

---

## Trasplante pulmonar

### *Lung transplant*

---

M. Espinosa, R. Rodil, M. J. Goikoetxea, J. Zulueta, L. M. Seijo

---

#### RESUMEN

El trasplante pulmonar suele ser la última opción terapéutica para pacientes con insuficiencia respiratoria. A pesar de los muchos avances en inmunología y el manejo de las complicaciones, la mortalidad y morbilidad asociadas a este trasplante son muy superiores a los demás. El rechazo agudo es casi un problema universal en el primer año, mientras que la bronquiolitis obliterante limita la supervivencia a largo plazo. Las infecciones respiratorias también cumplen un papel importante en las complicaciones asociadas al trasplante pulmonar por la constante exposición del injerto al medio exterior. No obstante, los éxitos de esta opción terapéutica que depende fundamentalmente de una correcta selección de donante y receptor, son evidentes, sobre todo en cuanto a calidad de vida se refiere.

**Palabras clave.** Trasplante pulmonar. EPOC. Fibrosis pulmonar. Inmunosupresión.

#### ABSTRACT

A lung transplant is usually the final therapeutic option for patients with respiratory insufficiency. In spite of the many advances in immunology and the management of complications, mortality and morbidity associated with this transplant are far higher than with others. Acute rejection is an almost universal problem in the first year, while obliterative bronchitis reduces long term survival. Respiratory infections also play a significant role in the complications associated with lung transplants due to the constant exposure of the graft to the outside. However, the success of this therapeutic option, which basically depends on a suitable selection of donor and recipient, are evident, above all with respect to quality of life.

**Key words.** Lung transplant. COPD. Pulmonary fibrosis. Immunosuppression.

An. Sist. Sanit. Navar. 2006; 29 (Supl. 2): 105-112.

---

Dpto. de Neumología. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona.

#### Correspondencia:

L.M. Seijo  
Dpto. de Neumología  
Clínica Universitaria  
Avda. Pío XII, 36  
31008 Pamplona  
Tfno. 948 296632  
Email. lmseijo@unav.es

## INTRODUCCIÓN

El trasplante pulmonar suele ser la última opción para pacientes con insuficiencia respiratoria refractaria a tratamientos convencionales. En los últimos 15 años, la diferencia entre el número potencial de receptores y el número de donantes ha aumentado considerablemente<sup>1</sup>. Consecuentemente, un número creciente de pacientes fallece mientras aguarda en lista de espera. Por ello, antes de proponer esta alternativa terapéutica deben tenerse en cuenta el pronóstico a corto plazo del paciente, su calidad de vida y el fracaso del tratamiento convencional.

## INDICACIONES DEL TRASPLANTE PULMONAR

La fibrosis quística constituye la indicación más frecuente para el trasplante pulmonar en niños, representando casi la mitad de los casos<sup>1,3</sup>. El otro grupo importante lo constituyen las enfermedades vasculares pulmonares y con menor frecuencia las neumopatías intersticiales y otras enfermedades parenquimatosas pulmonares.

Los pacientes candidatos a trasplante deberán recibir tratamiento adecuado individualizado según su patología de base, someterse a un programa de rehabilitación pre-trasplante, y a una extensa evaluación, incluyendo; analítica, pruebas radiológicas (TAC toraco-abdominal, gammagrafía de ventilación-perfusión especialmente si el trasplante es unipulmonar, y/o TAC de senos paranasales en el caso de pacientes con fibrosis quística), estudios funcionales respiratorios y cardiovasculares, cultivos de diversa índole, Mantoux y serologías.

## EL DONANTE

La selección de un buen donante es un aspecto fundamental a la hora de realizar un trasplante pulmonar. El donante ideal será joven (<50 años), no tendrá antecedentes de patología broncopulmonar o tabaquismo, enfermedad infecciosa o neoplásica. Los pulmones han de ser radiológicamente normales (en unipulmonar, al menos el que ha de ser trasplantado) y el intercambio gaseoso adecuado ( $\text{PaO}_2 > 300$  mmHg a  $\text{FiO}_2=1$  y PEEP de 5 cm de  $\text{H}_2\text{O}$

durante 5 minutos)<sup>1</sup>. Se suele realizar una exploración broncoscópica previa a la extracción que ha de ser normal en términos generales sin evidencia de secreciones purulentas y ausencia de signos de infección en el aspirado bronquial (no gérmenes en el Gram, o menos de 15 neutrófilos por campo a 400 aumentos). El período de ventilación previo a la extracción será corto, preferiblemente inferior a 2 días y el tamaño del pulmón compatible con la caja torácica del receptor<sup>1</sup>.

El buen manejo del donante previo a la extracción es esencial para optimizar las condiciones del órgano, dado que la pérdida de regulación del sistema nervioso central ocasionada por la muerte cerebral puede poner en peligro la viabilidad de éste. La hipotensión arterial generada por la supresión de centros barorreceptores e inactividad del centro vasoconstrictor y la reducción del inotropismo deben ser tenidos en cuenta, así como la diabetes insípida, hipotermia, perturbación del retorno venoso, y trastornos de la hemostasia que acompañan al estado vegetativo.

## EL CANDIDATO

El candidato ideal es un paciente sintomático no corticodependiente, afecto de una enfermedad pulmonar con insuficiencia respiratoria crónica irreversible, que sigue un tratamiento médico adecuado y presenta un deterioro grave de su función pulmonar, una pobre calidad de vida, y un pronóstico de supervivencia limitada que no excede los 3 años<sup>1</sup>. El paciente crítico rara vez es un candidato adecuado, máxime si precisa ventilación mecánica.

Otros aspectos generales a tener en cuenta para poder seleccionar candidatos ideales a trasplante son la ausencia de tratamientos alternativos, la limitación funcional severa sin llegar a la incapacidad absoluta, y la edad (igual o inferior a 55 años para candidatos a trasplante cardiopulmonar; 60 años para candidatos a trasplante bipulmonar; y 65 años para los candidatos a trasplante unipulmonar)<sup>2,4</sup>.

En pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), el FEV-1 será menor o igual al 35% del valor de referencia tras la prueba de broncodilatación y

la capacidad de difusión de monóxido de carbono será inferior al 20%<sup>14</sup>. También serán considerados candidatos aquellos pacientes con EPOC que presenten una importante hipoxemia, hipercapnia o hipertensión pulmonar, un deterioro acelerado de la función pulmonar, o frecuentes exacerbaciones graves y/o una puntuación elevada en la escala BODE<sup>3</sup>. En este sentido, obtienen mejores resultados los bronquíticos crónicos que los pacientes enfisematosos<sup>3</sup>. Los pacientes con frecuentes agudizaciones asociadas a hipercapnia tienen peor pronóstico con un 49% de mortalidad a los dos años<sup>3</sup>. La tasa de supervivencia disminuye con la edad, el grado de hipoxemia e hipercapnia, hipertensión pulmonar, y en función de los valores de FEV1, DLCO, e índice de masa corporal<sup>3</sup>.

La fibrosis pulmonar idiopática es otra indicación frecuente para el trasplante pulmonar. El trasplante debe ser considerado como una alternativa terapéutica en estos pacientes casi de inmediato debido a que gran parte de ellos presentan una avanzada edad, la progresión de la enfermedad puede ser muy rápida, y la esperanza de vida corta<sup>24</sup>. Los criterios de inclusión en lista de espera de estos pacientes son: enfermedad sintomática insensible a tratamiento médico, insuficiencia respiratoria, enfermedad sintomática avanzada con una caída de la capacidad vital por debajo de 60% del valor de referencia y/o descenso de la capacidad de difusión por debajo del 35% y el diagnóstico de neumonía intersticial usual<sup>1,2,5,6</sup>. La inclusión en lista de espera de pacientes con fibrosis pulmonar como consecuencia de enfermedades sistémicas como las colagenopatías se realizará de forma individualizada.

La fibrosis quística es la causa más frecuente de trasplante pulmonar en la infancia. Los pacientes con un FEV-1 menor o igual al 30% del valor de referencia o que presentan un deterioro acelerado de la función pulmonar, frecuentes exacerbaciones graves, o pérdida progresiva de peso, hemoptisis masiva, cor pulmonale, intolerancia documentada al ejercicio, o incremento progresivo de la resistencia antimicrobiana deben ser considerados para trasplante<sup>3</sup>. Los pacientes con fibrosis quística e hipoxemia (PaO<sub>2</sub><55 mmHg) y/o

hipercapnia (PaCO<sub>2</sub>>50 mmHg) tienen una supervivencia a los dos años inferior al 50%. Estos pacientes deben ser candidatos a trasplante. También las mujeres menores de 18 años con un FEV-1 mayor del 30% y un rápido deterioro de la función pulmonar tienen un pronóstico particularmente infausto<sup>15</sup>. Por ello, debe valorarse de forma precoz su inclusión en lista de espera. La evaluación psicológica de los pacientes jóvenes es particularmente importante, ya que el éxito de la intervención depende sin duda de la entereza del paciente y su adherencia al tratamiento<sup>2</sup>.

Los candidatos a trasplante que padecen hipertensión pulmonar serán valorados en función de su tolerancia al ejercicio (menos de 350 m en el test de 6 minutos marcha), la clase funcional (*New York Heart Association* III o IV), fallo cardiaco derecho, y progresión refractaria al tratamiento con prostaciclina endovenosa. En los últimos años, los nuevos tratamientos para esta patología (epoprostenol, iloprost, teprostini, bomsentan, sildenafil) constituyen una alternativa al trasplante y pueden llegar a retrasarlo o incluso evitarlo.

## CONTRAINDICACIONES ABSOLUTAS

Podemos considerar como no aptos a trasplante pulmonar aquellos candidatos con: disfunción orgánica extrapulmonar grave incluida insuficiencia renal, disfunción hepática, y/o disfunción del ventrículo izquierdo o enfermedad coronaria grave (considerar trasplante cardio-pulmonar); enfermedad crítica aguda; cáncer activo o historia reciente de cáncer con importante probabilidad de recurrencia (excepto los carcinomas basocelulares y escamosos de piel); infección extrapulmonar activa (incluida infección por virus de la inmunodeficiencia humana, virus de la hepatitis B, indicado por la presencia del antígeno de superficie, virus de la hepatitis C con evidencia de enfermedad hepática en biopsia); enfermedad psiquiátrica importante, antecedentes de no adherencia al tratamiento, dependencia de las drogas o el alcohol; fumadores activos o con antecedentes de fumar en los 3-6 meses previos; malnutrición importante (menos del 70% del peso ideal) o marcada obesidad (más

del 130% del peso ideal); y por último incapacidad para andar con pobre capacidad de recuperación<sup>1</sup>. Los pacientes con fibrosis quística cuya vía aérea está colonizada por *B. cepacia* no serán candidatos a trasplante, ni tampoco aquellos que padezcan reflujo gastroesofágico severo o diabetes mellitus con afectación de órganos diana.

## CONTRAINDICACIONES RELATIVAS

Se consideran como contraindicaciones relativas al trasplante pulmonar, enfermedades crónicas pobremente controladas o asociadas a daño orgánico, como la osteoporosis, diabetes mellitus, hipertensión arterial, y enfermedad coronaria, ya que todas ellas pueden empeorar significativamente a consecuencia del tratamiento inmunosupresor<sup>1</sup>. También se considera una contraindicación relativa el tratamiento diario con dosis altas de prednisona, el uso de ventilación mecánica invasiva, engrosamiento pleural si éste representa una dificultad técnica añadida que aumente de forma considerable el riesgo quirúrgico, la enfermedad de colágeno activa, osteoporosis severa, y/o enfermedad vascular cerebral o periférica importante.

En general, los mejores resultados pueden obtenerse en los candidatos sin manifestaciones clínicas extrapulmonares significativas y ausencia de colonización de las vías aéreas por bacterias multirresistentes en el preoperatorio (especialmente, en pacientes con fibrosis quística).

## TÉCNICA DEL TRASPLANTE

Se comienza la preparación del receptor cuando se identifica al donante, y no se induce la anestesia hasta que el órgano no es considerado apto. Se comienza con la extracción una vez que se termina la cirugía de banco.

Existen cuatro tipos de procedimientos de trasplante:

### 1. *Trasplante unipulmonar*

El trasplante unipulmonar está indicado en pacientes con EPOC y fibrosis pulmonar, y sólo ocasionalmente en algunos casos de hipertensión pulmonar<sup>7</sup>. Esta opción está contraindicada en pacientes con hiperten-

sión pulmonar severa o infección reciente, bronquiectasias o fibrosis quística.

Generalmente se extrae el pulmón más dañado mediante una toracotomía posterolateral y se realizan anastomosis bronquiales, arteriales, y auriculares en este orden. Las ventajas de esta intervención son la sencillez de la misma y su corta duración. Además, de un mismo donante se pueden beneficiar dos receptores. Sin embargo, la supervivencia a medio y largo plazo es ligeramente inferior al trasplante bi-pulmonar<sup>8</sup>.

### 2. *Trasplante bilateral secuencial*

El trasplante bi-pulmonar está indicado en pacientes con hipertensión pulmonar severa o infección reciente, pacientes con bronquiectasias y/o fibrosis quística. También es la mejor opción en pacientes jóvenes con enfisema o fibrosis pulmonar<sup>9,10</sup>.

Generalmente se accede a la caja torácica mediante tóraco-esternotomía transversa, implantándose los pulmones de forma independiente y secuencial. Las anastomosis se realizan en el mismo orden que el trasplante unipulmonar. Se puede evitar el bypass cardio-pulmonar, si no existe hipertensión pulmonar severa, ventilando el pulmón contralateral durante cada implantación<sup>1</sup>. Las técnicas menos invasivas como pueden ser la toracotomía bilateral reducida guiada por toracoscopía son objeto actualmente de estudio<sup>11</sup>. La principal ventaja de esta intervención es una mayor supervivencia a los 5 años y mayor reserva pulmonar.

### 3. *Trasplante cardiopulmonar*

El trasplante combinado está indicado en pacientes con enfermedad pulmonar parenquimatosa avanzada o hipertensión pulmonar primaria que se acompañan de una miocardiopatía dilatada o coronariopatía severa. También está indicado en pacientes con el Síndrome de Eisenmenger y defectos cardíacos irreparables. La indicación más clara es el fallo severo concomitante de ambos órganos. La existencia de cor pulmonale no es una condición necesaria o excluyente y las contraindicaciones son similares a las del trasplante aislado cardíaco o pulmonar.

#### 4. Trasplante pulmonar de donante vivo

El trasplante de donante vivo se realiza casi exclusivamente en pacientes con fibrosis quística. Se suelen implantar dos lóbulos inferiores de sendos pacientes compatibles, generalmente familiares del receptor. Las ventajas son obvias para este último, ya que la selección del donante puede realizarse con todas las garantías de compatibilidad, el tiempo de isquemia es reducido, y el trasplante se realiza en las mejores condiciones logísticas posibles. Las desventajas de esta técnica también son obvias, e incluyen el riesgo para la salud de dos donantes sanos<sup>12</sup>.

### MANEJO POSTOPERATORIO

Los cuidados postoperatorios inmediatos se centran en el soporte ventilatorio y el destete de la ventilación mecánica, manejo de fluidos y estabilización hemodinámica, la iniciación del tratamiento inmunosupresor, detección y manejo de complicaciones agudas, y la profilaxis y tratamiento de las infecciones postoperatorias.

### COMPLICACIONES INMEDIATAS

#### Fallo agudo: (10-15%)

El fallo agudo del injerto conlleva disfunción del mismo generalmente secundaria al daño por isquemia-reperusión, aunque también parecen influir el trauma asociado a la intervención y la obstrucción de drenajes linfáticos<sup>1</sup>. Esta complicación se caracteriza por la aparición precoz de edema no cardiogénico y daño pulmonar progresivo. Es la causa más frecuente de mortalidad en las primeras 72 horas y de prolongación de la estancia en cuidados intensivos. Esta complicación depende de factores como la pobre preservación del injerto, un tiempo de isquemia prolongado, y la aparición de patología desconocida en el pulmón del donante. El tratamiento consiste en administrar diuréticos y soporte ventilatorio.

Puede resultar beneficioso el uso de óxido nítrico inhalado aunque no reduce la incidencia de daño por isquemia-reperusión<sup>13</sup>. También la prostaciclina puede ser de utilidad en estos casos<sup>14</sup>.

#### Rechazo agudo (55-75% de los pacientes en el primer año)

El rechazo agudo del injerto es muy frecuente en el trasplante pulmonar. Se podría decir que es casi inevitable en el primer año, a pesar de los avances en inmunosupresión de los últimos tiempos. Se trata de una de las complicaciones más frecuentes y predispone al rechazo crónico o BOS (síndrome de bronquiolitis obliterante) en un número importante de pacientes trasplantados<sup>15</sup>. El diagnóstico se basa en la evidencia histológica al obtener biopsias transbronquiales ya que no existen criterios clínicos capaces de distinguir el rechazo de otras complicaciones como infecciones o daño por isquemia-reperusión. Ni la aparición súbita de disnea, hipoxemia, infiltrados, fiebre o leucocitosis, ni la respuesta favorable a los corticoides son específicos para esta patología. Incluso puede ser silente en hasta un 40% de los casos. La clave histopatológica es la aparición de infiltrados perivasculares linfocitarios que la diferencian de infección o rechazo crónico, si bien el rechazo agudo puede parecerse mucho a ciertas infecciones víricas, principalmente la infección por citomegalovirus. El tratamiento de inducción puede reducir la incidencia de rechazo agudo<sup>16</sup>, si bien muchos centros no lo creen así y evitan ésta por los riesgos que conlleva. El tratamiento de los episodios agudos consiste en bolus de metilprednisolona durante 3-5 días (10-15 mg/kg/día) seguidos de una pauta descendente de los mismos de 2 a 3 semanas de duración<sup>17</sup>. En algunos casos es necesario cambiar el régimen inmunosupresor de base.

#### Complicaciones de la anastomosis (10%)

Las complicaciones anastomóticas son cada vez menos frecuentes por el avance de la técnica<sup>18</sup> sobre todo desde la incorporación de la anastomosis telescópica que evita la isquemia del injerto. Hace años, la temida dehiscencia de la sutura traqueal y/o necrosis extensa de la vía aérea eran frecuentes<sup>19</sup>. En este sentido, conviene evitar el uso precoz del sirolimus como inmunosupresor ya que conlleva un riesgo elevado de dehiscencia. Cuando ésta ocurre, el tratamiento suele ser conservador e incluye

desbridamiento o la colocación de prótesis metálicas por su predisposición para generar tejido de granulación<sup>20</sup>. Las infecciones sobre todo micóticas de la anastomosis, también pueden representar un serio problema a medio plazo, mientras que a largo plazo se pueden producir estenosis bronquiales y traqueomalacia.

## COMPLICACIONES EN EL POSTRASPLANTE PULMONAR

### Infecciones

Las infecciones representan la principal causa de muerte en el postoperatorio precoz y son una de las causas más importantes de morbimortalidad a lo largo del período postoperatorio<sup>21</sup>. La inmunosupresión y la fisiología alterada del injerto (p.ej. alteración del reflejo tusígeno, o disfunción mucociliar) junto con la exposición crónica al ambiente exterior del pulmón nativo y/o los senos paranasales, son las causas principales de que el pulmón sea el órgano implantado que presenta mayor frecuencia de infecciones tanto por agentes bacterianos comunes como por gérmenes oportunistas<sup>22</sup>. El tratamiento profiláctico de las infecciones en el trasplante pulmonar es de vital importancia ya que su aparición puede conducir a la sepsis y el fallo respiratorio, e incluso existe evidencia de que la respuesta inmunológica e inflamatoria que conllevan predispone tanto al rechazo agudo del injerto como al crónico<sup>23</sup>.

Las infecciones bacterianas representan más del 60% del total y ocurren en el primer mes postrasplante con elevada frecuencia, generalmente en forma de neumonía<sup>24</sup>. Los gérmenes más habituales son los típicos de la neumonía nosocomial convencional, incluyendo Gram negativos como la *Pseudomonas aeruginosa*, o Gram positivos como el *Staphylococcus aureus*. El uso de antibióticos de forma profiláctica depende en gran medida del resultado de los cultivos obtenidos de la vía aérea del donante<sup>25</sup>.

Las infecciones víricas son la segunda causa de infección del injerto pulmonar. El citomegalovirus (CMV) es el patógeno viral más común en el período postrasplante. Existen dos grupos principales de riesgo. Por un lado, los receptores naïf que se infectan *de novo* en el postrasplante<sup>26</sup>,

bien a través del injerto de donante CMV seropositivo o por transfusión sanguínea CMV seropositiva, y por otro, aquellos receptores CMV seropositivos en los que se reactiva la infección latente. En ambos casos es recomendable la profilaxis con Ganciclovir IV<sup>25</sup>. Otros virus que pueden infectar el pulmón implantado son los adquiridos en la comunidad como el virus respiratorio sincitial o influenza.

Los hongos y levaduras, principalmente *Candida* y *Aspergillus*, suelen colonizar frecuentemente la vía aérea del injerto, pero sólo una minoría de los casos deriva en infección clínica<sup>27,28</sup>. Sin embargo, la alta mortalidad de la neumonía por *Aspergillus*, obliga a realizar profilaxis antifúngica con anfotericina nebulizada en todos los trasplantes pulmonares<sup>29</sup>. Por último cabe destacar la infección por *Pneumocystis* que ha sido virtualmente eliminada mediante la profilaxis sistemática y de por vida con trimetropin-sulfametoxazol a partir de los 15 días postrasplante.

### Otras complicaciones no infecciosas

Se ha observado un aumento de la incidencia de neoplasias pulmonares en el pulmón nativo de los receptores de un trasplante pulmonar, principalmente en aquellos con historia de EPOC y fibrosis pulmonar<sup>30,31</sup>. Además, los trastornos linfoproliferativos son frecuentes en el postrasplante pulmonar, abarcando desde una respuesta proliferativa de células B anormal hasta el linfoma maligno<sup>32</sup>. Este aumento de la incidencia y la alta velocidad de crecimiento que presentan, probablemente estén relacionados con la pérdida de vigilancia inmune antitumoral en el receptor inmunodeprimido.

Entre las complicaciones del trasplante pulmonar no se pueden olvidar los efectos secundarios asociados al tratamiento inmunosupresor como la hipertensión arterial, diabetes mellitus y la insuficiencia renal.

### Rechazo crónico o bronquiolitis obliterante (BOS)

La complicación postrasplante más frecuente durante los primeros dos años es la bronquiolitis obliterante (BOS) que causa

más del 30% de las muertes postrasplante tras el tercer año<sup>33</sup>. Aunque su curso es muy variable, la supervivencia media es inferior a 4 años tras su aparición. La BOS se define como obstrucción al flujo aéreo, medida como una disminución del FEV1, mayor del 10%, respecto al valor basal postrasplante, o de un 25% del FEF25-75%, no atribuible a rechazo agudo, infección, u obstrucción mecánica por dehiscencia de la anastomosis bronquial. La lesión histopatológica característica no se emplea para su diagnóstico ya que no se corresponde con el grado de severidad<sup>34</sup>. El estadiaje de la BOS depende del deterioro del FEV1. La sintomatología consiste en disnea de esfuerzo, tos no productiva, sibilancias y/o febrícula. Lamentablemente, la respuesta de la BOS al tratamiento broncodilatador y/o esteroideo es mínima. El manejo actual consiste en la intensificación del régimen inmunosupresor a pesar de éste que suele resultar ineficaz.

La BOS se considera una forma de rechazo crónico del injerto<sup>35</sup>. De hecho, en la patogenia de la BOS se suceden una serie de eventos que se inician con el trasplante pulmonar y progresan a través de respuestas inmunológicas del receptor contra el injerto, y de infecciones bacterianas y virales que activan la respuesta innata que a su vez contribuyen a la inflamación crónica de la vía aérea<sup>36,37</sup>. Sin embargo, se han implicado otros mecanismos no inmunológicos en el desarrollo de la BOS como el reflujo gastroesofágico<sup>38</sup>.

## CONCLUSIÓN

El trasplante pulmonar sigue siendo un reto para la medicina moderna por las peculiaridades que presenta, y sobre todo por sus complicaciones. El pronóstico del paciente trasplantado pulmonar difiere del de los demás trasplantados de órganos sólidos, por la elevada incidencia de las mismas. El refinamiento de las terapias inmunosupresoras y el manejo del rechazo crónico son las dos principales metas a alcanzar en los próximos años.

## BIBLIOGRAFÍA

1. ARCASOY SM, KOTLOFF RM. Lung Transplantation. *New England Medicine* 1999; 14: 1081-1091.

2. 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: 703-709.
3. GLANVILLE AR, ESTENNE M. Indications, patient selection and timing of referral for lung transplantation. *Eur Respir J* 2003; 22: 845-852.
4. UpToDate: Indications; selection of recipients; and choice of procedure for lung transplantation.
5. NATHAN SD. Lung transplantation: disease-specific considerations for referral. *Chest* 2005; 127: 1006.
6. STEINMAN TI, BECKER BN, FROST AE, OLTHOFF KM, SMART FW, SUKI WN et al. Clinical Practice Committee, American Society of Transplantation. Guidelines for the referral and management of patients eligible for solid organ transplantation. *Transplantation* 2001; 71: 1189.
7. LAU CL, PATTERSON GA. Current status of lung transplantation. *Eur Respir J* 2003; 22 (Suppl. 47): 57s-64s.
8. WAHIDI MM, RAVENEL J, PALMER SM, McADAMS HP. Progression of idiopathic pulmonary fibrosis in native lungs after single lung transplantation. *Chest* 2002; 121: 2072-2076.
9. SUNDARESAN RS, SHIRAIISHI Y, TRULOCK EP, MANLEY J, LYNCH J, COOPER JD et al. Single or bilateral lung transplantation for emphysema? *J Thoracic Cardiovasc Surg* 1996; 112: 1485-1495.
10. MEYERS BF, LYNCH JP, TRULOCK EP, GUTHRIE T, COOPER JD, PATTERSON GA. Single versus bilateral lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis: a ten-year institutional experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 120: 99-107.
11. FISHER S, STRUBER M, SIMON AR, ANSSAR M, WILHELM M, LEYH RG et al. Video-assisted minimally invasive approach in clinical bilateral lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122: 1196-1198.
12. BARR ML, SCHENKEL FA, COHEN RG, BARBERS RG, FULLER CB, HAGEN JA et al. Recipient and donor outcomes in living related and unrelated lobar transplantation. *Transplant Proc* 1998; 30: 2261-2263.
13. MEADE MO, GRANTON JT, MATTE-MARTYN A, McRAE K, WEAVER B, CRIPPS P et al. A randomized trial of inhaled nitric oxide to prevent ischemia-reperfusion injury after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1483-1489.
14. FISER SM, COPE JT, KRON IL, KAZA AK, LONG SM, KERN JA et al. Aerosolized prostacyclin

- (epoprostenol) as an alternative to inhaled nitric oxide for patients with reperfusion injury after lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121: 981-982.
15. SHARPLES LD, MCNEIL K, STEWART S, WALLWORK J. Risk factors for bronchiolitis obliterans: a systematic review of recent publications. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21: 271-281.
  16. BROCK MV, BORJA MC, FERBER L, ORENS JB, ANZCEK RA, KRISHNAN J et al. Induction therapy in lung transplantation: a prospective, controlled clinical trial comparing OKT3, anti-thymocyte globulin, and daclizumab. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 1282-1290.
  17. TRULOCK EP. Lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 789-818.
  18. KSHETTRY VR, KROSHUS TJ, HERTZ MI, HUNTER DW, SHUMWAY SJ, BOLMAN RM. Early and late airway complications after lung transplantation: incidence and management. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 1576-1583.
  19. HERRERA JM, MCNEIL KD, HIGGINS RS, COULDEN RA, FLOWER CD, NASHEF SA et al. Airway complications after lung transplantation: treatment and long-term outcomes. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 989-994.
  20. MUGHAL MM, GILDEA TR, MURTHY S, PETERSON G, DECAMP M, MEHTA AC. Short-term deployment of self-expanding metallic stents facilitates healing of bronchial dehiscence. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 768-771.
  21. DE MARIA R, MINOLI L, PAROLINI M, GAVAZZENI G, GENTILE M, GROSSI P et al. Prognostic determinants of six-month morbidity and mortality in heart transplant recipients. The Italian Study Group on Infection in Heart Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1996; 15: 124-135.
  22. KOTLOFF RM, AHYA VN. Medical complications of lung transplantation. *Eur Respir J* 2004; 23: 334-342.
  23. LAU CL, PATTERSON GA, PALMER SM. Critical care aspects of lung transplantation. *J Intensive Care Med* 2004; 19: 83-104.
  24. MAURER JR, TULLIS DE, GROSSMAN RF, VELLEND H, WINTON TL, PATTERSON GA. Infectious complications following isolated lung transplantation. *Chest* 1992; 101:1056-1059.
  25. VARELA A, ALVAREZ KINDELAN A, ROMAN A, USSETTI P, ZURBANO F; Grupo de Trabajo de la SEPAR. *Arch Bronconeumol* 2001; 37: 307-315.
  26. Cytomegalovirus infection and pneumonitis. Impact after isolated lung transplantation. Washington University Lung Transplant Group. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 1017-1023.
  27. WESTNEY GE, KESTEN S, DE HOYOS A, CHAPPARRO C, WINTON T, MAURER JR. Aspergillus infection in single and double lung transplant recipients. *Transplantation* 1996; 61: 915-919.
  28. CAHILL BC, HIBBS JR, SAVIK K, JUNI BA, DOSLAND BM, EDIN-STIBBE C et al. Aspergillus airway colonization and invasive disease after lung transplantation. *Chest* 1997; 112: 1160-1164.
  29. GORDON SM, AVERY RK. Aspergillosis in lung transplantation: incidence, risk factors, and prophylactic strategies. *Transpl Infect Dis* 2001; 3: 161-167.
  30. ARCASOY SM, HERSH C, CHRISTIE JD, ZISMAN D, POCHETTINO A, ROSENGARD BR et al. Bronchogenic carcinoma complicating lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 1044-1053.
  31. COLLINS J, KAZEROONI EA, LACOMIS J, MCADAMS HP, LEUNG AN, SHIAU M et al. Bronchogenic carcinoma after lung transplantation: frequency, clinical characteristics, and imaging findings. *Radiology* 2002; 224: 131-138.
  32. REAMS BD, MCADAMS HP, HOWELL DN, STEELE MP, DAVIS RD, PALMER SM. Posttransplant lymphoproliferative disorder: incidence, presentation, and response to treatment in lung transplant recipients. *Chest* 2003; 124: 1242-1249.
  33. BOEHLER A, ESTENNE M. Post-transplant bronchiolitis obliterans. *Eur Respir J* 2003; 22: 1007-1018.
  34. ESTENNE M, MAURER JR, BOEHLER A, EGAN JJ, FROST A, HERTZ M et al. Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: an update of the diagnostic criteria. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21: 297-310.
  35. NEURINGER IP, CHALERMKULRAT W, ARIS R. Obliterative bronchiolitis or chronic lung allograft rejection: a basic science review. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 3-19.
  36. ESTENNE M, HERTZ MI. Bronchiolitis obliterans after human lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 440-444.
  37. ZHENG L, WARD C, SNELL GI, ORSIDA BE, LI X, WILSON JW et al. Scar collagen deposition in the airways of allografts of lung transplant recipients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997; 155: 2072-2077.
  38. DAVIS RD JR, LAU CL, EUBANKS S, MESSIER RH, HADJILADIS D, STEELE MP et al. Improved lung allograft function after fundoplication in patients with gastroesophageal reflux disease undergoing lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003; 125: 533-542.