



Trasplante de Pulmón

Conceptos Generales

J. MELO, MD; A. VILLEGAS, MD, SCC (HON.); D. FERNANDEZ, MD.

Palabras clave: Trasplante de pulmón, Bronquiolitis obliterante, Hipertensión pulmonar, Rechazo e infección.

El trasplante de pulmón representa la última alternativa terapéutica para pacientes con enfermedad pulmonar severa terminal. Durante los últimos 10 años los avances en el manejo de la inmunosupresión ha permitido el florecimiento del trasplante de pulmón. Debido a la escasez de donantes, es primordial la pronta remisión de enfermos y la adecuada selección de pacientes. En este artículo se discute el rechazo agudo del pulmón así como la infección por citomegalovirus, por ser éstas las complicaciones más frecuentes en estos pacientes.

OBJETIVOS

1. Identificar aquellos pacientes que se pueden beneficiar del trasplante de pulmón.
2. Detallar el momento adecuado para remitir un paciente al centro de trasplante de pulmón.
3. Describir el tratamiento luego del trasplante.
4. Discutir el tratamiento usual en el trasplante de pulmón.
5. Describir las complicaciones más frecuentes después del trasplante.

El trasplante de pulmón se ha practicado satisfactoriamente en pacientes con enfermedad pulmonar parenquimatosa y enfermedades vasculares pulmonares durante los últimos 15 años. Los avances en la selección de donantes y receptores, la mejor técnica quirúrgica, las nuevas drogas inmunosupresoras y el mejor tratamiento de las infecciones, han mejorado la supervivencia.

Doctores: Jairo Melo Palacios, Internista, Neumólogo, Intensivista; Alberto Villegas Hernández, Cirujano Cardiovascular, Jefe del Programa de Trasplantes; Darío Fernández Vergara, Internista Coordinador de Trasplantes. Clínica Cardiovascular Santa María, Medellín, Colombia.

HISTORIA

El doctor James Hardy practicó el primer trasplante de pulmón en la Universidad de Mississippi en 1963 (1). El receptor tenía carcinoma broncogénico. Desafortunadamente, el paciente sobrevivió solo 18 días. Los intentos subsiguientes de trasplante de pulmón se complicaron por dehiscencia bronquial y rechazo temprano debido a la isquemia del bronquio del pulmón donante y a una inadecuada inmunosupresión. En 1978, el doctor Frank J. Veith publicó un trabajo en el que recopila los resultados de 38 pacientes trasplantados en los 20 años siguientes al primer trasplante, de los cuales sólo 2 sobrevivieron a mediano plazo, 10 y 6 meses; los demás murieron tempranamente. Sólo 12 sobrevivieron más de 2 semanas y 7 de ellos murieron por problemas de cicatrización bronquial (4). Durante los últimos 15 años los adelantos en la preservación de órganos, en la recuperación de los mismos y las nuevas técnicas quirúrgicas encaminadas a disminuir la isquemia y mejorar el aporte vascular para la anastomosis bronquial, redujeron considerablemente las complicaciones postoperatorias tempranas. Además, el mejor entendimiento y manejo de la inmunología del trasplante de órganos sólidos contribuyeron al éxito actual del trasplante de pulmón.

En 1981, el primer trasplante de corazón-pulmón se llevó a cabo con éxito en un paciente con hipertensión pulmonar (2). En 1983 el doctor Cooper practicó el primer trasplante de pulmón unilateral en un paciente con enfermedad restrictiva, con excelente supervivencia a largo plazo (3). El trasplante bilateral de pulmón con anastomosis traqueal única (en bloque) se practicó en 1986 (4). En 1990, el trasplante con anastomosis en cada bronquio reemplazó el bilateral en bloque debido a la menor incidencia de complicaciones de la anastomosis y al hecho de poder evitar la circulación extracorpórea. Para 1997, más de 1.300 trasplantes de pulmón se practicaron en los Estados Unidos.

En nuestro medio, el primer trasplante de pulmón se realizó en 1998 en una mujer con panbronquiolitis severa; la paciente se encuentra en la actualidad en excelentes condiciones.

INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES DEL TRASPLANTE DE PULMÓN

Indicaciones

Las principales indicaciones para trasplante de pulmón se muestran en la Nomenclatura 1, siendo el enfisema, tanto el inducido por tabaquismo como por deficiencia de *alpha 1 antitrypsina*, la fibrosis pulmonar idiopática, la fibrosis quística y la hipertensión pulmonar idiopática, las más comunes. Los posibles candidatos deben tener una enfermedad intratable e irreversible sin ninguna otra enfermedad de base y una supervivencia limitada. El límite de edad que se tiene es la de 65 años para el trasplante unilateral, de 60 años para el trasplante bilateral y de 55 para el trasplante corazón-pulmón. El candidato debe tener un buen potencial de rehabilitación y, en lo posible, ser activo. El paciente debe ser psicológicamente estable, entender el significado del trasplante y estar comprometido con el proceso a seguir al igual que con el tratamiento médico y quirúrgico luego del trasplante. La mayoría de los centros establecen ciertos criterios y seleccionan los pacientes de acuerdo con un protocolo predeterminado. Recientemente las guías para la selección de pacientes para el trasplante de pulmón fueron publicadas por la Sociedad Americana del tórax (5).

Nomenclatura 1. Indicaciones para trasplante de pulmón.

Obstructivas

EPOC secundario a tabaquismo
EPOC secundario a deficiencia de -1 ATD
Bronquiectasias
Fibrosis quística.

Restrictivas

Fibrosis pulmonar idiopática
Sarcoidosis
Escleroderma.

Vasculares

Hipertensión pulmonar primaria
Síndrome de Eisenmenger.

EPOC

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, -1 ATD, *alfa 1-antitrypsina*.

Contraindicaciones

Comprenden las enfermedades extrapulmonares y la falla multisistémica, incluyendo procesos infecciosos activos. Las infecciones crónicas constituyen un problema especial en pacientes con bronquiectasias, particularmente pacientes con fibrosis quística. La infección con *Burkholderia cepacia* u otras pseudomonas panresistentes, se consideran como una contraindicación en algunos centros (6). La disfunción de otros órganos diferentes de los pulmones, es una contraindicación, en especial la insuficiencia renal (depuración de creatinina < 50 mg/mL/min); las neoplasias malignas en los últimos 2 años; la enfermedad coronaria activa; la disfunción ventricular izquierda severa; el uso de drogas adictivas; el consumo de tabaco en los últimos 6 meses; y la inestabilidad psicosocial, son contraindicaciones para el trasplante de pulmón. La hepatitis C con prueba histológica de enfermedad hepática, la hepatitis B y la infección por VIH, son también contraindicaciones absolutas. Pacientes con osteoporosis sintomática o con ventilación mecánica, no deben recibir trasplante de pulmón.

Las contraindicaciones controvertidas incluyen, cirugía del tórax o pleurodesis. Anteriormente se creía que estos pacientes tenían un riesgo mayor de sangrado, pero actualmente esto no es considerado como contraindicación. Al inicio de los trasplantes de pulmón se consideraba que el uso de corticosteroides constituía un riesgo debido a la pobre cicatrización de las heridas. Sin embargo, actualmente es claro que el trasplante se puede llevar a cabo satisfactoriamente incluso con dosis moderadas de corticosteroides (7).

MOMENTO Y ELECCIÓN DEL PROCEDIMIENTO

El trasplante está indicado cuando otras opciones terapéuticas, incluyendo la terapia médica agresiva, fallan y el pronóstico del paciente sólo puede ser mejorado por el procedimiento. A menudo es difícil determinar el momento para el trasplante de pulmón. Las guías generales para su práctica se encuentran en la Nomenclatura 2.

En algunos centros, el tiempo promedio de espera para el trasplante de pulmón es 1 a 2 años.

El trasplante corazón-pulmón se practica en pocos centros en el mundo y sólo debe ofrecerse a pacientes que, debido a su estado avanzado de deterioro cardíaco, no puedan mejorar con trasplante de pulmón únicamente. La indicación más frecuente la constituye el síndrome de Eisenmenger, cardiopatía congénita incorregible o la enfermedad pulmonar terminal con cardiopatía severa. El trasplante bilateral de pulmón se practica en pacientes con enfermedades supurativas o que se consideran infectados como lo son aquellos con fibrosis quística o bronquiectasias severas. Inicialmente el trasplante bilateral era el procedimiento de elección, con

Nomenclatura 2. Guías para remisión de pacientes para trasplante de pulmón.

Enfisema

VEF1 posbroncodilator < 25% del esperado
 Hipoxemia en reposo $\text{PaO}_2 < 55\text{-}60$ mmHg
 Hipercapnia en reposo $\text{PCO}_2 > 55$ mmHg
 Hipertensión pulmonar
 Deterioro progresivo.

Restrictivos

TLC o CV < 70% del esperado
 Hipoxemia en reposo
 Hipertensión pulmonar
 Deterioro progresivo
 Difusión (D/VA) < 50-60% de lo esperado.

Fibrosis quística

VEF1 < 30% de lo esperado
 Hipoxemia en reposo $\text{PaO}_2 < 55\text{-}60$ mmHg
 Hipercapnia en reposo $\text{PCO}_2 > 50$ mmHg
 Deterioro progresivo
 Referir mujeres jóvenes tempranamente.

Hipertensión pulmonar

NYHA clase III-IV
 PVC > 10 mmHg
 PAP media > 50 mmHg
 Índice cardíaco < 2.5 L/ min/m².

VEF1, volumen espiratorio forzado en un segundo. PaO_2 , presión arterial de oxígeno. TLC, capacidad pulmonar total. CV, capacidad vital; NYHA, New York Heart Association; PVC presión venosa central. PAP, presión arterial pulmonar.

Modificado de State of The Art - Lung transplantation.

Am J Respir Crit Care Med 1997; 155: 789-818.

Am J Respir Crit Care Med 1998; 158: 335-339.

anastomosis a nivel de la tráquea; sin embargo, las complicaciones isquémicas de la anastomosis eran muy altas. Ahora el trasplante bilateral con anastomosis individual secuencial a nivel de los bronquios mayores, es el procedimiento de elección. Algunos centros practican trasplante bilateral en pacientes jóvenes con enfermedad obstructiva. Igualmente, la mayoría de los centros prefiere el trasplante bilateral secuencial en enfermos con hipertensión pulmonar severa. El trasplante unilateral se practica en el resto de los pacientes; esto propor-

ciona un mayor número de donantes a costa de una menor reserva funcional en caso de presentarse complicaciones.

En la evaluación de los pacientes previa al trasplante, se realizan los siguientes exámenes: pruebas de función pulmonar completas, electrocardiograma, prueba de esfuerzo, ecocardiografía, tomografía del tórax y evaluación de enfermedad coronaria en pacientes con riesgo, ya sea coronariografía o pruebas no invasoras como la ecocardiografía con dobutamina o la prueba de esfuerzo.

Preservación del paciente en el pretrasplante

Una vez el paciente haya sido aceptado para trasplante de pulmón, se deben intensificar los esfuerzos para optimizar la función pulmonar. En pacientes con enfermedades obstructivas, particularmente aquellos con EPOC, el uso de antibióticos rotatorios, la terapia broncodilatadora y especialmente la rehabilitación física, constituyen parámetros fundamentales para mejorar el estado funcional del paciente previo al trasplante.

En pacientes con hipertensión pulmonar, el uso de la anticoagulación y en ciertas ocasiones de vasodilatadores, pueden mejorar su reserva funcional.

La meta de la rehabilitación es restaurar los pacientes a su mejor nivel funcional. No obstante, la rehabilitación y la terapia máxima, muchos pacientes continúan deteriorándose mientras esperan el trasplante. Con frecuencia es necesario incrementar la terapia con oxígeno y, en ciertos pacientes, recurrir a métodos como el oxígeno transtraqueal o medios de máximo aprovechamiento de oxígeno.

La desnutrición debe ser tratada agresivamente y si no se logra mejorar, se debe considerar el uso de la alimentación nocturna o gastrostomía percutánea. La obesidad también debe ser corregida y se le debe exigir al paciente pérdida de peso, como requisito previo al trasplante.

Criterios de selección del donante

La escasez de donantes continúa siendo el mayor obstáculo para el trasplante de pulmón. La mayoría de los donantes están en estado de muerte cerebral ya que sólo unos pocos centros practican trasplante de donantes vivos (9). Los criterios para la selección del donante incluyen, la edad menor de 60-65 años, sin antecedentes de tabaquismo ni de enfermedad pulmonar; radiografía del tórax sin infiltrados pulmonares; y una adecuada oxigenación con una relación de $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ mayor de 300. Un esputo normal y/o una inspección broncoscópica sin evidencia de secreciones purulentas, son criterios utilizados para la selección del donante quien, por lo demás, no debe tener ninguna patología infecciosa activa como tuberculosis, SIDA, hepatitis o evi-

dencia de malignidad. La compatibilidad se establece de acuerdo con el grupo sanguíneo, el peso y la talla.

Tratamiento en el período postoperatorio

Generalmente los pacientes son evaluados semanalmente durante el primer mes y quincenalmente durante el segundo y tercer mes, después del cual, el paciente retorna a su ciudad de origen y se evalúa cada 3 meses.

Los exámenes de rutina incluyen medición de los niveles de ciclosporina, hemoleucograma, química sanguínea y creatinina. También se monitorizan mediante pruebas de función pulmonar y radiografías del tórax en cada visita.

En algunos centros se realizan broncoscopias de rutina para descartar el rechazo. El método más eficiente para vigilar el rechazo es el estado clínico y las pruebas de función pulmonar. El uso rutinario de la gamagrafía de ventilación-perfusión, no se considera lo suficientemente útil como para justificar su uso rutinario. Igualmente, el uso de la radiografía del tórax en el tratamiento de las complicaciones tardías del trasplante no es bueno, ya que no diferencia entre infecciones y rechazo; además, se sabe que la gran mayoría de los pacientes presenta una radiografía normal en el momento del rechazo. Por lo tanto, las pruebas de función pulmonar constituyen la mejor forma de vigilar estos pacientes tanto para la detección temprana de infecciones como de rechazo (10). En la mayoría de los centros de trasplante los pacientes se controlan ambulatoriamente con espirometría que, de preferencia puede hacerse diariamente en su casa y cuando se encuentre una disminución en el VEF1 o en el FEF25-75% mayor de 10% en comparación con el mejor nivel establecido por el paciente, se practica broncoscopia con biopsia para descartar rechazo y/o infección. Desaturaciones mayores de 4% con el ejercicio o menor de 90% en reposo, también son consideradas como un indicador de rechazo y/o infección (11).

SUPERVIVENCIA

La supervivencia luego del trasplante de pulmón es de 90, 77, 58, y 43% para el primer mes y el 1o, 3o y 5o año postrasplante, respectivamente (12). La mortalidad temprana (menos de 90 días) es casi exclusivamente debida a infecciones. Aparentemente no hay diferencia entre aquellos que reciben 1 ó 2 pulmones. Sin embargo, es mejor la supervivencia de pacientes con trasplante bilateral a largo plazo. La mayor supervivencia es la de los pacientes con enfermedades obstructivas tipo EPOC.

La mejoría en las pruebas de función pulmonar postrasplante, depende de muchos factores. En el paciente no complicado se puede esperar un incremento gradual en las pruebas de función pulmonar con una estabilización alrededor del sexto mes.

En pacientes con EPOC se puede esperar una mejoría de hasta el 60-70%. El grado de mejoría postoperatoria de la función pulmonar es el producto de muchos factores. En un receptor que no presenta complicaciones se puede esperar una mejoría gradual para alcanzar el máximo entre 3 y 6 meses. En los pacientes que reciben pulmón único, puede esperarse una mejoría del 60-70% de lo predicho. El patrón de las pruebas refleja la patología de base del pulmón no trasplantado, es decir, leve obstrucción en pacientes con EPOC y leve restricción en pacientes con enfermedades restrictivas (13). Luego del trasplante, la mayoría de la perfusión y la ventilación es hacia el pulmón trasplantado. En el trasplante bilateral la ventilación-perfusión es generalmente igual en ambos pulmones, y las pruebas de función pulmonar generalmente se normalizan. En pacientes con hipertensión pulmonar, las pruebas de función pulmonar no cambian, pero se logra una mejoría total de la hemodinámica del pulmón, con una gran mejoría en el intercambio de gases (14). Sin importar la enfermedad de base ni el tipo de trasplante, la mayoría de los pacientes son capaces de llevar una vida normal sin limitaciones, aunque la evaluación formal con una prueba de ejercicio cardiopulmonar refleja una disminución en el consumo de oxígeno de 50-60% (15).

INMUNOSUPRESIÓN

Es necesario suprimir la respuesta inmune, lo cual se inicia en el preoperatorio. El éxito de evitar el rechazo temprano depende del nivel de inmunosupresión. Las terapias inmunosupresoras actuales están basadas en tres drogas: ciclosporina, azatioprina y prednisona. Recientemente el uso del tacrolimus y el micofenolate se han constituido en la terapia de primera línea en ciertos centros. Un régimen típico de inmunosupresión incluye ciclosporina 5 mg/kg dos veces al día, ajustada de acuerdo con los niveles séricos; azatioprina (azathioprine) 1-2 mg/kg/día ajustada de acuerdo con el conteo de glóbulos blancos (no menor de $4.500 \times \text{mm}^3$); y prednisona, 0.5 mg/kg/día por los primeros 3 meses con disminución gradual hasta llegar a una dosis de mantenimiento de 15 mg diarios para el tercer mes, y de 5 mg diarios para el primer año.

COMPLICACIONES

La infección y el rechazo son las causantes de la gran mayoría de las complicaciones. Pueden ser divididas en dos grandes categorías: infecciosas y no infecciosas y categorizarse de acuerdo con el tiempo postrasplante. Una de las complicaciones tempranas más frecuentes es la respuesta post-implantación. Esta puede ocurrir hasta en un 80% de los pacientes. Se caracteriza por el desarrollo de infiltrados y empeoramiento del intercambio de gases. Es importante descartar el edema pulmonar cardiogénico. Este síndrome mejora espontáneamente en 3-5 días. Otras com-

plicaciones incluyen, la hemorragia, la parálisis del frénico y las derivadas de la sutura de la vía aérea.

Las complicaciones de la vía aérea usualmente ocurren durante las primeras 4-8 semanas y se presentan como dehiscencia parcial o total de la anastomosis o como infecciones bacterianas a micóticas que pueden resultar en estenosis de la anastomosis. Las estenosis bronquiales pueden ser sospechadas analizando la curva de flujo/volumen de la espirometría, o en la radiografía del tórax y confirmadas ya sea por tomografía de alta resolución o por broncoscopia (16). Las opciones terapéuticas luego de encontrar estenosis de la anastomosis, incluyen dilataciones bronquiales con balón, *stent* o cirugía.

Rechazo

El rechazo se clasifica de acuerdo con el tiempo postrasplante y con el tipo histológico. Se consideraron tres tipos de rechazo: el hiperagudo, el agudo y el crónico. El rechazo hiperagudo es mediado por anticuerpos preexistentes que se unen inmediatamente al endotelio, creando trombosis *in situ*. Afortunadamente este tipo de rechazo es muy raro por lo cual no se discutirá aquí.

El rechazo agudo se presenta hasta en 50% de los pacientes en el primer mes postrasplante (19). Clínicamente, el rechazo agudo se presenta con tos, disnea, malestar general y fiebre. Al examen físico se pueden encontrar crépitos, roncus y hasta sibilancias. La utilidad de la radiografía del tórax es alta en el primer mes, pues hasta 75% de los pacientes presentarán cambios, lo cual contrasta con episodios de rechazo después del primer mes, en los cuales sólo un 25% presenta cambios radiográficos (17). Los patrones radiológicos pueden ser de cualquier tipo e incluso asociarse a derrame pleural. Debido a que la presentación clínica y radiológica es tan inespecífica, es obligatorio excluir procesos infecciosos antes de ordenar terapia inmunosupresora agresiva. Típicamente se aprecia un deterioro en las pruebas de función pulmonar, con disminución del VEF1 y/o del FEF25-75% de por lo menos 10% comparado con el nivel basal. Desafortunadamente, estos cambios son también inespecíficos y no excluyen un proceso infeccioso. Por tanto, se debe hacer broncoscopia con lavado bronquial y biopsias transbronquiales para excluir procesos infecciosos y confirmar el rechazo histológicamente. La sensibilidad de la biopsia transbronquial varía entre 61-94% y la especificidad entre 90-100% (18). Patológicamente el rechazo se caracteriza por el infiltrado mononuclear perivascular (19).

Una vez establecido el diagnóstico de rechazo agudo el tratamiento consiste en aumentar la inmunosupresión con metilprednisolona, 10-15 mg/kg/día por 3 días, seguido por un incremento en la dosis diaria de prednisona a 0.5-1 mg/kg

con una disminución gradual en las próximas semanas, de acuerdo con la respuesta clínica.

El rechazo crónico ha sido considerado clínica e histopatológicamente (20) sinónimo de la bronquiolitis obliterante (BO), y representa la principal causa de morbimortalidad en el trasplante de pulmón. La incidencia actual fluctúa entre 35-50%, según los diferentes centros. El tiempo promedio para su diagnóstico es entre 16-20 meses, pero se puede encontrar tan precoz como al tercer mes. El rechazo agudo se ha considerado como el factor de riesgo más importante para la aparición del rechazo crónico. Tres o más episodios de rechazo agudo se han correlacionado fuertemente con el desarrollo de la BO (21).

Clínicamente la BO se puede manifestar como una infección respiratoria superior o sólo por disnea o no presentar síntomas, pero con un deterioro progresivo de las pruebas de función pulmonar, caracterizado por un patrón obstructivo. Las radiografías del tórax generalmente no presentan cambios. Un estudio reciente mostró una alta correlación entre el atrapamiento de aire y la bronquiolitis obliterante demostrado por tomografía de alta resolución practicada en espiración e inspiración, y apoyado el diagnóstico con una sensibilidad hasta del 80% (22). Esta técnica puede constituirse en una herramienta importante en el diagnóstico del rechazo crónico. Al igual que el rechazo agudo, el diagnóstico está basado en la histopatología, ya sea por biopsias transbronquiales como por biopsia por toracoscopia. No obstante, el diagnóstico de la BO es a menudo hecho por exclusión, basado en la clínica, el patrón obstructivo y la ausencia de proceso infeccioso, y se categoriza de acuerdo con el grado de disminución del VEF1 (23). Una vez diagnosticada la BO se debe incrementar la inmunosupresión.

Infección

Las infecciones han sido también una causa importante de morbimortalidad temprana y tardía luego del trasplante de pulmón. En la gran mayoría de casos la infección es en el pulmón trasplantado, y las bacterianas son probablemente las más frecuentes; el citomegalovirus (CMV) es la segunda causa de infección en estos pacientes y puede llevar eventualmente al rechazo crónico (24). La prevalencia de la infección por CMV varía entre 30-50% e incluye la neumonía, gastroenteritis, hepatitis y colitis. Típicamente se presenta después del primer mes y se puede diagnosticar histopatológicamente por broncoscopia. El tratamiento incluye ganciclovir, ocasionalmente foscarnet, y en algunos centros el uso de la gamaglobulina hiperinmune específica para CMV. Las infecciones micóticas también son de gran importancia, siendo las más frecuentes, las infecciones por *aspergillus*, las cuales pueden presentarse ya sea como una traqueobronquitis ulcerativa, como una enfermedad parenquimatosa localizada o como un proceso diseminado.

Otras complicaciones como los trastornos linfoproliferativos, las enfermedades oportunistas, la recurrencia de la enfermedad primaria (saroidosis), no serán discutidas en esta revisión.

ABSTRACT

Lung transplantation represents the ultimate therapeutic modality in patients with severe terminal pulmonary disease.

The advances in immunosuppression that occurred over the past 10 years allowed flourishing of lung transplantation. In view of the scarcity of organ donors, the early referral of patients, and the proper selection because of utmost importance. In this paper we discuss both acute rejection and cytomegalovirus infection, the most common complications of lung transplantation.

REFERENCIAS

1. Hardy JD, Webb WR, Dalton ML, Walker GR: Lung Transplantation in a man. JAMA 1963; 186: 1065-74
2. Reitz BA, Wallwork JL, Hunt SA, Pennock JL, Billingham ME, Oyer P, Stinson EB, Shumway NE: Heart-Lung transplantation. Successful therapy for patients with pulmonary vascular disease. New Engl J Med 1992; 306: 557-64
3. The Toronto Lung Transplant Group. Unilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis. New Engl J Med 1986; 314:1140-5
4. Cooper JD, Patterson GA, Grossman R, Maurer JR, Toronto lung Transplant Group: Double-Lung transplant for advance chronic obstructive lung disease. Am Rev Respir Dis 1989; 139: 303-7
5. Veith FJ: Lung Transplantation. Surg Clin North Am 1978 Apr; 58: 357-64
6. Villegas A: Trasplante de Pulmón. Una Opción para Pacientes con Enfermedad Pulmonar Terminal. Rev Colomb Cardiol 1998; 6(6): 339-46
7. Joint Statement of the American Thoracic Society for Transplant Physicians/ American Thoracic Society/European Respiratory Society/International Society for Heart and Lung Transplantation: International Guidelines or the selection of lung transplant candidates. Am J Respir Crit Care Med 1998; 154: 335-9
8. Snell G, de Hoyos A, Krajden M, Winton T, Maurer JR: *Pseudomonas cepacia* in lung transplant recipients with cystic fibrosis. Chest 1993; 103: 466-71
9. Bryan CL, Anzueto A, Levine SM, et al: Corticosteroid therapy does not potentiate bronchial anastomotic complications in single lung transplantation. Am Rev Respir Dis 1991; 143: A461
10. Hudson ME, Madden BP, Steven MH, Tsang VT, Yacoub MH: Noninvasive mechanical ventilation for cystic fibrosis patients—Potential bridge to transplantation. Eur Respir J 1991; 4: 524-7
11. Dark J: Lung Living related transplantation. Br Med Bull 1997; 53: 892-903
12. Outlana BA, Higenbottam T, Ferrari L, et al: The use of home spirometry in detecting acute lung rejection and infection following Hear-Lung transplantation. Chest 1990; 97: 353
13. Bryan CL, Levine SM, Anzueto A, et al: Exercise oximetry surveillance in single lung transplant recipients. Am Rev Respir Dis 1992; 145: A702
14. United Network of Organ Sharing (UNOS): Scientific registry data as of september 1997; Internet www.unos.org
15. Patterson GA, Maurer JR, Williams TJ, Cardosos PG, Scavuzzo M, Todd TR, and the Toronto Lung Transplant Group; Comparison of outcomes of double and single lung transplantation for obstructive lung disease. J Thorac Cardiovasc Surg 1991; 101: 623-32
16. Levine SM, Gibbons WJ, Bryan CL, et al: Single lung transplantation for primary pulmonary hypertension. Chest 1990; 98: 1107-15
17. Gibbons SJ, Levine SM, Bryan CL, et al: Cardiopulmonary exercise responses after single lung transplantation for severe obstructive lung disease. Chest 1991; 100: 106-11
18. Anzueto A, Levine SM, Tillis WP, Clahoon JH, Bryan CL: The use of flow-volume loop in the diagnosis of bronchial stenosis after single lung transplantation. Chest 1994; 105: 934-6
19. Bergin CJ, Castellino RA, Blank N, Berry FJ, Sibley RK, Starnes VA: Acute lung rejection after single lung transplantation: correlation of findings on chest radiograph with lung biopsy results. AJR 1990; 155: 23-7
20. Trulock EP, Ettinger NA, Brunt EM, Pasque MK, Kaiser LR, Cooper JD: The role of transbronchial lung biopsy in the treatment of lung transplant recipients: an analysis of 200 consecutive procedures. Chest 1992; 10: 1049-54
21. Yousem SA, Berry GJ, Brunt EM, Chamberlain D, Hurban RH, Sibley RK: A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection; Lung Rejection Study Group. J Heart Transplant 1990; 6: 593-601
22. Sundaresan RS, Trulock EP, Mohanakumar JD, Cooper JD, Patterson GA, and the Washington University Lung Transplant Group: Prevalence and outcome of bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. Ann Thorac Surg 1995; 60: 1341-7
23. Bando K, Paradis S, Similo H, Konishi K, Komatsu TG, Zullo SA, Youwsem JM, Close JM, Zeevi A, Duquesnoy RJ, Manzetti J, Keenan RJ, Armitage JM, Hardesty RL, Griffith BP: Obliterative bronchiolitis after lung transplantation: an analysis of risk factors and management. J Thorac Cardiovasc Surg 1995; 110: 4-14
24. Leung AN, Fisher K, Valentine V, Girgis RE, Berry GJ, Robbins RC, Theodore J: Bronchiolitis obliterans after lung transplantation detection using expiratory HRCT. Chest 1998; 113: 365-70
25. International Society of heart and lung Transplantation, et al: A working formulation for the standardization of nomenclature and for clinical staging of chronic dysfunction in lung allografts. J Heart Lung Transplant 1993; 12: 713-6
26. Keenan RJ, Lega ME, Drummer JS, et al: Cytomegalovirus: serologic status and postoperative infection correlated with risk of developing chronic rejection after pulmonary transplantation. Transplantation 1991; 51: 433-8.

Correspondencia:

Doctor Jairo Melo Palacios, Clínica Cardiovascular Santa María, Medellín, Colombia.