogénesis interviene el daño que la cirugía ocasiona al nervio vago, recurrente laríngeo y superior laríngeo, dando lugar a dichas alteraciones o agravando patología ya existente. Entre ellas destacamos: los síntomas de reflujo gastroesofágico, alteraciones a nivel de la motilidad del esófago y retraso en el vaciamiento gástrico. Todos estos fenómenos favorecen la aspiración a la vía aérea de contenido gástrico y de sales biliares, pudiendo contribuir al desarrollo de BOS⁽⁴⁻¹¹⁾.

Disfunción de la musculatura esquelética y respiratoria

Pueden influir múltiples factores como el desacondicionamiento muscular previo al trasplante, la neuromiopatía de paciente crítico en el postoperatorio, la miopatía inducida por esteroides y el daño potencial al nervio frénico secundario a la Cirugía. La frecuencia de parálisis frénica tras la intervención es muy variable entre series, de un 3-30% de los casos⁽¹²⁻¹⁷⁾.

Además, la alteración del metabolismo oxidativo de la musculatura esquelética y el tratamiento con calcineurínicos, según estudios experimentales, pueden contribuir a la debilidad muscular tras el trasplante^(18,19).

TABLA 2. Monitorización funcional de pacientes trasplantados de pulmón. Protocolo básico de la Unidad de Trasplante Pulmonar del Hospital Universitario 12 de Octubre

Prueba/Parámetros	Frecuencia
Espirometría domiciliaria	Dos veces al día
Espirometría/FVC, FEV ₁ , FEF ₂₅₋₇₅	Previo alta, mensual hasta 6° mes Trimestral hasta 24 Semestral Siempre que hay síntomas
Pletismografía/TLC, VR	Trimestrales hasta 12° mes Anuales
Difusión/DL _{CO} , KCO	Trimestrales hasta 12° mes Anuales
Test de marcha de 6 minutos	3°, 6° y 12° mes Anuales

Un caso particular son los pacientes con EPOC en los que la función diafragmática mejora tras el trasplante pulmonar, pues la reducción del volumen pulmonar permite la recuperación de la morfología diafragmática y esto se traduce en un incremento en su fuerza de contracción⁽²⁰⁾.

Trastornos respiratorios durante el sueño

Los datos sobre las alteraciones del sueño tras el trasplante pulmonar aportados son contradictorios. Posibles factores favorecedores serían la disfunción de la musculatura faríngea, el aumento del depósito de grasa facio-troncular inducido por el tratamiento esteroideo, el incremento en el índice de masa corporal, la existencia previa de trastornos respiratorios durante el sueño, alteraciones de la función pulmonar^(21,22) y otros como la denervación pulmonar, que afecta al control de la respiración, la alteración de la sensibilidad de los quimiorreceptores cerebrales y los cambios en el estímulo respiratorio inducidos por fármacos que favorecerían las apneas centrales⁽²³⁾.

PRUEBAS DE FUNCIÓN RESPIRATORIA

Tras el trasplante pulmonar, las pruebas de función respiratoria reflejan la enfermedad

respiratoria previa, el procedimiento quirúrgico llevado a cabo y el desarrollo de complicaciones como son las infecciones y el rechazo, siendo por ello la piedra angular para la monitorización de los pacientes trasplantados del pulmón (Tabla 2). Tienen, además, la ventaja de que no son invasivas, son reproducibles y pueden realizarse a diario en el domicilio del paciente.

Espirometría

A lo largo de los primeros meses postrasplante, la capacidad vital forzada (FVC) y el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) van incrementándose, alcanzando valores estables en torno al año del trasplante^(24,25). El mayor incremento se produce en los tres primeros meses, y continúa de forma más lenta hasta los 12 meses en el caso de los trasplantes unilaterales y hasta los 24 meses en el de los bilaterales, alcanzando valores próximos a los teóricos estimados para el receptor, en función de su edad, talla, peso y sexo.

El FEV₁ es una medida muy sensible de la función del injerto y es considerado por ello el parámetro espirométrico más útil para la monitorización, diagnóstico de posibles complicaciones y la estadificación de la BOS. No

TABLA 3. Estadios de clasificación de la BOS

Estadios	Criterios funcionales
BOS 0	FEV ₁ > 90 % del basal *Y FEF ₂₅₋₇₅ > 75 % *del basal
BOS 0-p	FEV ₁ 81-90 % del basal Y/O FEF ₂₅₋₇₅ ≤ 75 % del basal
BOS 1	FEV ₁ 66-80 % del basal
BOS 2	FEV ₁ 51-65 % del basal
BOS 3	FEV ₁ ≤ 50 % del basal

*Se considera como FEV₁ basal la media de 2 FEV₁ obtenidas con una diferencia de 3 a 6 semanas. El FEF₂₅₋₇₅ es el flujo espiratorio forzado al 25-75 % de la capacidad vital forzada.

Adaptado desde Estenne M, Maurer JR, Bohler A, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: Na update of the diagnostic criteria. *J Heart Lung Transplant.* 2002; 21: 297.

obstante, la BOS afecta inicialmente a la vía aérea distal por lo que se alteran antes parámetros de la función de pequeña vía aérea, como el flujo espiratorio forzado al 25-75 % de la capacidad vital forzada (FEF₂₅₋₇₅)⁽²⁶⁾ y la heterogeneidad de la distribución en la ventilación (medida mediante técnica de lavado de nitrógeno o de helio, por ejemplo) que han sido propuestos para el diagnóstico precoz de BOS⁽²⁷⁾. Por ello, en la clasificación actual se ha incluido el estadio BOS_{0-p}⁽²⁸⁾, que correspondería a un estadio funcional de alerta o sospecha.

Los valores de FVC y las curvas de flujo-volumen (de bajo coste, reproducibles y posibles de realizar en domicilio) también son parámetros funcionales útiles para el diagnóstico de disfunción del injerto.

FVC, FEV₁, FEF₂₅₋₇₅, son parámetros de monitorización funcional muy eficaces en el trasplante cardiopulmonar y pulmonar bilateral; en el trasplante unilateral, sin embargo, patología del pulmón nativo como la progresión de la enfermedad de base o la aparición de complicaciones (infecciones, neumotórax, etc.) pueden originar alteraciones de la función pulmonar que se confundan con el desarrollo de BOS.

Las curvas flujo/volumen pueden adoptar una morfología que sugiere obstrucción de vía aérea extratorácica. Aproximadamente, en el 50 % de los receptores de un trasplante pulmonar bilateral la relación entre el flujo espirado y el inspirado a FVC 50 % (Ve50/Vi50) es mayor

de 1 y la relación Ve50/FVC es mayor de 1,5. Este patrón se ha asociado con la implantación de pulmones desproporcionadamente grandes respecto al volumen torácico del receptor⁽²⁹⁾.

Descensos en la relación FEV₁/FVC tras el trasplante podrían ser una manifestación de un rechazo agudo, infección o estenosis de la vía aérea⁽³⁰⁾. Cuando se han descartado todas estas posibles causas, la caída en el FEV₁ o FEF₂₅₋₇₅ sugiere el desarrollo de disfunción crónica del injerto o BOS. La BOS se define como una obstrucción mantenida del flujo aéreo, y tiene diferentes grados en función de la gravedad de la obstrucción. Con objeto de evaluar adecuadamente las variaciones del FEV₁ y poder determinar así la severidad, es preciso calcular el FEV₁ postoperatorio basal, que se define como la media de los dos valores más altos, no necesariamente consecutivos, obtenidos al menos con tres semanas de diferencia, sin la administración previa de ningún fármaco broncodilatador (Tabla 3).

Si bien la BOS se había considerado hasta ahora sinónimo de disfunción crónica del injerto, recientemente se ha descrito un nuevo fenotipo de disfunción crónica del injerto en el que los cambios funcionales son restrictivos, las manifestaciones radiológicas son compatibles con neumonía intersticial crónica de predominio en lóbulos superiores, y la histología demuestra fibrosis pleural y fibrosis parenquimatosa subpleural. Las pruebas fun-

cionales más útiles en este nuevo síndrome restrictivo (RAS) son las que evalúan volúmenes pulmonares.

Volúmenes pulmonares

Inicialmente, tras el trasplante pulmonar, suele encontrarse un patrón restrictivo, con capacidad pulmonar total (TLC) baja, asociado a la debilidad muscular y alteración del nervio frénico, comentadas anteriormente, y a derrame pleural, frecuente en este periodo.

Las características de la caja torácica del receptor parecen el principal determinante de la TLC y la VC en los trasplantes pulmonares, tanto uni como bipulmonares y cardiopulmonares, independientemente del tamaño de los pulmones trasplantados⁽⁵¹⁾. No obstante la TLC, en los casos en que los pulmones del donante han sido reducidos de volumen, y la FVC en los trasplantes lobares de donante vivo, se pueden estimar mejor en base a los volúmenes del pulmón del donante ajustado por el número de segmentos implantados⁽⁵¹⁻⁵³⁾.

En resumen, tras el trasplante puede desarrollarse obstrucción al flujo aéreo por infecciones, rechazos agudos y crónicos, estenosis de la anastomosis, dehiscencia, malacia, recurrencia de la enfermedad previa o progresión de la obstrucción del pulmón nativo por hiperinsuflación o por progresión de la enfermedad, puede desarrollarse alteración ventilatoria restrictiva por dolor crónico postoperatorio, aumento del índice de masa corporal, debilidad muscular, fracturas costales, derrame pleural, recurrencia de la enfermedad de base o aparición de RAS⁽⁵⁴⁾ como forma de disfunción crónica del injerto.

Transferencia de gases

Los cambios en la difusión del monóxido de carbono (DL_{CO}) y el intercambio de gases tras el trasplante pulmonar se ven influidos por la enfermedad que motivó el trasplante y por su tipo, uni o bilateral⁽⁵⁵⁾. En el trasplante bilateral la DL_{CO} y la oxemia mejoran desde el principio y se normalizan a partir del tercer mes del trasplante. En el trasplante unilateral

también hay mejoría importante pero pueden persistir alteraciones por la patología en el pulmón nativo. Así, la DL_{CO} mejora en torno al 50% en pacientes con enfermedad intersticial pulmonar que reciben un trasplante unipulmonar, comparado con un 150 y 300% en pacientes con enfisema que reciben un trasplante unipulmonar y bipulmonar, respectivamente⁽⁵⁵⁾.

Tolerancia al esfuerzo

Existe una rápida mejoría en la tolerancia al ejercicio dentro de los primeros tres meses postrasplante, medida mediante la prueba de los seis minutos, en torno a un 60-75% de mejoría⁽⁵⁶⁾.

Esta mejoría en la tolerancia al esfuerzo se debe a múltiples cambios fisiológicos: el consumo pico de oxígeno (VO_2) durante el esfuerzo se reduce (del 40 al 60 por ciento del predicho), reducción que no es atribuible a alteraciones cardíacas, pulmonares, anemia ni otra causa subyacente, el intercambio gaseoso se normaliza, mejora el umbral anaerobio, mejora la reserva cardíaca, que permite suficiente gasto cardíaco para mantener la carga de trabajo alcanzada; y se corrigen factores cardíacos o ventilatorios que podían ser limitantes previos al trasplante.

No obstante, la mejoría no suele ser completa por disfunción de la musculatura esquelética, atrofia muscular y efectos adversos del tratamiento inmunosupresor^(12,37).

Óxido nítrico exhalado (eNO)

El óxido nítrico es sintetizado en las células del tracto respiratorio a partir de la L-arginina, y puede ser determinado en el aire exhalado. Los niveles de eNO medidos en la boca se correlacionan bien con los que se miden a nivel de las vías respiratorias inferiores y son reproducibles. Los niveles de eNO se elevan cuando hay procesos inflamatorios de la vía aérea como asma o infecciones bronquiales. En el trasplante pulmonar, tanto si es uni como bipulmonar, se ha observado que los pacientes con BOS presentan niveles de eNO elevados, y que dicha elevación precede en el tiempo al

desarrollo de obstrucción de la vía aérea⁽⁵⁸⁾. El eNO aumenta en las fases iniciales de la BOS cuando predomina la inflamación sobre la fibrosis. En ausencia de actividad inflamatoria, los niveles de eNO se normalizan, por lo que no se observan diferencias en eNO entre pacientes con BOS estable y receptores libres de BOS⁽⁵⁹⁾.

Aunque el eNO es una prueba muy sensible para el diagnóstico de BOS, su especificidad es baja (45%), sobre todo cuando se realiza una única determinación, ya que otros muchos factores como la infección, especialmente bacteriana, también lo elevan.

CAMBIOS ESPECÍFICOS EN FUNCIÓN DEL TIPO DE ENFERMEDAD QUE MOTIVA EL TRASPLANTE EPOC/enfisema

En estos pacientes se realiza tanto trasplante unipulmonar como bipulmonar. En ambos casos se incrementa la FVC y el FEV₁. Sin embargo, existen algunas diferencias en la función respiratoria entre uno y otro tipo de procedimiento^(24,40,41). En el bipulmonar la FVC es en torno a un 10% superior en el primer y quinto año postrasplante y el FEV₁ entre un 15 a un 20% en los mismos puntos de corte temporales comparado con el unipulmonar. Lo mismo ocurre con el test de la marcha en el que las diferencias pueden llegar hasta un 30%.

Hay pocas diferencias funcionales entre los trasplantes unipulmonares derechos e izquierdos aunque, como el pulmón derecho es más grande, tanto FEV₁ como FVC son ligeramente superiores⁽⁴²⁾.

Fibrosis quística

El trasplante pulmonar bilateral es el procedimiento de elección en las enfermedades supurativas pulmonares como la fibrosis quística, aunque ocasionalmente han sido realizados trasplantes cardiopulmonares o lobares de donante vivo. El FEV₁ generalmente, se incrementa hasta el 70-80% del predicho para el receptor y permanece estable, salvo aparición de complicaciones^(43,44).

Enfermedades intersticiales pulmonares

Se realizan tanto trasplantes unipulmonares como bipulmonares. Hay una leve tendencia a un mayor FEV₁ en los receptores de trasplante bilateral, diferencia no significativa, como no lo son las diferencias en cuanto a la capacidad de esfuerzo⁽⁴⁵⁾.

En los trasplantes unipulmonares izquierdos, la VC postrasplante tiene una estrecha correlación con el VC predicho del donante; en cambio, en los derechos la VC es la misma o menor del VC predicho del receptor⁽⁵¹⁾. Este comportamiento diferencial se debe a que el hemotórax izquierdo se adapta al pulmón injertado al descender el diafragma y desplazarse el mediastino hacia la derecha.

Hipertensión pulmonar arterial

En estos pacientes, el procedimiento de elección es el trasplante pulmonar bilateral aunque, en ocasiones, si la función cardiaca derecha se halla muy comprometida, se debe realizar un trasplante cardiopulmonar. Los principales cambios fisiológicos que se objetivan postrasplante son hemodinámicos y, en ambos tipos de trasplante, el índice cardiaco, la presión media de la arteria pulmonar y las resistencias vasculares periféricas, descienden significativamente y tienden a retornar a la normalidad.

CALIDAD DE VIDA

Para la práctica totalidad de pacientes trasplantados, los beneficios en la calidad de vida obtenida superan la ventaja en supervivencia alcanzada con el trasplante, una vez superado el periodo del postrasplante inmediato y de recuperación postoperatoria. La calidad de vida es considerada como satisfactoria por la mayoría de los pacientes, a pesar del complejo tratamiento médico y de la necesidad de un seguimiento clínico frecuente e intenso, con un incremento en prácticamente todos los dominios de la calidad de vida relacionada con la salud⁽⁴⁶⁾.

En un estudio longitudinal de una cohorte de pacientes trasplantados se observaron mejorías significativas en movilidad, energía,

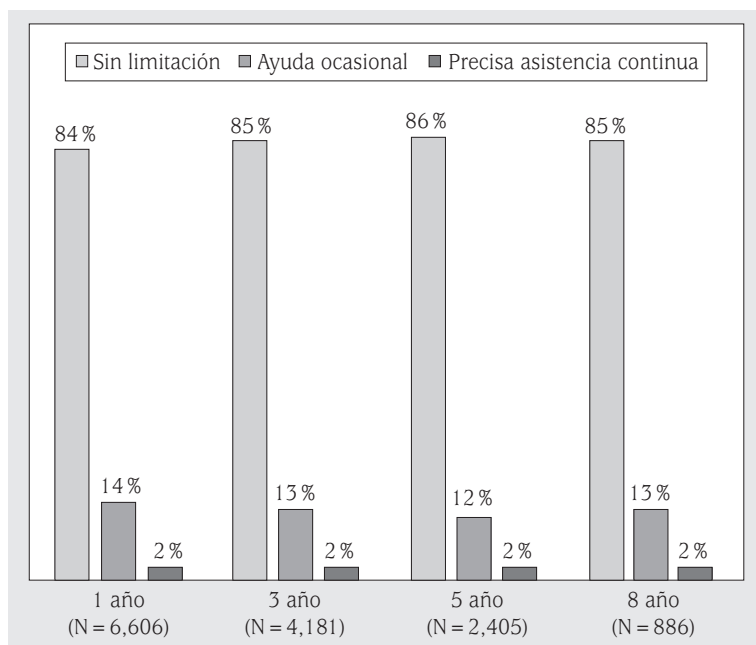


FIGURA 1. Grado de limitación en supervivientes de trasplante pulmonar. Datos extraídos del registro internacional de la ISHLT (modificados de la referencia 50).

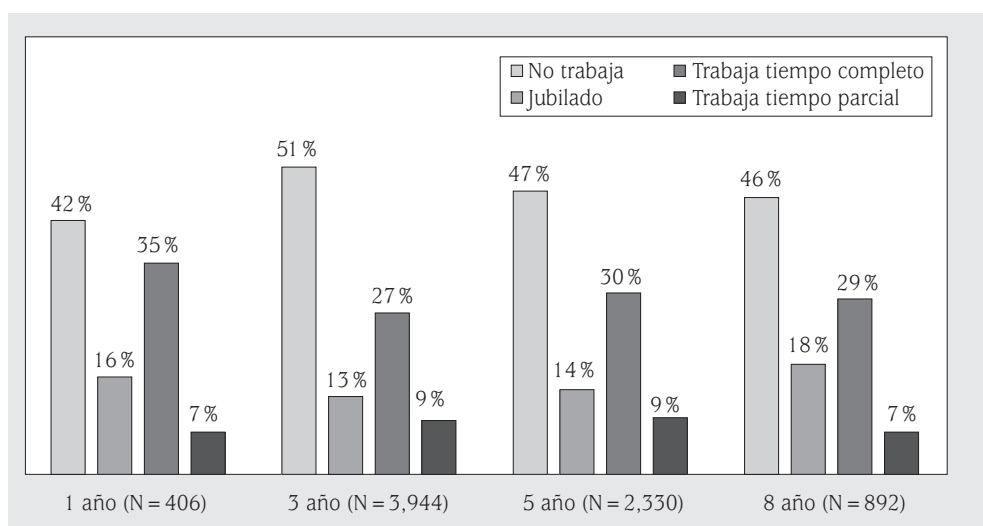


FIGURA 2. Actividad laboral en supervivientes de trasplante pulmonar. Datos extraídos del registro internacional de la ISHLT (modificados de la referencia 50).

ansiedad, bienestar, sueño, síntomas depresivos y disnea⁽⁴⁷⁾. Así, el trasplante pulmonar contribuye positivamente a la calidad de vida de los pacientes que sobreviven, aunque parecen existir diferencias en relación al tipo de

trasplante pulmonar realizado, siendo mayor en el bipulmonar⁽⁴⁸⁾. A largo plazo (tras cinco años de trasplante) se objetiva un descenso de la calidad de vida posiblemente relacionado con el desarrollo de BOS⁽⁴⁹⁾.

La mayoría de los pacientes no tienen dependencia o esta es leve (Fig. 1). En relación con la actividad laboral, los registros de la ISHLT indican que, al año, trabajan a tiempo completo cerca del 35% de los pacientes supervivientes a tiempo parcial 7%. A los cinco años del trasplante, las cifras son 27 y 9%, respectivamente. Entre aquellos que sobreviven más de 10 años más del 30% trabajan a tiempo completo⁽⁵⁰⁾ (Fig. 2).

BIBLIOGRAFÍA

1. Stanbrook MB, Kesten S. Bronchial hyperreactivity after lung transplantation predicts early bronchiolitis obliterans. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 160: 2034.
2. D'Ovidio F, Mura M, Tsang M et al. Bile acid aspiration and the development of bronchiolitis obliterans after lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005; 129: 1144.
3. Veale D, Gasper PN, Gascoigne A et al. Ciliary beat frequency in transplanted lungs. *Thorax.* 1993; 48: 629.
4. Atkins BZ, Petersen RP, Daneshmand MA et al. Impact of oropharyngeal dysphagia on long-term outcomes of lung transplantation. *Ann Thorac Surg.* 2010; 90: 1622.
5. Young LR, Hadjiliadis D, Davis RD, Palmer SM. Lung transplantation exacerbates gastroesophageal reflux disease. *Chest.* 2003; 124: 1689.
6. Blondeau K, Mertens V, Vanaudenaerde BA et al. Gastro-oesophageal reflux and gastric aspiration in lung transplant patients with or without chronic rejection. *Eur Respir J.* 2008; 31: 707.
7. Davis CS, Shankaran V, Kovacs EJ et al. Gastroesophageal reflux disease after lung transplantation: pathophysiology and implications for treatment. *Surgery.* 2010; 148: 737.
8. Raviv Y, D'Ovidio F, Pierre A et al. Prevalence of gastroparesis before and after lung transplantation and its association with lung allograft outcomes. *Clin Transplant.* 2012; 26 (1): 133-42.
9. Paul S, Escareno CE, Clancy K et al. Gastrointestinal complications after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2009; 28: 475.
10. Mertens V, Blondeau K, Van Oudenhove L et al. Bile acids aspiration reduces survival in lung transplant recipients with BOS despite azithromycin. *Am J Transplant.* 2011; 11: 329.
11. Blondeau K, Mertens V, Vanaudenaerde BA et al. Nocturnal weakly acidic reflux promotes aspiration of bile acids in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2009; 28: 141.
12. Lands LC, Smountas AA, Mesiano G et al. Maximal exercise capacity and peripheral skeletal muscle function following lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 1999; 18: 113.
13. Pantoja JG, Andrade FH, Stoki DS et al. Respiratory and limb muscle function in lung allograft recipients. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 160: 1205.
14. Maury G, Langer D, Verleden G et al. Skeletal muscle force and functional exercise tolerance before and after lung transplantation: a cohort study. *Am J Transplant.* 2008; 8: 1275.
15. Reinsma GD, ten Hacken NH, Grevink RG et al. Limiting factors of exercise performance 1 year after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2006; 25: 1310.
16. Maziak DE, Maurer JR, Kesten S. Diaphragmatic paralysis: a complication of lung transplantation. *Ann Thorac Surg.* 1996; 61: 170.
17. Ferdinande P, Bruyningckx F, Van Raemdonck D et al. Phrenic nerve dysfunction after heart-lung and lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2004; 23: 105.
18. Evans AB, Al-Himyary AJ, Hrovat MI et al. Abnormal skeletal muscle oxidative capacity after lung transplantation by 31P-MRS. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 155: 615.
19. Keller C, Hellsten Y, Steensberg A, Pedersen BK. Differential regulation of IL-6 and TNF-alpha via calcineurin in human skeletal muscle cells. *Cytokine.* 2006; 36: 141.
20. Brath H, Lahrmann H, Wanke T et al. The effect of lung transplantation on the neural drive to the diaphragm in patients with severe COPD. *Eur Respir J.* 1997; 10: 424.
21. Malouf MA, Milrose MA, Milross MA et al. Sleep-disordered breathing before and after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2008; 27: 540.
22. Naraine VS, Bradley TD, Singer LG. Prevalence of sleep disordered breathing in lung transplant recipients. *J Clin Sleep Med.* 2009; 5: 441.
23. Naraine VS, Bradley TD, Singer LG. Prevalence of sleep disordered breathing in lung transplant recipients. *J Clin Sleep Med.* 2009; 5: 441.
24. Pochettino A, Kotloff RM, Rosengard BR et al. Bilateral versus single lung transplantation for chronic obstructive pulmonary disease: intermediate-term results. *Ann Thorac Surg.* 2000; 70: 1813.
25. Van Muylem A, Mélot C, Antoine M et al. Role of pulmonary function in the detection of allo-

- graft dysfunction after heart-lung transplantation. *Thorax*. 1997; 52: 643.
26. Patterson GM, Wilson S, Whang JL et al. Physiologic definitions of obliterative bronchiolitis in heart-lung and double lung transplantation: a comparison of the forced expiratory flow between 25% and 75% of the forced vital capacity and forced expiratory volume in one second. *J Heart Lung Transplant*. 1996; 15: 175-81.
 27. Reynaud-Gaubert M, Thomas P, Badier M et al. Early detection of airway involvement in obliterative bronchiolitis after lung transplantation: functional and bronchoalveolar lavage cellular findings. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161: 1924-9.
 28. Estenne M, Maurer JR, Boehler A, Egan J, Frost A, Hertz M et al. Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: an update of the diagnostic criteria. *J Heart Lung Transplant*. 2002; 21: 297-310.
 29. Eberlein M, Permutt S, Brown RH et al. Supranormal expiratory airflow after bilateral lung transplantation is associated with improved survival. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 183: 79.
 30. Morlion B, Knoop C, Paiva M, Estenne M. Internet-based home monitoring of pulmonary function after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 165: 694.
 31. Miyoshi S, Demertzis S, Eckstein F et al. Chest size matching in single and double lung transplantation. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999; 47: 163-70.
 32. Aigner C, Jaksch P, Taghavi S et al. Donor total lung capacity predicts recipient total lung capacity after size-reduced lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2005; 24: 2098.
 33. Date H, Aoe M, Nagahiro I et al. How to predict forced vital capacity after living-donor lobar lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2004; 23: 547.
 34. Sato M, Waddell TK, Wagnetz U et al. Restrictive allograft syndrome (RAS): a novel form of chronic lung allograft dysfunction. *J Heart Lung Transplant*. 2011; 30: 735.
 35. Miyoshi S, Mochizuki Y, Nagai S, et al. Physiologic aspects in human lung transplantation. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2005; 11: 73-9.
 36. Mathur S, Reid WD, Levy RD. Exercise limitation in recipients of lung transplants. *Phys Ther*. 2004; 84: 1178-87.
 37. Evans AB, Al-Himyar AJ, Hrovat MI et al. Abnormal skeletal muscle oxidative capacity after lung transplantation by 31P-MRS. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997; 155: 615.
 38. Gabbay E, Walters EH, Orsida B, Whitford H, Ward C, Kotsimbos TC et al. Post-lung transplant bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) is characterized by increase exhaled nitric oxide levels and epithelial inducible nitric oxide synthetasa. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 162: 2182-7.
 39. Brugière O, Thabut G, Mal H, Marceau A, Dauriat G, Marrash-Chahla R et al. Exhaled NO may predict the decline in lung function in bronchiolitis obliterans syndrome. *Eur Respir J*. 2005; 25: 813-9.
 40. Sundaresan RS, Shiraishi Y, Trulock EP et al. Single or bilateral lung transplantation for emphysema? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996; 112: 1485-94.
 41. Cassivi SD, Meyers BF, Battafarano RJ et al. Thirteen-year experience in lung transplantation for emphysema. *Ann Thorac Surg*. 2002; 74: 1663-9.
 42. Levine SM, Anzueto A, Gibbons WJ et al. Graft position and pulmonary function after single lung transplantation for obstructive lung disease. *Chest*. 1993; 103: 444.
 43. Egan TM. Lung transplantation in cystic fibrosis. *Semin Respir Infect*. 1992; 7: 227.
 44. Vricella LA, Karamichalis JM, Ahmad S et al. Lung and heart-lung transplantation in patients with end-stage cystic fibrosis: the Stanford experience. *Ann Thorac Surg*. 2002; 74: 13.
 45. Meyers BF, Lynch JP, Trulock EP et al. Single versus bilateral lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis: a ten-year institutional experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2000; 120: 99.
 46. Kugler C, Fischer S, Gottlieb J et al. Health-related quality of life in two hundred-eighty lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2005; 24: 2262-8.
 47. TenVergert EM, Essink-Bot ML, Geertsma A et al. The effect of lung transplantation on healthrelated quality of life: a longitudinal study. *Chest*. 1998; 113: 358-64.
 48. Anyanwu AC, McGuire A, Rogers CA et al. Assessment of quality of life in lung transplantation using a simple generic tool. *Thorax*. 2001; 56: 218-22.
 49. Vermeulen KM, Ouwens JP, van der Bij W et al. Long-term quality of life in patients surviving at least 55 months after lung transplantation. *Gen Hosp Psychiatry*. 2003; 25: 95-102.
 50. International Society for Heart and Lung Transplantation. The registry of the ISHLT. *J Heart Lung Transplant*. 2011; 30 (10): 1071-132.