



Volumen 34 • Número 1 • Enero 2015



The Journal of Heart and Lung Transplantation

A scientific forum for the management of the
Failing Heart and Lung, Mechanical Circulatory Support, and Pulmonary Vascular Disease

www.jhltonline.org

The Official Publication of the International Society for Heart and Lung Transplantation

Documento de consenso para la selección de los candidatos a trasplante de pulmón: 2014 – Una actualización del Consejo de Trasplante de Pulmón de la International Society for Heart and Lung Transplantation

David Weill, Christian Benden, Paul A. Corris, John H. Dark, R. Duane Davis, Shaf Keshavjee,
David J. Lederer, Michael J. Mulligan, G. Alexander Patterson, Lianne G. Singer, Greg I. Snell,
Geert M. Verleden, Martin R. Zamora y Allan R. Glanville

The Journal of Heart and Lung Transplantation (ISSN: 1053-2498) copyright © 2017 by the International Society for Heart and Lung Transplantation, is published monthly by Elsevier, 230 Park Avenue, New York, NY 10169. Periodicals postage paid at New York, NY and additional mailing offices. (For post office use only: Volume 36 issue 6 of 12)

POSTMASTER: Send address changes to *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, Elsevier Health Sciences Division, Subscription Customer Service, 3251 Riverport Lane, Maryland Heights, MO 63043.
Translated by: Javier Mas

The Journal of Heart and Lung Transplantation (ISSN: 1053-2498) copyright © 2017 International Society for Heart and Lung Transplantation, es publicado con periodicidad mensual por Elsevier, 230 Park Avenue, Nueva York, NY 10169 (Estados Unidos). Envío postal de publicaciones periódicas pagado en Nueva York, NY (Estados Unidos) y otras oficinas postales. (Para uso exclusivo de la oficina postal: Volumen 36 número 6 de 12)

DIRECCIÓN POSTAL: Enviar los cambios de dirección a *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, Elsevier Health Sciences Division, Subscription Customer Service, 3251 Riverport Lane, Maryland Heights, MO 63043 (Estados Unidos).
Traducido por: Javier Mas

Los médicos y los investigadores deben basarse siempre en su propia experiencia y conocimientos al evaluar y utilizar cualquier información, método, compuesto o experimento de los aquí descritos. Dados los rápidos avances que se producen, en especial, en las ciencias médicas, debe hacerse una verificación independiente de los diagnósticos y las posologías de los medicamentos. Elsevier y la International Society for Heart and Lung Transplantation, en todo el alcance de la ley, no asumen responsabilidad alguna por cualquier lesión y/o daño a personas o propiedades por responsabilidad respecto a productos, negligencia o cualquier otra, ni por cualquier uso u operación de cualquiera de los métodos, productos, instrucciones o ideas contenidos en este material.

The Journal of Heart and Lung Transplantation

A scientific forum for the management of the Failing Heart and Lung, Mechanical Circulatory Support, and Pulmonary Vascular Disease

The Official Publication of the International Society for Heart and Lung Transplantation



Editor-in-Chief

Mandeep R. Mehra
Boston, Massachusetts

Executive Editor

Patricia A. Uber
Richmond, VA

Emeritus Consulting Editors

Maria Rosa Costanzo (1995–1999)
James K. Kirklin (2000–2009)

Journal Office Manager

Hilary R. Campbell
Boston, Massachusetts

Editorial Board Consultants

Annalisa Angelini, *Italy*
William R. Auger, *USA*
David A. Baran, *USA*
Christian Benden, *Switzerland*
Christian A. Bermudez, *USA*
Charles E. Canter, *USA*
Pablo Castro, *Chile*
Jean Connors, *USA*
Paul A. Corris, *UK*
Kevin P. Daly, *USA*
John Dark, *UK*
Kyle L. Dawson, *USA*
S.W. Denfield, *USA*
Mary Amanda Dew, *USA*
Fabienne Dobbels, *Belgium*
Thomas M. Egan, *USA*
Howard Eisen, *USA*
Roger W. Evans, *USA*
Andrew J. Fisher, *UK*
Robert Frantz, *USA*
Allan R. Glanville, *Australia*
Daniel J. Goldstein, *USA*

Paolo Grossi, *Italy*
Margaret Hannan, *Ireland*
Marius M. Hoepfer, *Germany*
Peter M. Hopkins, *Australia*
Valluvan Jeevanandam, *USA*
Maryl R. Johnson, *USA*
Shaf Keshavjee, *Canada*
Kiran Kaur Khush, *USA*
Richard Kirk, *USA*
Jon Kobashigawa, *USA*
Neal K. Lakdawala, *USA*
Lorriana E. Leard, *USA*
JoAnn Lindenfeld, *USA*
Peter MacDonald, *Australia*
Stanley I. Martin, *USA*
Tereza Martinu, *Canada*
Bruno M. Meiser, *Germany*
Thalachallour Mohanakumar, *USA*
David Morales, *USA*
Ivan Netuka, *Czech Republic*
Francis Pagani, *USA*
Sean P. Pinney, *USA*

Jeffery L. Platt, *USA*
Evgenij V. Potapov, *Germany*
Luciano Potena, *Italy*
Joseph G. Rogers, *USA*
Heather J. Ross, *Canada*
Lewis Rubin, *USA*
Stephan Schueler, *UK*
Martin Schweiger, *Switzerland*
Keyur B. Shah, *USA*
Jacqueline M. Smits, *Netherlands*
Josef Stehlik, *USA*
Jeffery J. Teuteberg, *USA*
Jean Luc Vachieri, *Belgium*
Hector O. Ventura, *USA*
Geert Verleden, *Belgium*
Robin Vos, *Belgium*
Aaron Waxman, *USA*
Lori J. West, *Canada*
Roger D. Yusen, *USA*
Michael Zakliczynski, *Poland*

Officers of the ISHLT

Andrew J. Fisher, *UK* (President) Maryl Johnson, *USA* (Past President) Jeffrey Teuteberg, *USA* (President Elect) Joseph G. Rogers, *USA* (Treasurer) Lara Danziger-Isakov, *USA* (Secretary)

Directors

Kevin Chan, *USA* Tobias Deuse, *USA*
Jason D. Christie, *USA* Howard J. Eisen, *USA*
Jennifer Cowger, *USA* Stephan M. Ensminger, *Germany*
Teresa De Marco, *USA* Daniel J. Goldstein, *USA* Peter M. Hopkins, *Australia*
Michael G. Petty, *USA*
Dirk Van Raemdonck, *Belgium*

ISHLT Administration

Amanda W. Rowe, Executive Director Phyllis Glenn, Director of Membership Services Lee Ann Mills, Director of Operations Lisa Edwards, Director of Meetings Susie Newton, Communications Manager Megan Barrett, Communications Assistant
Justin Hickman, Finance and Operations Assistant

The Journal of Heart and Lung Transplantation

A scientific forum for the management of the Failing Heart and Lung, Mechanical Circulatory Support, and Pulmonary Vascular Disease

The Official Publication of the International Society for Heart and Lung Transplantation

INFORMATION FOR READERS

Communication

Address communications regarding original articles and editorial management to Mandeep R. Mehra, MBBS, FACC, FACP, Editor-in-Chief, *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA (USA); telephone (617)732-8534; e-mail: jhlteeditor@ishlt.org. Information for authors appears on the Journal's website at: www.jhltonline.org/authorinfo. Authors should consult these instructions before submitting manuscripts to the Journal.

Address communications regarding the International Society

for Heart and Lung Transplantation to Amanda Rowe, Executive Director, ISHLT, 14673 Midway Road, Suite 200, Addison, TX 75001; telephone (972)490-9495; fax (972)490-9499; e-mail: ishlt@ishlt.org; homepage: www.ishlt.org.

Contact Advertising Sales Services: Joan Coffey; telephone: (212)633-3806; e-mail: j.coffey@elsevier.com.

Address business communications to: Publisher, *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, Elsevier Inc., 230 Park Avenue, New York, NY 10169; (212)633-3833. For access to *The Journal of Heart and Lung Transplantation* online, please visit www.jhltonline.org.

Subscription Services

2017 Subscription Rates	USA/Canada	All Other Countries
Individuals	\$283.00	\$407.00
Students/Residents	\$165.00	\$233.00

The Journal of Heart and Lung Transplantation (ISSN: 1053-2498) is published monthly (12 issues per volume, one volume per year). Subscription rates are in effect through December 2017 and include the publication and delivery of supplements.

Subscription remittance should be made by check, draft, post office, or express money order payable to Elsevier Inc. Subscriptions may begin at any time. Contact the International Society for Heart and Lung Transplantation regarding member subscriptions: telephone (972)490-9495; fax (972)490-9499.

Correspondence regarding subscriptions or change of address should be sent to: The Americas: Elsevier Health Sciences Division, Subscription Customer Service, 3251 Riverport Lane, Maryland Heights, MO 63043; tel: (800) 654-2452 (U.S. and Canada); (314) 447-8871 (outside U.S. and Canada); fax: (314) 447-8029;

e-mail: JournalsCustomerService-usa@elsevier.com; (for print support) JournalsOnlineSupport-usa@elsevier.com (for online support). Japan: Elsevier Customer Service Department, 4F Higashi-Azabu, 1-Chrome Bldg, 1-9-15 Higashi-Azabu, Minato-ku, Tokyo 106-0044, Japan; tel: (+3)5561-5033; fax: (+3)5561-5047; e-mail: jp.info@elsevier.com. Singapore: Elsevier, Customer Service Department, 3 Killiney Road, #08-01 Winsland House I, Singapore 239519; tel: (+65)634-90222; fax: (+65)673-31510; e-mail: asiainfo@elsevier.com. Rest of the World: Elsevier Customer Service Department, PO Box 211, 1001 A E Amsterdam, The Netherlands: tel: (+31)20-485-3757; fax: (+31)20-485-3432; e-mail: nlinfo-f@elsevier.nl.

Change of address notices, including both the old and new addresses of the subscriber, should be sent to the publisher at least one month in advance.

Additional Services

Indexed or Abstracted in MEDLINE, Current Contents/Clinical Medicine, Scopus, and EMBASE/Excerpta Medica.

Reprints in quantity must be purchased from Elsevier Inc. Contact Derrick Imasa at 212-633-3874, Elsevier Inc., 230 Park Ave, New York, NY 10169. Fax: 212-462-1935; email: reprints@elsevier.com.

Microform edition available from UMI, 300 N. Zeeb Rd., Ann Arbor, MI 48106-1346.

This Journal has been registered with Copyright Clearance Center, Inc., 222 Rosewood Dr., Danvers, MA 01923, Telephone: (978)750-8400. Consent is given for the copying of articles for personal or internal use of specific clients. This consent is given on the condition that the copier pay directly to the Center the per-copy fee stated on the first page of each article for copying beyond that permitted by U.S. Copyright Law. This consent

does not extend to other kinds of copying, such as for general distribution, resale, advertising, and promotional purposes, or for creating new collective works.

Permissions may be sought directly from Elsevier's Rights Department in Philadelphia, PA, USA: telephone: 1 215-239-3804, fax 1 215-239-3805. Requests may also be completed on-line via the Elsevier homepage <https://www.elsevier.com/about/company-information/policies/copyright/permissions>.

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored, or transmitted in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopy, recording, or any information storage and retrieval system, without permission in writing from the publisher.

Copyright © 2017 by the International Society for Heart and Lung Transplantation

CONSENSO DE LA ISHLT

Documento de consenso para la selección de los candidatos a trasplante de pulmón: 2014 — Una actualización del Consejo de Trasplante de Pulmón de la International Society for Heart and Lung Transplantation



David Weill, MD (presidente del comité),^a Christian Benden, MD (miembro del comité),^c Paul A. Corris, MD (miembro del comité),^d John H. Dark, FRCS (miembro del comité),^d R. Duane Davis, MD (miembro del comité),^e Shaf Keshavjee, MD (miembro del comité),^f David J. Lederer, MD (miembro del comité),^g Michael J. Mulligan, MD (miembro del comité),^h G. Alexander Patterson, MD (miembro del comité),ⁱ Lianne G. Singer, MD (miembro del comité),^j Greg I. Snell, MD (miembro del comité),^k Geert M. Verleden, MD, PhD (miembro del comité),^l Martin R. Zamora, MD (miembro del comité)^m y Allan R. Glanville, MBBS, MD (presidente del comité)^b

^a Stanford University, Stanford, California; ^b St. Vincent's Hospital, Sydney, New South Wales, Australia; ^c University Hospital Zurich, Zurich, Suiza; ^d Freeman Hospital, Newcastle-upon-Tyne, Reino Unido; ^e Duke University, Durham, North Carolina; ^f University of Toronto, Toronto, Ontario, Canadá; ^g Columbia University, Nueva York, Nueva York; ^h University of Washington, Seattle, Washington; ⁱ Washington University, St. Louis, Missouri; ^j University of Toronto, Toronto, Ontario, Canadá; ^k The Alfred Hospital, Melbourne, Victoria, Australia; ^l University Hospital Gasthuisberg, Lovaina, Bélgica; y ^m University of Colorado, Denver, Colorado.

PALABRAS CLAVE:

trasplante de pulmón
neumopatía intersticial
fibrosis quística
hipertensión pulmonar
enfisema

La selección adecuada de los pacientes para un trasplante pulmonar es un factor determinante importante de sus resultados. Este documento de consenso es una actualización de la guía para la selección de candidatos a trasplante publicada en 2006.

El Consejo de Trasplante de Pulmón de la *International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT) organizó un Comité de Redacción formado por expertos internacionales para que elaboraran una opinión de consenso respecto al momento adecuado para remitir al paciente y para la inclusión en la lista de espera de los candidatos a un trasplante de pulmón. Se realizó una búsqueda bibliográfica completa con la ayuda de un bibliotecario médico. Se asignaron a los miembros del Comité de Redacción temas específicos para la investigación y el debate. Los Presidentes del Comité de Redacción fueron los responsables de evaluar si la búsqueda bibliográfica era completa, aportar ayuda editorial para la redacción del manuscrito y organizar los debates del grupo respecto a su contenido.

El documento de consenso hace recomendaciones específicas respecto al momento adecuado para la remisión del paciente y la inclusión en la lista de espera para el trasplante de pulmón. Estas recomendaciones incluyen análisis de cuestiones que no se habían incluido en la guía previa de la ISHLT, como las puntuacio-

nes de asignación de los pulmones, el tratamiento puente para el trasplante con el empleo de apoyo circulatorio mecánico y ventilación asistida, y una ampliación de las indicaciones para el trasplante de pulmón.

A falta de una evidencia de alta calidad que respalde la toma de decisiones, esta guía de consenso continúa formando parte de un amplio espectro de opiniones de expertos basadas en los estudios disponibles y en la experiencia personal. Algunos posicionamientos se mantienen inmutables. Aunque el trasplante se considera adecuadamente un tratamiento de último recurso para la neumopatía en una fase terminal, una remisión temprana del paciente permite realizar una evaluación correcta y una educación sanitaria completa. La posterior activación en la lista de espera implica un acuerdo tácito de que el trasplante aporta una ventaja de supervivencia específica significativa para el paciente. La comunidad mundial de profesionales dedicados al trasplante tiene el reto y la responsabilidad de asegurar que la asignación de los órganos maximice los beneficios que pueden obtenerse con un recurso escaso, de tal manera que se consiga obtener esa ventaja.

J Heart Lung Transplant 2015;34:1-15

© 2015 International Society for Heart and Lung Transplantation. Reservados todos los derechos.

La *International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT) ha elaborado 2 ediciones previas de la Guía Internacional para la Selección de los Candidatos a Trasplante de Pulmón. Estas guías, publicadas en 1998 y 2006^{1,2}, recogieron la información mejor y más actualizada existente en cada momento en relación con la selección adecuada de los pacientes evaluados para un posible trasplante de pulmón. Dada la continua evolución que se produce en este campo, el Consejo de Trasplante de Pulmón presenta ahora una tercera edición del documento de consenso para la selección de los candidatos a trasplante de pulmón.

El objetivo de esta edición es facilitar a los médicos que remiten a pacientes y a los que trabajan en el campo del trasplante de pulmón la identificación adecuada de los candidatos que tienen una mayor probabilidad de obtener un beneficio con el trasplante de pulmón. Aunque los médicos que atienden a pacientes con enfermedades pulmonares avanzadas fuera de un centro de trasplantes no toman la decisión final respecto a la inclusión de un paciente en la lista de espera para trasplante, es imprescindible que los médicos que participan en esta selección de los pacientes conozcan los criterios para la remisión del paciente y la inclusión en lista de espera para el trasplante de pulmón.

La remisión del paciente para trasplante y la inclusión en la lista de espera son 2 procesos claramente diferenciados, pero hay un acuerdo general en que la remisión a un programa de trasplante de pulmón debe hacerse de manera temprana en los pacientes con una neumopatía que sea susceptible de tratamiento con trasplante. Ninguno de los parámetros incluidos en este documento que aportan información sobre el momento adecuado para la remisión o la inclusión en lista de espera debe usarse de manera aislada. En vez de ello, debe considerarse la situación clínica global del paciente. Sin embargo, la remisión temprana del paciente sí proporciona al programa de trasplantes la máxima flexibilidad para realizar la evaluación formal y para aplicar el segundo paso más importante, la inclusión del paciente en la lista de espera activa.

La decisión de incluir a un paciente en la lista de espera activa es crítica, en especial por lo que respecta al momento en el que se toma, dado que no debe exponerse a un paciente al riesgo de la cirugía de trasplante hasta que no se han agotado todas las demás opciones de tratamiento viables. La inclusión de un paciente en la lista de espera para un trasplante de pulmón constituye un reconocimiento explícito de que el paciente tiene una esperanza de vida limitada sin un trasplante y

de que la relación de riesgo-beneficio prevista es favorable al trasplante de pulmón en comparación con el tratamiento médico convencional. Comentamos también el concepto de retirada de pacientes de la lista de espera, sea de manera transitoria o permanente, cuando se aprecia que las circunstancias han modificado la relación de riesgo-beneficio global del paciente y/o no constituyen un uso adecuado de un pulmón de donante. Si es predecible que el resultado del trasplante va a ser malo o fútil, su uso no constituye un empleo adecuado de un recurso valioso. Como se comentará más adelante, en la decisión de incluir a un paciente en la lista de espera intervienen numerosos factores que requieren un conocimiento no solo de la evolución clínica del paciente sino también de los factores locales que influyen en los tiempos de espera previstos en un centro concreto.

En este informe se comentan las indicaciones y contraindicaciones generales (absolutas y relativas) y los criterios de selección específicos de las enfermedades, algunos de los cuales no se han modificado respecto a los de las guías de selección previas. Como en ediciones anteriores, el presente informe corresponde en gran parte a un consenso de opiniones de expertos y no cumple la definición real de una "guía" según lo establecido por la ISHLT. Sin embargo, se ha hecho el esfuerzo de incluir un comentario sobre las cuestiones que están respaldadas por datos científicos sólidos. Teniendo en cuenta la evolución que se produce en este campo, los temas importantes que se resaltan en esta edición incluyen los factores que influyen en la selección de los receptores que no se habían incluido en las ediciones previas sobre la selección de pacientes, como los cambios en la asignación de los pulmones, el trasplante pulmonar pediátrico, el uso de apoyo circulatorio mecánico y ventilación mecánica como puente para un posible trasplante y la perfusión *ex vivo* para una mejor evaluación y reclutamiento de pulmones donantes, así como la ampliación de los criterios de selección (en especial por lo que respecta a la edad, las comorbilidades, el retrasplante y los problemas de enfermedades infecciosas en el receptor). La presencia de infecciones preexistentes en el receptor y su repercusión en los resultados clínicos tras el trasplante es un área de estudio en evolución, y los datos en los que basarse son escasos. En este contexto, en última instancia, la determinación de si un paciente con un tipo concreto de infección se considera adecuado para un programa específico y, en el caso de ser un candidato apropiado, los parámetros clínicos a los que hay que dar más importancia, es una prerrogativa y una

responsabilidad de cada centro concreto. El trasplante debe realizarse en centros con experiencia en el tratamiento y el manejo de estas infecciones.

Cómo utilizar este documento

La decisión de incluir a un paciente en la lista de espera para un trasplante de pulmón es compleja, y tiene en cuenta no solo las características clínicas y psicosociales del paciente concreto, sino también factores específicos del programa y consideraciones regionales (por ejemplo, la influencia de un sistema de asignación de los pulmones). La remisión de un paciente a un centro de trasplante no debe ser interpretada por el paciente, por el médico que lo remite ni por el programa como un aval automático de su inclusión en la lista de espera, ni en el momento en el que es remitido ni en algún momento posterior. Por el contrario, la remisión debe implicar tan solo que un paciente cumpla las características clínicas mínimas que podrían justificar que se considerara la posible conveniencia de un trasplante. Teniendo esto en cuenta, este documento intenta diferenciar en la medida de lo posible la decisión de remitir al paciente de la decisión de incluirlo en la lista de espera.

Dado que el nivel de la evidencia que respalda las decisiones sobre la selección de los pacientes se basa en gran parte en opiniones de expertos, y puesto que este documento constituye un consenso de tales opiniones, las recomendaciones incluidas aquí no deben considerarse definitivas. Además, el comité no cree que sea apropiado considerar que sus recomendaciones deban ser interpretadas como un patrón de referencia de la asistencia por los médicos, los pacientes ni las aseguradoras, ni tampoco en actuaciones legales. La selección de los candidatos apropiados para el trasplante de pulmón tiene demasiadas facetas como para que pueda establecerse una guía estricta y normativa. Por el contrario, debe ser el resultado de un proceso en el que se tengan en cuenta meticulosamente los aspectos peculiares de cada paciente y de cada programa de trasplantes.

Métodos

En el congreso científico anual de la ISHLT de 2012, el Consejo de Trasplante de Pulmón de la ISHLT propuso activar los criterios de selección de receptores del trasplante, cuya última versión se había elaborado en 2006. La dirección del Consejo indagó el posible interés en participar en la elaboración de este documento. Se propuso un comité de Redacción que fue aprobado por el Comité de Normas y Guías a finales de 2012. La composición del Comité de Redacción reflejaba el carácter diverso del Consejo de Trasplante de Pulmón por lo que respecta a la distribución geográfica y el nivel de experiencia. El Consejo de Dirección de la ISHLT aprobó el proyecto a comienzos de 2013.

Se realizó una búsqueda bibliográfica completa con la ayuda de un bibliotecario médico. Dicha búsqueda incluyó los artículos publicados en inglés entre 1980 y 2013. Los términos de búsqueda fueron los siguientes (Patient Selection [mesh] *or* select* [ti] *or* scor* [ti] *or* registry [ti] *or* candidat* [ti] *or* allocat* [ti] *or* “patient selection” [tiab] *or* recruit* [ti]

or “patient recruitment” [tiab] *or* “subject recruitment” [tiab] *or* “subject selection” [tiab]) *and* (“lung transplantation” [mesh] *or* “lung transplant” [tiab] *or* “lung transplants” [tiab] *or* “lung transplantation” [tiab] *or* (lung* [ti] *and* transplan* [ti])) *and* English [lang] *not* (letter [pt] *or* editorial [pt]).

Se asignaron a los miembros del Comité de Redacción temas específicos para la investigación y el debate. Los Presidentes del Comité de Redacción fueron los responsables de evaluar si la búsqueda bibliográfica era completa, aportar ayuda editorial para la redacción del manuscrito y organizar los debates del grupo respecto a su contenido. Cada uno de los miembros del Comité de Redacción tuvo la oportunidad de examinar el documento completo y aportar sus comentarios antes de que se completara el manuscrito final.

Dado que se trata de un documento de consenso más que de una guía, no se establecieron niveles de evidencia ni grados de las recomendaciones. En vez de ello, como se ha indicado antes, se ha presentado una búsqueda bibliográfica completa y la opinión de consenso de los expertos. En todos los casos, el Comité de Redacción se atuvo a lo establecido en el Protocolo de Elaboración de Documentos de Normas y Guías de la ISHLT (actualización de enero de 2013).

Consideraciones generales respecto a la elegibilidad para el trasplante

Debe considerarse la posible conveniencia de un trasplante de pulmón en los pacientes adultos con una neumopatía crónica en estadio terminal que cumplan la totalidad de los siguientes criterios generales:

1. Riesgo alto (> 50%) de muerte por enfermedad pulmonar en un plazo de 2 años si no se realiza el trasplante de pulmón.
2. Probabilidad alta (> 80%) de supervivencia de como mínimo 90 días tras el trasplante de pulmón.
3. Probabilidad alta (> 80%) de supervivencia a 5 años después del trasplante desde la perspectiva médica general en el caso de que haya una función adecuada del injerto.

Contraindicaciones

Dado que el trasplante de pulmón es un tratamiento complejo con un riesgo significativo de morbilidad y mortalidad perioperatoria, es importante tener en cuenta la suma total de contraindicaciones y comorbilidades. Las listas que se presentan a continuación no pretenden incluir todos los escenarios clínicos posibles sino resaltar las áreas que son con frecuencia motivo de inquietud.

Contraindicaciones absolutas

- No debe ofrecerse el trasplante de pulmón a pacientes adultos con antecedentes recientes de cáncer. Un intervalo libre de enfermedad de 2 años, conjuntamente con la previsión de un riesgo bajo de recaída tras el trasplante de pulmón, puede ser razonable, por ejemplo, en el cáncer cutáneo localizado no melanoma que ha sido tratado adecuadamente. Sin embargo, es prudente exigir un intervalo libre de enfermedad

de 5 años en la mayor parte de los casos, en especial en los pacientes con antecedentes de enfermedades malignas hematológicas, sarcoma, melanoma o cáncer de mama, vejiga urinaria o riñón. Lamentablemente, en una parte de los pacientes con antecedentes de cáncer, el riesgo de recaída puede continuar siendo demasiado alto como para realizar un trasplante de pulmón incluso después de un intervalo libre de enfermedad de 5 años.

- Disfunción importante no tratable de otro órgano sistémico importante (por ejemplo, corazón, hígado, riñón o cerebro), a menos que pueda realizarse un trasplante de órganos combinado.
- Enfermedad aterosclerótica no corregida con sospecha o confirmación de una isquemia o disfunción de órganos finales y/o enfermedad coronaria no susceptible de revascularización.
- Inestabilidad médica aguda, que incluye la sepsis aguda, el infarto de miocardio y la insuficiencia hepática, aunque sin limitarse a ello.
- Diátesis hemorrágica no corregible.
- Infección crónica por gérmenes muy virulentos y/o resistentes que está mal controlada antes del trasplante.
- Signos de infección activa por *Mycobacterium tuberculosis*.
- Deformidad importante de la pared torácica o la columna vertebral que se prevea que causará una restricción grave después del trasplante.
- Obesidad de clase II o III (índice de masa corporal [IMC] $\geq 35,0$ kg/m²).
- Falta de cumplimiento actual del tratamiento médico o antecedentes de episodios repetidos o prolongados de falta de cumplimiento del tratamiento médico que se considere que aumentan el riesgo de falta de cumplimiento después del trasplante.
- Trastornos psiquiátricos o psicológicos asociados a una incapacidad de colaborar con el equipo de médicos y personal sanitario auxiliar y/o cumplir un tratamiento médico complejo.
- Carencia de un sistema de apoyo social suficiente o fiable.
- Estado funcional limitado con un bajo potencial de rehabilitación.
- Abuso o dependencia de sustancias (por ejemplo, alcohol, tabaco, marihuana u otras sustancias ilegales). En muchos casos debe exigirse una evidencia convincente de conductas de reducción del riesgo, como la participación relevante y/o a largo plazo en un tratamiento del abuso y/o la dependencia de sustancias, antes ofrecer al paciente el trasplante de pulmón. Pueden usarse análisis secuenciales de sangre y orina para verificar la abstinencia de las sustancias que son motivo de preocupación.

Contraindicaciones relativas

- Edad > 65 años junto con una reserva fisiológica baja y/o otras contraindicaciones relativas. Aunque no puede avalarse un determinado límite máximo de edad como contraindicación absoluta, es improbable que los adultos de edad > 75 años sean candidatos a un trasplante de pulmón en la mayor parte de los casos. Aunque la edad en sí no debe considerarse una contraindicación para el trasplante, en general,

la mayor edad se asocia a la presencia de comorbilidades que constituyen contraindicaciones absolutas o relativas.

- Obesidad de clase I (IMC 30,0–34,9 kg/m²), en especial la obesidad de tronco (central).
- Desnutrición progresiva o grave.
- Osteoporosis sintomática grave.
- Cirugía torácica previa amplia con resección pulmonar.
- Ventilación mecánica y/o apoyo vital extracorpóreo (AVEC). Sin embargo, pueden realizarse trasplantes con éxito en candidatos cuidadosamente seleccionados que no tengan otras disfunciones orgánicas agudas o crónicas.
- Colonización o infección por bacterias, hongos y determinadas cepas de micobacterias muy resistentes o de gran virulencia (por ejemplo, es de prever que una infección crónica extrapulmonar se agrave después de un trasplante).
- En los pacientes con infección de hepatitis B y/o C, puede contemplarse un trasplante pulmonar en los que no presentan signos clínicos, radiológicos o bioquímicos significativos de cirrosis o hipertensión portal y están estables con un tratamiento adecuado. El trasplante de pulmón en pacientes con hepatitis B y/o C debe realizarse en centros que dispongan de unidades de hepatología experimentadas.
- En los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), puede considerarse la posible conveniencia de un trasplante de pulmón en los casos en los que la enfermedad está controlada, con un ARN de VIH indetectable, y el paciente cumple un tratamiento antirretroviral combinado. Los candidatos más adecuados son los que no tienen en ese momento ninguna enfermedad definitiva del síndrome de inmunodeficiencia adquirida. El trasplante de pulmón en pacientes positivos para el VIH debe realizarse en centros con un conocimiento experto en la asistencia de pacientes positivos para el VIH.
- Infección por *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia gladioli*, y por *Mycobacterium abscessus* multirresistente si la infección ha sido suficientemente tratada preoperatoriamente y hay una expectativa razonable de un control postoperatorio adecuado. Para que los pacientes con estas infecciones puedan ser considerados candidatos adecuados para el trasplante, deben ser evaluados en centros que dispongan de una experiencia importante en el tratamiento de estas infecciones en el contexto del trasplante, y los pacientes deben conocer el mayor riesgo que comporta el trasplante a causa de esas infecciones.
- Carga de enfermedad aterosclerótica suficiente como para situar al candidato a trasplante en riesgo de sufrir una enfermedad de órganos finales después del trasplante de pulmón. Por lo que respecta a la enfermedad coronaria, algunos pacientes serán candidatos a una intervención coronaria percutánea o cirugía de bypass arterial coronario (CBAC) preoperatoriamente o, en algunos casos, una intervención combinada de trasplante de pulmón y CBAC. La evaluación preoperatoria, el tipo de *stent* coronario utilizado (metálico sin recubrimiento o farmacológico) y el grado de enfermedad coronaria que se considera aceptable difieren en los distintos centros de trasplante.
- Otros trastornos médicos que no han causado una lesión de órganos finales, como diabetes mellitus, hipertensión sistémica, epilepsia, oclusión venosa central, enfermedad ulce-

rosa péptica o enfermedad por reflujo gastroesofágico, deben ser tratados de forma óptima antes del trasplante.

Consideraciones quirúrgicas especiales

Antecedentes quirúrgicos previos

Recomendaciones:

- La cirugía previa no es una contraindicación para el trasplante de pulmón.
- La pleurodesis es la situación más preocupante, pero no constituye una contraindicación.
- El neumotórax en un paciente que pueda llegar a ser en el futuro el receptor de un trasplante debe recibir un tratamiento óptimo inmediato. Es improbable que el tipo de intervención elegido afecte a su futura aceptación como candidato a trasplante.
- Cabe prever una frecuencia superior de hemorragia, reexploración y disfunción renal en los pacientes con antecedentes de intervenciones quirúrgicas torácicas. Estos trastornos pueden ser agravados por los tiempos de bypass cardiopulmonar más prolongados.
- En pacientes que, por lo demás, han sido adecuadamente seleccionados, los resultados a medio y largo plazo no se ven afectados por los antecedentes de intervenciones quirúrgicas torácicas previas.
- En cambio, los pacientes de mayor edad (> 65 años) con otras comorbilidades tienen peores resultados, y durante el proceso de selección debe tenerse en cuenta si hay antecedentes de intervenciones intrapleurales previas.

En algunos de los pacientes remitidos a un trasplante de pulmón habrá antecedentes de cirugía torácica previa. Si se incluye en ello la colocación previa de un tubo de tórax, el porcentaje de pacientes remitidos con estos antecedentes puede ser de hasta un 40%^{3,4} o de hasta un 90% en trastornos como la linfangioleiomiomatosis (LAM)⁴. La cirugía puede no estar relacionada, por ejemplo la CBAC previa, pero generalmente está relacionada con un paso diagnóstico o terapéutico en el manejo previo al trasplante. Los ejemplos de esta última situación van de la biopsia toracoscópica simple asistida por vídeo en la enfermedad intersticial hasta la cirugía de reducción de volumen pulmonar (CRVP) previa. Los trastornos asociados a neumotórax recurrentes, como la fibrosis quística (FQ) o la LAM, pueden haber requerido pleurodesis, resecciones pulmonares previas o neumectomía.

La evidencia indicativa de un efecto de las intervenciones previas se basa por completo en informes de registros retrospectivos locales o de centros específicos y puede estar sujeta a un sesgo de publicación. En series pequeñas (14 y 18 pacientes)^{5,6}, se ha descrito el empleo con éxito del trasplante de pulmón tras la cirugía torácica. La experiencia más amplia y reciente³ ha descrito 238 pacientes, aunque en 115 de ellos el antecedente quirúrgico consistía simplemente en la colocación de un drenaje torácico. Hay numerosos estudios que se centran en trastornos como la LAM⁴ o la FQ⁷, en los que el neumotórax constituye una complicación específica de la enfermedad antes del trasplante.

De la literatura publicada pueden extraerse algunas conclusiones generales. Cualquier intervención quirúrgica pre-

via, pero en especial la pleurodesis (quirúrgica o química), se asocia a una mayor pérdida de sangre y a una morbilidad postoperatoria temprana como la disfunción renal y la disfunción primaria del injerto. La incidencia de lesión del nervio frénico, quilotórax y reexploración es también superior. Cuando ha podido aplicarse un análisis multivariante³, la edad > 65 años, la hipertensión pulmonar, la transfusión de > 20 unidades y el bypass cardiopulmonar prolongado han sido factores predictivos de una muerte temprana. La cirugía cardíaca previa parece tener pocos efectos específicos, pero la experiencia publicada es muy pequeña.

En varios estudios se ha examinado la cuestión específica de la CRVP previa. La experiencia inicial indicó que la CRVP no tenía ningún efecto⁸, pero en un estudio más reciente⁹, 25 de 177 pacientes tratados con un trasplante por una enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) que habían sido tratados anteriormente con CRVP presentaron unos resultados peores. Se observaron las tasas superiores esperadas de hemorragia y morbilidad temprana, pero también hubo una función inicial significativamente peor del injerto y un peor resultado en los pacientes de mayor edad y con mayor fragilidad.

Tratamiento puente mecánico para el trasplante

Se recomienda el uso de AVEC:

- Paciente joven.
- Ausencia de disfunción multiorgánica.
- Buen potencial de rehabilitación.

No se recomienda el uso de AVEC:

- Shock séptico.
- Disfunción multiorgánica.
- Enfermedad arterial oclusiva grave.
- Trombocitopenia inducida por heparina.
- Ventilación mecánica prolongada previa.
- Edad avanzada.
- Obesidad.

Se entiende por “tratamiento puente para el trasplante de pulmón” el uso de estrategias para el manejo de un apoyo artificial en un paciente con descompensación aguda hasta que se dispone de un órgano adecuado^{10,11}. A poder ser, el tratamiento puente para el trasplante de pulmón debe aplicarse con la finalidad de prolongar la esperanza de vida de los pacientes antes del trasplante, aumentar las posibilidades de recibir un trasplante de pulmón y mejorar la probabilidad de un resultado satisfactorio después del trasplante mediante la obtención de una mayor estabilidad clínica antes del trasplante¹². Es preferible también que los pacientes a los que se aplica un tratamiento puente para el trasplante de esta forma hayan sido objeto ya de una evaluación completa por parte del equipo de trasplante y que se hayan identificado todos los factores de riesgo médicos y psicosociales antes de iniciar el tratamiento puente. Generalmente se observan resultados menos favorables en los pacientes que presentan *de novo* una insuficiencia respiratoria y son tratados con apoyo mecánico sin que el equipo de trasplantes y el paciente hayan podido analizar detalladamente la opción terapéutica del trasplante.

En la actualidad, la ventilación mecánica es la estrategia de tratamiento puente más comúnmente utilizada para el trasplan-

te de pulmón¹³⁻¹⁵, pero los pacientes ventilados son especialmente vulnerables a la lesión pulmonar inducida por respirador y a la neumonía asociada al respirador. Estos pacientes tienen que estar confinados en la cama y a menudo sedados, lo cual reduce su capacidad de recibir una fisioterapia adecuada. Esta situación puede conducir a una pérdida importante de la condición física y puede comprometer su idoneidad para el trasplante. Aunque con frecuencia tiene éxito, la ventilación mecánica está lejos de ser el “tratamiento puente ideal” para el trasplante de pulmón.

Desde el comienzo de la era del trasplante pulmonar, se ha reconocido que el AVEC puede ser un tratamiento puente para el trasplante de pulmón en los pacientes con insuficiencia respiratoria. Sin embargo, la experiencia clínica inicial de las décadas de 1980 y 1990 fue desalentadora, con una tasa de mortalidad elevada y una incidencia alta de complicaciones asociadas a la aplicación del AVEC¹⁶. Las mejoras sustanciales que se han producido en la tecnología del AVEC en los últimos años han conducido a un renovado entusiasmo por el AVEC como puente para el trasplante de pulmón. Los dispositivos actuales de AVEC pueden aportar diferentes modos y configuraciones de funcionamiento con un apoyo del nivel apropiado de apoyo pulmonar (y cardíaco) para las necesidades fisiológicas de cada paciente y con una reducción significativa de la morbilidad y el número de complicaciones^{10-12,17}.

En la época moderna del AVEC, varias series de casos recientemente publicadas han mostrado que la tasa de mortalidad postrasplante en pacientes seleccionados en los que se ha utilizado un AVEC como tratamiento puente es comparable a la de los pacientes trasplantados sin el empleo de AVEC antes del trasplante^{14,18-21}. A pesar de los resultados prometedores, la aplicación de un AVEC como tratamiento puente para el trasplante continúa siendo controvertida. Además de los resultados históricamente desfavorables, el empleo de un tratamiento puente con AVEC para el trasplante se asocia a un uso sustancial de recursos tanto en la fase previa como en la posterior al trasplante, así como a complicaciones importantes, como la hemorragia, los problemas de acceso vascular y la infección. Sin embargo, es probable que el beneficio aportado por el trasplante sea superior en este grupo de pacientes, dada la alta mortalidad previa al trasplante cuando es necesario este nivel de apoyo. Con independencia de ello, está ampliamente aceptado por los centros que usan el AVEC que la mortalidad postrasplante aumenta en relación con el tiempo de uso de AVEC antes del trasplante, y debe tenerse precaución al practicar un trasplante a pacientes que han necesitado AVEC de forma prolongada.

Recientemente, los sistemas de AVEC más modernos han mantenido la estabilidad del paciente con menos complicaciones. Como tratamiento puente para el trasplante de pulmón, el AVEC está siendo utilizado de manera progresiva como alternativa a la ventilación mecánica, con objeto de evitar los efectos adversos nocivos de esta última, más que como tratamiento de rescate en pacientes refractarios a la ventilación mecánica. Fuehner *et al.*²² publicaron uno de los primeros estudios que han indicado que la tasa de supervivencia postrasplante en los pacientes en los que se aplica un tratamiento puente para el trasplante de pulmón con AVEC fue superior a la de los pacientes de control históricos en los que se utilizó un tratamiento puente con ventilación mecánica

invasiva (80% frente a 50%, $p = 0,02$). En este estudio, el AVEC se aplicó a pacientes conscientes y no intubados a los que se permitió la deambulacion mientras se usaba el AVEC y se aplicó una fisioterapia activa (22). Un análisis de los datos de la *United Network for Organ Sharing* (UNOS) mostró una supervivencia a 1 año en los pacientes con un tratamiento puente para el trasplante con AVEC, que mejoró sustancialmente del 30% de 2005 al 75% de 2010, momento en el que la supervivencia fue superior a la observada en los pacientes que fueron trasplantados desconectándolos de un respirador.

Las indicaciones y contraindicaciones para el uso de AVEC como tratamiento puente para el trasplante no pueden establecerse con certeza ya que hasta la fecha tan solo se han publicado series de casos relativamente pequeñas. Sin embargo, se han publicado recomendaciones para el uso de AVEC^{10,12}.

En conjunto, estos datos sugieren que el AVEC es eficaz como apoyo para los pacientes con insuficiencia respiratoria avanzada y para mejorar la estabilidad clínica de los pacientes, lo cual debiera mejorar en última instancia los resultados después del trasplante. Son necesarios avances clínicos en este campo ya que la tasa de mortalidad de los pacientes en lista de espera para trasplante de pulmón continúa siendo del orden del 20%²³. El tratamiento puente para el trasplante con el empleo de AVEC requiere una evaluación continuada del posible receptor respecto a su elegibilidad, ya que con frecuencia se producen eventos neurológicos, insuficiencias orgánicas o complicaciones infecciosas que impiden la realización del trasplante.

Selección de candidatos a trasplante específica de la enfermedad

Neumopatía intersticial

Momento adecuado para la remisión del paciente:

- Signos histopatológicos o radiográficos de neumonitis intersticial usual (NIU) o neumonitis intersticial no específica (NINE) fibrosante, con independencia de la función pulmonar.
- Función pulmonar anormal: capacidad vital forzada (FVC) < 80% del valor predicho o capacidad de difusión pulmonar del monóxido de carbono (DLCO) < 40% del valor predicho.
- Cualquier disnea o limitación funcional atribuible a la neumopatía.
- Cualquier necesidad de oxigenoterapia, aun cuando sea tan solo durante el ejercicio.
- En el caso de la enfermedad pulmonar intersticial inflamatoria (EPI), falta de mejora de la disnea, la necesidad de oxigenoterapia y/o la función pulmonar tras un ensayo del tratamiento médico que esté indicado clínicamente.

Momento adecuado para la inclusión en lista de espera:

- Disminución de la FVC $\geq 10\%$ durante 6 meses de seguimiento (nota: una reducción del 5% se asocia a un peor pronóstico y puede justificar la inclusión en la lista de espera).
- Disminución de la DLCO $\geq 15\%$ durante 6 meses de seguimiento.
- Desaturación hasta < 88% o distancia recorrida < 250 m en la prueba de la marcha de 6 minutos o disminución > 50 m

en la distancia recorrida en la prueba de la marcha de 6 minutos a lo largo de un periodo de 6 meses.

- Hipertensión pulmonar en el cateterismo cardiaco derecho o la ecocardiografía bidimensional.
- Hospitalización a causa de un deterioro respiratorio, neumotórax o exacerbación aguda.

Indicaciones

La EPI, y en particular la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), es el trastorno que comporta un peor pronóstico de entre las enfermedades que son indicaciones frecuentes para un trasplante de pulmón. Los cambios que se han introducido recientemente en todo el mundo en la asignación de los pulmones de donantes, incluido el uso de la *Lung Allocation Score* (LAS) en Estados Unidos y Eurotransplant, han incrementado drásticamente las tasas de trasplantes de pulmón en pacientes con EPI. A pesar de ello, la mortalidad en lista de espera continúa siendo alta. En ensayos de fase 3 en pacientes con FPI, pirfenidona ha producido una reducción de la progresión de la enfermedad, que se refleja en la función pulmonar, la tolerancia al esfuerzo y la supervivencia²⁴. En el documento de consenso más reciente de la *American Thoracic Society*, el trasplante y la oxigenoterapia fueron los últimos tratamientos recomendados firmemente para los pacientes con FPI, y se recomendó comentar la posibilidad del trasplante en el momento del diagnóstico²⁵. La evidencia examinada aquí se centra en la FPI como subtipo de EPI más frecuente con peligro para la vida, al tiempo que se reconoce que la NINE fibrosante y otros tipos de EPI progresiva refractaria al tratamiento pueden comportar un pronóstico similar.

El pronóstico de la FPI es en general malo; los estudios de cohorte retrospectivos indican una mediana de supervivencia de 2 a 3 años desde el momento del diagnóstico, y tan solo un 20% a 30% de los pacientes sobreviven > 5 años después del diagnóstico^{25,26}. Este mal pronóstico subraya la importancia de una remisión temprana de los pacientes con FPI con objeto de que la inclusión en lista de espera y el trasplante puedan realizarse rápidamente cuando se produce un deterioro inesperado²⁷.

Los factores pronósticos en la FPI han sido objeto recientemente de una revisión detallada²⁶, y los factores predictivos clínicos de una peor supervivencia que se han observado de manera uniforme son la mayor edad, la disnea, la función pulmonar baja o decreciente²⁸⁻³⁰, la hipertensión pulmonar, el enfisema concomitante, la afectación radiográfica amplia, la baja capacidad de ejercicio o la desaturación durante el ejercicio^{27,31} y la presencia de una NIU en el examen histopatológico. Los modelos de predicción clínicos, como la puntuación CRP (clínica, radiológica y fisiológica) no se han usado de forma amplia en la práctica clínica³². du Bois *et al.*²⁹ evaluaron numerosos factores de riesgo en una cohorte amplia de pacientes con FPI y elaboraron un sistema de puntuación del riesgo práctico con 4 ítems, que incluye la edad, la hospitalización por motivos respiratorios, el porcentaje de la FVC predicha y el cambio de la FVC en 24 semanas. Si se valida, en especial en pacientes con FPI que son posibles candidatos a trasplante de pulmón, este modelo podría ser una ayuda útil para la toma de decisión de remisión del paciente o de su inclusión en lista de espera.

Consideraciones especiales

La EPI lo bastante grave como para justificar que se contemple un posible trasplante de pulmón puede asociarse a colagenopatías vasculares como la esclerodermia y la artritis reumatoide. Los datos existentes respecto a factores predictivos específicos para el pronóstico en este contexto son limitados^{33,34}. Si la enfermedad pulmonar no ha respondido a un tratamiento apropiado y no hay contraindicaciones extrapulmonares para el trasplante, es razonable utilizar una guía similar a la propuesta para la EPI idiopática.

Fibrosis quística

Momento adecuado para la remisión del paciente:

- Reducción del FEV₁ hasta un 30% o paciente con una enfermedad avanzada y una reducción rápida del FEV₁ a pesar de un tratamiento óptimo (en especial si se trata de una mujer), con una enfermedad micobacteriana no tuberculosa (MNT) o una infección por el complejo *B cepacia* (véase el comentario anterior sobre *B cenocepacia* y más adelante) y/o con diabetes.
- Distancia recorrida en la prueba de la marcha de 6 minutos < 400 m.
- Aparición de una hipertensión pulmonar sin que haya una exacerbación hipóxica (definida como una presión arterial pulmonar (PAP) sistólica > 35 mm Hg en la ecocardiografía o una PAP media > 25 mm Hg medida en el cateterismo cardiaco derecho).
- Deterioro clínico caracterizado por una frecuencia creciente de exacerbaciones asociadas a alguno de los siguientes factores:
 - Un episodio de insuficiencia respiratoria aguda que requiere ventilación no invasiva.
 - Resistencia creciente a antibióticos y mala recuperación clínica de las exacerbaciones.
 - Empeoramiento del estado nutricional a pesar del uso de suplementos.
 - Neumotórax.
 - Hemoptisis con peligro para la vida a pesar de la embolización bronquial.

Momento adecuado para la inclusión en lista de espera:

- Insuficiencia respiratoria crónica.
 - Con hipoxia sola (presión parcial de oxígeno [Pao₂] < 8 kPa o < 60 mm Hg).
 - Con hipercapnia (presión parcial de dióxido de carbono [Paco₂] > 6,6 kPa o > 50 mm Hg).
- Uso de ventilación no invasiva a largo plazo.
- Hipertensión pulmonar.
- Hospitalización frecuente.
- Deterioro rápido de la función pulmonar.
- Clase funcional IV de la Organización Mundial de la Salud.

Indicaciones

Debe considerarse la posible conveniencia de un trasplante en los pacientes apropiados con FQ en los que la predicción de supervivencia a 2 años es < 50% y presentan limitaciones funcio-

nales clasificadas como de clase III o IV de la *New York Heart Association*. Sin embargo, la predicción de la supervivencia con el empleo de datos objetivos ha resultado difícil, ya que no hay ningún factor que por sí solo tenga una capacidad de predicción suficiente de la mala supervivencia en los pacientes con FQ. Gran parte de los datos son aplicables a la población general con FQ más que a la población que cumple los demás criterios para el trasplante, y los datos de pacientes con FQ candidatos a trasplante proceden de cohortes relativamente pequeñas. La determinación de la función pulmonar a lo largo del tiempo para evaluar la progresión de la enfermedad ha sido el factor predictivo más útil³⁵. El FEV₁ ha sido la variable más comúnmente utilizada para evaluar la mortalidad temprana. En 1992, Kerem *et al.*³⁶ señalaron que el FEV₁ < 30% del valor predicho se asociaba a una tasa de mortalidad a 2 años de aproximadamente un 40% en los varones y de un 55% en las mujeres.

Mayer-Hamblett *et al.*³⁷ utilizaron el registro de la *Cystic Fibrosis Foundation* para elaborar un modelo para identificar los mejores predictores clínicos de la mortalidad en pacientes con FQ. Estos autores observaron que la edad, la altura, el FEV₁, la microbiología respiratoria, el número de hospitalizaciones y el número de tandas de antibióticos intravenosos domiciliarias eran factores predictivos significativos de la mortalidad a 2 años, pero su modelo de regresión logística multivariable no aportó una predicción de la mortalidad temprana mejor que la del FEV₁ solo³⁷.

En otro estudio se evaluó a pacientes con FQ que fueron remitidos para trasplante en cuatro centros de trasplante pulmonar. Con el empleo de un análisis univariante, los autores señalaron la existencia de una relación entre la mortalidad temprana y el FEV₁ < 30% del valor predicho o la Paco₂ elevada > 50 mm Hg (6,6 kPa). Observaron también que la necesidad y el uso de suplementos nutricionales era un indicador de una mayor mortalidad temprana. Los pacientes con un FEV₁ < 30% del valor predicho mostraron un aumento de la mortalidad temprana tan solo cuando la Paco₂ era > 50 mm Hg³⁸. En un estudio de un solo centro, Milla y Warwick³⁹ observaron también que la rapidez de deterioro era un predictor de la mortalidad temprana mejor que el FEV₁ por sí solo.

Con el empleo de la base de datos de la *Cystic Fibrosis Foundation*, Liou *et al.*⁴⁰ elaboraron un modelo de la supervivencia a 5 años. Los autores evaluaron las repercusiones de diferentes variables sobre la supervivencia y las correlacionaron con el cambio del FEV₁ en porcentaje del valor predicho. El sexo femenino, la diabetes mellitus, la infección por *B cepacia* y el número de exacerbaciones influían negativamente en la supervivencia de los pacientes con FQ, mientras que el FEV₁ en porcentaje del valor predicho, por sí solo, no predecía suficientemente la mortalidad temprana.

Otras características preoperatorias que se ha demostrado que afectan a la supervivencia tras el trasplante de pulmón son la tolerancia al esfuerzo y la hipertensión pulmonar. Una distancia recorrida en la prueba de la marcha de 6 minutos < 400 m y la hipertensión pulmonar se han asociado a un peor pronóstico⁴¹⁻⁴⁴. La aparición de un neumotórax y la presencia de una enfermedad por MNT (en especial *M abscessus*) aumentan también la rapidez del deterioro de la función pulmonar y/o la mortalidad en presencia de una enfermedad pulmonar avanzada^{45,46}.

Consideraciones específicas

Enfermedad por MNT

Se ha observado un aumento de la incidencia de pacientes con FQ en los que los cultivos detectan MNT⁴⁵. Se establecen las siguientes recomendaciones, aunque se reconoce que este es un tema en el que la evidencia se basa predominantemente en series de casos^{47,48}:

- En todos los pacientes con FQ que son remitidos para trasplante debe evaluarse la posible presencia de una enfermedad pulmonar por MNT.
- En los pacientes con enfermedad por MNT que están siendo evaluados para un trasplante, debe confirmarse el microorganismo según lo establecido por las guías de microbiología y debe iniciarse el tratamiento antes de la inclusión en la lista para trasplante.
- El tratamiento debe ser aplicado por, o en colaboración con, un médico con experiencia en el tratamiento de estos pacientes.
- La enfermedad pulmonar o extrapulmonar progresiva secundaria a MNT a pesar de un tratamiento óptimo o la incapacidad de tolerar el tratamiento óptimo constituyen una contraindicación para la inclusión en la lista para trasplante.

Complejo B cepacia

Se ha observado que los pacientes con FQ que presentan una infección por el complejo *B cepacia* tienen una progresión de la enfermedad respiratoria más rápida, asociada a un descenso más rápido del FEV₁. Los pacientes con una infección por el complejo *B cepacia* presentan también un resultado menos favorable después del trasplante, aunque la mayor parte del aumento de riesgo está limitado a los pacientes con infección por *B cenocepacia*⁴⁹⁻⁵¹.

Se hacen las siguientes recomendaciones:

- En todos los pacientes con FQ remitidos para trasplante debe evaluarse la posible presencia de *B cepacia*.
- Los pacientes con especies distintas de *B cenocepacia* no tienen un mayor riesgo de mortalidad tras el trasplante y pueden ser incluidos en la lista de espera, siempre que cumplan los demás criterios.
- Los pacientes con *B cenocepacia* presentan un aumento del riesgo de mortalidad secundaria a la recaída de la enfermedad tras el trasplante. Se recomienda que los centros que continúen aceptando a estos pacientes dispongan de un programa de investigación activo para evaluar nuevos enfoques de la prevención y el control de la recaída de la enfermedad y que tengan experiencia en el tratamiento de esos pacientes. El aumento de riesgo asociado a la presencia de estas infecciones debe comentarse detalladamente con los pacientes.

EPOC

Momento adecuado para la remisión del paciente:

- La enfermedad es progresiva, a pesar del tratamiento máximo con medicación, rehabilitación respiratoria y oxigenoterapia.

- El paciente no es candidato a una intervención de CRVP mediante endoscopia o cirugía abierta. Es apropiado remitir simultáneamente a los pacientes con EPOC a la evaluación de trasplante de pulmón y la de CRVP.
- Índice de BODE de 5 a 6.
- $\text{Paco}_2 > 50$ mm Hg o 6,6 kPa y/o $\text{PaO}_2 < 60$ mm Hg u 8 kPa.
- $\text{FEV}_1 < 25\%$ del valor predicho.

Momento adecuado para la inclusión en lista de espera (la presencia de un solo criterio es suficiente):

- Índice BODE ≥ 7 .
- $\text{FEV}_1 < 15\%$ a 20% del valor predicho.
- Tres o más exacerbaciones graves durante el año anterior.
- Una exacerbación grave con insuficiencia respiratoria aguda hipercápnica.
- Hipertensión pulmonar de moderada a grave.

Indicaciones

La EPOC (sin déficit de antitripsina α_1 [A1ATD] y con A1ATD), que motiva un 40% del total de trasplantes de pulmón en todo el mundo, constituye la indicación más frecuente⁵². El curso clínico de la EPOC suele ser muy prolongado, e incluso a una edad avanzada, la supervivencia a corto y medio plazo es mejor que la de otras enfermedades para las que se realizan con frecuencia trasplantes. Aparte de la supervivencia, en los pacientes con EPOC, a menudo la característica clínica más importante es la reducción significativa de la calidad de vida. En consecuencia, y teniendo en cuenta la prevalencia de la EPOC en fase terminal y la escasez continuada de órganos de donantes, continúa siendo difícil determinar el momento en el que debe ofrecerse el trasplante de pulmón a los pacientes con EPOC y si deben tenerse también en cuenta otras cuestiones de calidad de vida al tomar esta decisión.

En un estudio de 609 pacientes con enfisema grave que fueron asignados aleatoriamente al grupo de tratamiento médico del *National Emphysema Treatment Trial* (NETT), Martínez *et al.*⁵³ identificaron los siguientes factores asociados a un aumento de la mortalidad en un análisis multivariante: edad creciente, uso de oxigenoterapia, menor capacidad pulmonar total y mayor volumen residual (% del predicho), menor capacidad cardiopulmonar máxima en la prueba de esfuerzo, mayor porcentaje de enfisema en la zona pulmonar inferior frente a la zona pulmonar superior, y menor cociente de perfusión pulmonar superior/inferior. La puntuación BODE modificada, que es una puntuación compuesta formada por el índice de masa corporal (B), la obstrucción de las vías aéreas (% del valor predicho del FEV_1) (O), la disnea (D) y la capacidad de ejercicio (E), mostró también una asociación con una mayor mortalidad. En algunos estudios, la puntuación BODE original, elaborada por Celli *et al.*⁵⁴, asignó una puntuación de 0 a 10, en la que los valores más altos indican una enfermedad más grave y una peor supervivencia (una puntuación BODE de 7–10 se asoció a una mortalidad del 80% a los 4 años mientras que una puntuación de 5–6 comportó una mortalidad del 60% a los 4 años) y fue un indicador de la supervivencia mejor que el sistema de estadios espirométricos⁵⁵. Puede usarse la puntuación BODE original o la modificada, en función de la preferencia y la experiencia locales del centro.

La presencia de 3 o más exacerbaciones en un periodo de 1 año influye negativamente en la supervivencia de los pacientes con EPOC⁵⁶. El aumento del riesgo de mortalidad es independiente de la gravedad basal de la enfermedad medida con el índice BODE⁵⁷. Los pacientes con EPOC e insuficiencia respiratoria aguda hipercápnica tienen una mortalidad hospitalaria de $> 10\%$, y los pacientes que sobreviven al ingreso hospitalario tienen una tasa de mortalidad del 43% a 1 año y del 49% a los 2 años del ingreso⁵⁸.

La guía internacional de la ISHLT de 2006 para la selección de los candidatos a un trasplante de pulmón adoptó el índice BODE como instrumento útil para evaluar a los pacientes con EPOC candidatos a trasplante¹. El papel de la puntuación BODE y su efecto en la supervivencia de los pacientes con EPOC tratados con un trasplante de pulmón fue evaluado por Lahzami *et al.*⁵⁹, que observaron que la mayor parte de los pacientes con EPOC habían obtenido un efecto beneficioso individual en cuanto a la supervivencia con el trasplante, con independencia de su puntuación BODE previa al trasplante, si bien se observó un beneficio global de supervivencia tan solo en los pacientes con una puntuación BODE ≥ 7 , lo cual sugiere que esta es la población adecuada para el trasplante. Los pacientes con una puntuación BODE de 5 o 6, aunque no se preveía que obtuvieran un beneficio de supervivencia, presentaron un beneficio de calidad de vida con el trasplante similar al observado en los pacientes con una puntuación BODE de 7 a 10. Aunque los pacientes con EPOC candidatos a un trasplante pulmonar difieren de la población de pacientes con EPOC original evaluada con el índice BODE original por Celli *et al.* (menor edad y no fumadores), esto no impide que el índice BODE pueda ser útil para la evaluación de los pacientes con EPOC candidatos a un trasplante de pulmón⁶⁰.

Consideraciones especiales

Una cuestión específica a considerar en la población con EPOC es la repercusión que tiene la reducción del volumen pulmonar broncoscópica (RVPB) o la CRVP en la inclusión en lista de espera para trasplante de pulmón. En determinados pacientes ($\text{FEV}_1 < 25\%$ pero $> 20\%$, $\text{DLCO} > 20\%$ y enfisema de distribución heterogénea en la tomografía computarizada [TC]), puede ofrecerse en primer lugar la CRVP, reservando el trasplante para los pacientes que no mejoran con la CRVP o los pacientes que presentan un deterioro funcional tras un periodo de mejoría sostenida. El tratamiento con éxito mediante CRVP o RVPB y la mejora asociada del estado funcional y nutricional del paciente en algunos casos puede aumentar las posibilidades de que el paciente sea elegible para trasplante^{8,61}.

Enfermedades vasculares pulmonares

Momento adecuado para la remisión del paciente:

- Síntomas de clase funcional III o IV de la NYHA durante la escalada del tratamiento.
- Enfermedad de progresión rápida (suponiendo que no haya motivos de preocupación respecto al peso y la rehabilitación)

- Uso de tratamiento parenteral dirigido para la hipertensión arterial pulmonar (HAP), con independencia de los síntomas y de la clase funcional de la NYHA.
- Enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP) o hemangiomatosis capilar pulmonar conocidas o sospecha de su existencia.

Momento adecuado para la inclusión en lista de espera para trasplante:

- Clase funcional III o IV de la NYHA a pesar de un ensayo de al menos 3 meses de tratamiento combinado que incluya el uso de prostanoides.
- Índice cardiaco de < 2 litros/min/m².
- Presión auricular derecha media de > 15 mm Hg.
- Prueba de la marcha de 6 minutos de < 350 m.
- Aparición de una hemoptisis significativa, derrame pericárdico o signos de insuficiencia cardiaca derecha progresiva (insuficiencia renal, aumento de la bilirrubina, péptido natriurético cerebral o ascitis recurrente)^{1,61,62}.

Indicaciones

La determinación del momento adecuado para la remisión del paciente al trasplante por una enfermedad vascular pulmonar es difícil. El desarrollo del tratamiento médico dirigido ha conducido a un cambio notable en el momento adecuado para la remisión o la inclusión en lista de espera de los pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática (HAPI) o hipertensión pulmonar por otras causas. Los tratamientos médicos, como los prostanoides, los antagonistas de receptores de endotelina y los inhibidores de la fosfodiesterasa tienen una eficacia demostrada en el tratamiento de los pacientes con HAPI y, por consiguiente, la mayor parte de los pacientes que hubieran sido incluidos en lista de espera para trasplante en la época anterior a los prostanoides pueden no tener que ser incluidos ahora mientras se espera la respuesta clínica al tratamiento médico^{63,64}. Dada la respuesta generalmente buena al tratamiento médico, los centros de trasplante tienen aún grandes diferencias entre ellos en cuanto a la remisión, inclusión en lista de espera y realización de trasplantes en los pacientes con HAPI. En los pacientes que presentan un deterioro rápido, las estrategias de tratamiento puente para el trasplante son una opción, pero resultan más difíciles de aplicar en este grupo de pacientes.

Se están elaborando ecuaciones para predecir la mortalidad en lista de espera en los pacientes con HAPI. En un registro de este tipo, en el que se publicó una ecuación, el *U.S. Registry to Evaluate Early and Long-term PAH Disease Management* (REVEAL), se identificaron los siguientes factores asociados al aumento de la mortalidad: clase funcional IV de la NYHA, sexo masculino con edad > 60 años, aumento de la resistencia vascular pulmonar (RVP), HAP asociada a hipertensión portal o a antecedentes familiares de HAP⁶⁵. La clase funcional III de la NYHA, el aumento de la presión auricular derecha media, la disminución de la presión arterial sistólica en reposo o la frecuencia cardiaca elevada, la disminución de la distancia recorrida en la prueba de la marcha de 6 minutos, el aumento del péptido natriurético cerebral, la insuficiencia renal, la HAP asociada a conectivopatías, la disminución de la DLCO y la

presencia de un derrame pericárdico se asociaron también a un aumento de la mortalidad. A pesar de las críticas que se han hecho en cuanto a que este registro no refleja las poblaciones actuales de listas de espera para trasplantes de pulmón, sus datos aportaron una perspectiva respecto a los factores de riesgo para la mortalidad.

Circunstancias especiales de trasplante

Retrasplante de pulmón

El retrasplante de pulmón supone un pequeño porcentaje del total de trasplantes pulmonares realizados cada año. Sin embargo, su frecuencia ha aumentado en los últimos años. Esta tendencia ha sido especialmente destacada en Norteamérica y coincidió con la introducción del sistema LAS en 2005 en ese país. Aunque anteriormente muchos de estos pacientes hubieran estado demasiado graves para sobrevivir durante un tiempo de espera prolongado, el sistema LAS ha permitido darles prioridad en el acceso a los órganos de donantes disponibles^{66,67}.

Los criterios para la selección de los candidatos a un retrasplante de pulmón reflejan, en general, los criterios utilizados para la selección inicial para el trasplante pulmonar. Debe prestarse especial atención a la presencia de una disfunción renal significativa que, de existir, aumenta la *hazard ratio* para la mortalidad de un modo considerable en los candidatos a retrasplante. La presencia de comorbilidades adicionales aumenta el riesgo en un análisis multivariante^{68,69}.

En los candidatos a retrasplante puede considerarse el empleo de un trasplante de un solo pulmón o bilateral. Si el trasplante inicial ha sido de un solo pulmón, debe valorarse si es deseable o no dejar el aloinjerto previo *in situ*. El aloinjerto que ha fallado puede ser un origen de estimulación inmunitaria continuada e, intuitivamente, su eliminación parece ventajosa. Estudios previos han identificado también que el aloinjerto retenido es una posible causa de infecciones graves en casi una cuarta parte de los pacientes a los que se practica un retrasplante⁷⁰. Estos factores parecen sugerir que es aconsejable la extracción del aloinjerto que ha fallado. El retrasplante de un solo pulmón homolateral se ha asociado a un mayor riesgo agudo de muerte en comparación con el retrasplante de un solo pulmón contralateral⁶⁸. Sin embargo, estas comparaciones se ven influidas por factores de confusión como la indicación original y el momento en el que se realiza el retrasplante. No obstante, la tendencia más reciente ha sido el empleo con más frecuencia del retrasplante bilateral. Esta tendencia puede estar relacionada con el deseo de extraer los aloinjertos que han fallado en una época en la que el trasplante pulmonar bilateral inicial es cada vez más frecuente.

Se han identificado factores que influyen en los resultados a corto y largo plazo tras el retrasplante de pulmón^{71,72}. Los pacientes retrasplantados por un síndrome de bronquiolitis obliterante (SBO) presentan una supervivencia mejor que la de los pacientes trasplantados por una disfunción primaria del injerto o por complicaciones de vías respiratorias. En general, los pacientes en los que han transcurrido > 2 años tras el trasplante inicial tienen una mejor evolución que los que son retrasplantados antes de ese plazo. Los pacientes retrasplantados

por un SBO presentan generalmente una reducción del flujo aéreo más rápida que la de los pacientes trasplantados por otras indicaciones. Sin embargo, los pacientes retrasplantados en un plazo < 2 años tras el trasplante inicial tienen también un riesgo mayor de presentar un SBO⁶⁹.

En general, se acepta que los pacientes que han recibido ventilación mecánica inmediatamente antes del retrasplante tienen peores resultados de supervivencia. Un análisis más reciente⁷³ ha sugerido que, si se excluyen los pacientes retrasplantados < 30 días después del trasplante inicial, la ventilación mecánica deja de ser un factor de riesgo independiente para un mal resultado clínico. Sin embargo, en los centros que tienen un volumen elevado de operaciones de retrasplante, se han observado peores resultados en los pacientes que son hospitalizados, con o sin necesidad de ventilación mecánica.

La supervivencia después del retrasplante de pulmón puede haber mejorado a lo largo del tiempo, pero continúa siendo inferior a la supervivencia observada tras el trasplante inicial. Para un paciente individual, el retrasplante debe analizarse como factor de riesgo para la supervivencia dependiente del tiempo. También deben tenerse en cuenta las cuestiones éticas relativas a la asignación de pulmones a candidatos a retrasplante. La priorización de los pacientes jóvenes en los que se plantea un retrasplante concuerda con la preferencia pública. Sin embargo, la inclusión en una categoría específica de los pacientes de mayor edad considerándolos en desventaja no es apropiada.

Trasplante de corazón-pulmón

Los pacientes con enfermedades cardíacas y pulmonares avanzadas que no pueden tratarse con un trasplante de corazón o de pulmón aislados pueden ser candidatos a un trasplante combinado de corazón-pulmón. Lo más frecuente es que se contemple un posible trasplante de corazón-pulmón en los pacientes con una disfunción miocárdica irreversible o con defectos congénitos que comportan defectos irreparables de las válvulas o las cámaras cardíacas conjuntamente con una enfermedad pulmonar intrínseca o una HAP grave^{74,75}.

La presencia de una HAP y una elevación de la RVP, definida como una RVP > 5 unidades Woods, un índice de RVP > 6, o un gradiente de presión transpulmonar de 16 a 20 mm Hg, deben considerarse contraindicaciones relativas para un trasplante cardíaco aislado. Si la presión arterial pulmonar sistólica es > 60 mm Hg junto con la presencia de cualquiera de estas 3 variables, el riesgo de insuficiencia cardíaca derecha y muerte temprana aumenta. Si la RVP puede reducirse a < 2,5 con un vasodilatador pero la presión arterial sistólica disminuye a < 85 mm Hg, el paciente continúa teniendo un riesgo elevado de insuficiencia cardíaca derecha y mortalidad tras un trasplante de corazón aislado. Puede considerarse el empleo de un apoyo circulatorio mecánico para mejorar esos índices y permitir la realización de un trasplante cardíaco evitando la necesidad de un trasplante de corazón-pulmón.

En la mayor parte de los pacientes con hipertensión pulmonar asociada a una insuficiencia ventricular derecha, el trasplante pulmonar bilateral aislado tiene unos resultados comparables o mejores que los del trasplante de corazón-pulmón^{11,76}. Si no hay una evaluación objetiva de los infartos o

los cambios fibrosos en el ventrículo derecho, generalmente no está indicado el trasplante de corazón-pulmón. Puede haber excepciones, por ejemplo cuando el tamaño del corazón ocupa la mayor parte de la cavidad torácica y limitaría de forma crítica el volumen torácico disponible para los aloinjertos pulmonares.

En los pacientes con cardiopatías intrínsecas como la enfermedad coronaria, las valvulopatías cardíacas o los defectos del tabique⁷⁷, sin una disfunción miocárdica intrínseca, la cirugía cardíaca correctora junto con un trasplante pulmonar simultáneo es preferible al trasplante de corazón-pulmón. En los pacientes con una sarcoidosis que afecta al corazón y los pulmones, el mejor tratamiento puede ser el trasplante de corazón-pulmón.

Puede ser difícil establecer el momento adecuado para realizar el trasplante, en especial en pacientes con cardiopatías congénitas. Sin embargo, los índices de la insuficiencia ventricular derecha, como los síntomas persistentes de clase funcional IV de la NYHA mientras se utiliza un tratamiento médico máximo, con un índice cardíaco de < 2 litros/min/m² y una presión arterial derecha > 15 mm Hg, son indicaciones para la inclusión en la lista de espera para trasplante. Determinadas anomalías como la estenosis venosa pulmonar o la EVOP conjuntamente con la necesidad de sustitución cardíaca responden mal al tratamiento médico y con frecuencia requieren una inclusión más temprana en la lista de espera para trasplante.

Trasplante de órganos múltiples

Hay un grupo cada vez más amplio de posibles candidatos que presentan disfunciones de órganos multisistémicas en los que podría ser útil un trasplante simultáneo de pulmón y de otro órgano sólido. El trasplante torácico y abdominal simultáneo ha sido objeto recientemente de una revisión por parte de Wolf *et al.*⁷⁸, que analizaron 122 casos de trasplante simultáneo de pulmón-hígado (habitualmente por FQ) y 41 de trasplante de pulmón-riñón (habitualmente por una enfermedad pulmonar restrictiva o hipertensión pulmonar). Los autores llegaron a la conclusión de que estos pacientes tenían una mortalidad elevada en la lista de espera, de un 34% y 35%, respectivamente, aunque tras haber sido trasplantados, la intervención simultánea aportó un aumento significativo de la supervivencia a 5 años que fue del 59% y 56%, respectivamente. Estas cifras de supervivencia son superiores a las alcanzadas con el empleo del trasplante de pulmón aislado (50% a los 5 años en Estados Unidos; $p < 0,01$), aunque inferiores a las del trasplante abdominal aislado. Es posible que estas diferencias reflejen la experiencia de los centros que intentan realizar estos trasplantes. Estos resultados combinados concuerdan con los de otras series de casos pequeñas de Estados Unidos y Europa^{79,80}.

Trasplante combinado de pulmón y riñón

La combinación más frecuente de trasplante torácico y abdominal es la del trasplante renal tras un trasplante de pulmón. Cassuto *et al.*⁸¹ revisaron la experiencia de donantes de cadáver de UNOS y señalaron que 362 receptores de trasplantes de pulmón habían sido incluidos en la lista de espera para trasplante de riñón tras una media de 6,5 años después del

trasplante pulmonar. Estos datos indican que los trasplantes renales en etapas realizados relativamente pronto después del trasplante son muy poco frecuentes y la mayoría corresponden a un fallo de un segundo sistema orgánico secundario a los efectos de los inhibidores de calcineurina.

Por lo que respecta al beneficio aportado en cuanto a la supervivencia global, el trasplante renal después de un trasplante de pulmón fue la combinación de trasplantes de órganos sólidos con peores resultados y ello se debió al aloinjerto pulmonar, de tal manera que un 80% de los pacientes fallecieron con un injerto renal funcionando. El trasplante de riñón de un donante familiar vivo dobla la supervivencia en comparación con la obtenida con un donante de cadáver con un periodo de espera superior. Lonze *et al.*⁸² realizaron posteriormente un análisis similar, que confirmó la alta mortalidad en lista de espera y la necesidad de considerar el empleo de riñones de donante familiar o de riñones con criterios de donante ampliados con objeto de optimizar el acceso a riñones trasplantables. La mayoría de los receptores de un trasplante de pulmón que presentan una enfermedad renal terminal no sobreviven hasta poder disponer de un riñón de cadáver, y la influencia de la insuficiencia renal en la función pulmonar es un componente importante del deterioro respiratorio del paciente.

Trasplante combinado de pulmón e hígado

Está aumentando el número de pacientes remitidos a un posible trasplante de pulmón que presentan una enfermedad hepática y pulmonar avanzada. En algunos casos, la enfermedad hepática y la pulmonar forman parte del mismo proceso patológico, como ocurre en la FQ y la A1ATD, pero en otros pacientes, los procesos patológicos que afectan a cada órgano son independientes. La información disponible respecto al trasplante combinado de hígado-pulmón procede de series de casos y de la base de datos de UNOS, y el número de casos actualmente descritos es bajo (< 100)^{79,80,83-87}. Según lo indicado por la información disponible, los candidatos a un trasplante combinado de pulmón-hígado deben cumplir criterios específicos de la enfermedad pulmonar para la inclusión en la lista de espera para trasplante de pulmón y deben presentar una hepatopatía avanzada evidenciada mediante una cirrosis demostrada por biopsia y un gradiente portal de > 10 mm Hg. No debe contemplarse un trasplante combinado de hígado-pulmón en los pacientes con una albúmina < 2,0 g/dl, una ratio normalizada internacional > 1,8 o presencia de ascitis grave o encefalopatía.

En algunos pacientes con una enfermedad hepática o pulmonar menos grave, la inclusión en lista de espera para un trasplante combinado puede ser apropiada si se prevé una disfunción orgánica postrasplante en el caso de que el paciente recibiera un único órgano. En esta situación, hay múltiples factores que pueden influir en la decisión de realizar un trasplante combinado o un trasplante aislado de hígado o de pulmón, entre ellos el tiempo de espera previsto para disponer de los dos órganos o de uno solo, el nivel previsto de disfunción hepática o pulmonar tras la realización de un trasplante de un solo órgano, la cantidad de hemorragia esperada en los pacientes con hepatopatía, la rapidez de progresión esperada de la enfermedad hepática o pulmonar tras el trasplante del otro órgano, y la

presencia de comorbilidades que pudieran complicar la recuperación posoperatoria tras un trasplante combinado.

Disfunción esofágica/esclerodermia

El empleo del trasplante de pulmón para la esclerosis sistémica (EscS) continúa siendo controvertido. A pesar de la inclusión previa como indicación aceptable para el trasplante en la guía de la ISHLT para el trasplante de pulmón¹, muchos centros continúan considerando que la EscS es una contraindicación debido a la preocupación existente acerca de la dismotilidad esofágica y la gastroparesia que elevan el riesgo de aspiración. Dos estudios más recientes sugieren que los pacientes con EscS, incluso en presencia de una enfermedad esofágica, tienen unas tasas de supervivencia a 1 año y a 5 años similares a las de otros pacientes con EPI^{88,89}. Las tasas de rechazo agudo aumentaron en los pacientes con EscS en un estudio⁸⁸ y no mostraron diferencias en el otro⁸⁹. La ausencia de SBO fue similar en los 2 grupos en ambos estudios. Los pacientes con EscS cuidadosamente seleccionados pueden ser tratados con éxito con un trasplante de pulmón. Es necesario descartar cuidadosamente la presencia de enfermedades renales intrínsecas y el empleo de medidas para controlar la dismotilidad esofágica tras el trasplante, con el empleo de un tratamiento médico o quirúrgico.

Adenocarcinoma *in situ* y adenocarcinoma mínimamente invasivo

Recomendaciones para la remisión y la inclusión en lista de espera para trasplante:

- Invasión tumoral difusa del parénquima que causa restricción pulmonar y un compromiso respiratorio importante.
- Reducción significativa de la calidad de vida.
- Fracaso terapéutico de los tratamientos médicos convencionales.

Por lo que respecta al trasplante, se sugiere la siguiente evaluación y manejo:

- Antes de la inclusión en lista de espera para trasplante, debe biopsiarse el tumor y/o examinarse detenidamente una muestra de tejido de una resección previa para descartar una enfermedad más invasiva.
- Debe realizarse una determinación meticulosa del estadio con el empleo de TC torácica y abdominal, resonancia magnética cerebral, gammagrafía ósea y tomografía de emisión de positrones. Estas exploraciones deben repetirse de manera regular (se sugiere cada 3 meses) para detectar posibles metástasis que obligarían a retirar al paciente de la lista de espera.
- En el momento de realizar el trasplante de pulmón, debe disponerse de un receptor de reserva con objeto de que, en el caso de detectar una invasión de ganglios mediastínicos o una extensión que vaya más allá de la pleura, que obliguen a abandonar la operación, el receptor sustituto pueda recibir los pulmones.

El fundamento para el trasplante de pulmón en el adenocarcinoma (AIS) y el adenocarcinoma mínimamente invasivo (AMI), con crecimiento lepidico puro (AIS) o crecimiento le-

pídico predominante, se estableció cuando estos tumores se denominaban carcinoma bronquioloalveolar (CBA) difuso. Con independencia de la nomenclatura utilizada, el trasplante de pulmón se ha realizado para tumores limitados a los pulmones. Aunque la supervivencia después de la resección de una enfermedad localizada es bastante buena, los resultados de la quimioterapia para la enfermedad bilateral difusa son malos, con una frecuencia muy baja de supervivencia más allá de los 2 años tras el momento del diagnóstico. Algunos centros han realizado trasplantes de pulmón en pacientes con CBA difuso^{90,91}.

En un estudio de Perrot *et al.*⁹⁰ de 2004 se describió la experiencia internacional con el trasplante de pulmón para el CBA. La supervivencia de los pacientes tratados con trasplantes de pulmón y trasplantes de corazón-pulmón por un CBA fue del 39% a los 5 años y del 31% a los 10 años (26 pacientes) en comparación con una supervivencia del 53% a los 5 años y del 31% a los 10 años descrita por la ISHT en el informe del Registro de 2013⁵².

Un importante motivo de preocupación en el trasplante de pulmón realizado por un CBA es la incidencia de recaídas del tumor. En el estudio de Perrot *et al.*⁹⁰ se observó que, de los 22 pacientes que sobrevivieron a la operación, 13 (59%) presentaron una recaída del CBA entre 5 y 49 meses después del trasplante. Zorn *et al.*⁹¹ observaron también una tasa de recaída elevada en una serie pequeña, con recidiva del tumor en 6 de 8 pacientes. Una de las características de las recaídas es la identificación de su origen en el receptor^{92,93}, lo cual sugiere que el mecanismo de recidiva puede ser la contaminación de los pulmones del donante a partir de células malignas retenidas en las vías aéreas tras la extirpación de los pulmones del receptor.

En la época actual, la supervivencia de los pacientes tras el trasplante de pulmón por un CBA según lo indicado por la limitada experiencia mundial parece ser marginalmente inferior a la supervivencia observada tras el trasplante de pulmón por otros trastornos. No obstante, en comparación con la evolución natural del CBA difuso y bilateral y la ineficacia de la quimioterapia, la supervivencia tras un trasplante de pulmón es muy superior a la de la evolución natural de la enfermedad, a pesar de las altas tasas de recaída del CBA después de un trasplante de pulmón.

Selección de candidatos pediátricos

Momento adecuado para la remisión del paciente (semejanzas con los candidatos adultos):

- Una enfermedad progresiva a pesar del empleo de un tratamiento médico máximo.
- Una esperanza de vida prevista breve.
- Una mala calidad de vida^{94,95}.
- Teniendo en cuenta que los tiempos de espera, en especial en los niños más pequeños, son superiores, los posibles candidatos deben ser remitidos a un centro de trasplante lo antes posible.
- Disponibilidad de un apoyo apropiado para el niño y la familia. Es esencial que, en especial, el niño, esté comprometido con la intervención de trasplante y con un seguimiento estricto a largo plazo⁹⁴.

La selección apropiada de los candidatos pediátricos (edad < 18 años) y el momento adecuado para la inclusión en la lista de espera son cruciales para aumentar al máximo la supervivencia global de los niños y adolescentes con una enfermedad pulmonar en estadio terminal a los que se practica un trasplante de pulmón⁹⁴⁻⁹⁶. La evaluación de los candidatos pediátricos para el trasplante de pulmón plantea retos específicos: identificar los aspectos peculiares de la enfermedad pulmonar subyacente, abordajes quirúrgicos, efectos del tratamiento inmunosupresor y las infecciones en el desarrollo del sistema inmunitario, y crecimiento somático del niño⁹⁴.

La enfermedad pulmonar por FQ es la indicación principal para el trasplante de pulmón en los pacientes pediátricos, pero las indicaciones varían considerablemente en los distintos grupos de edad^{94,95,97}. En los lactantes, la cardiopatía congénita es la indicación principal. En los niños de 1 a 10 años de edad, la FQ y la HAPI son las enfermedades subyacentes más frecuentes⁹⁷. En general, las contraindicaciones médicas y quirúrgicas absolutas para el trasplante de pulmón en los niños se extrapolan principalmente de los datos obtenidos en adultos y son, pues, similares; sin embargo, las contraindicaciones relativas pueden diferir de un centro a otro, por ejemplo la infección pulmonar crónica previa al trasplante por gérmenes específicos (es decir, el complejo *B cepacia*). Dado que la falta de adherencia es la principal causa de disfunción crónica del injerto en los adolescentes receptores de trasplantes, la posibilidad de una falta de adherencia al tratamiento médico debe abordarse en la evaluación del trasplante. La ventilación mecánica y el AVEC como tratamiento puente para el trasplante en los niños se considera una contraindicación relativa en algunos centros pero los datos más recientes respecto al uso del AVEC en casos pediátricos indican que estos candidatos pediátricos podrán no estar en desventaja si se seleccionan de manera muy cuidadosa. Algunos factores predictivos negativos para la supervivencia en los receptores adultos de trasplantes de pulmón pueden ser menos relevantes en un contexto pediátrico.

Las cuestiones específicas de la selección y evaluación de los niños para un trasplante pulmonar lobular de donante vivo, que se realiza de manera excepcional, quedan fuera del ámbito de este documento. Los trasplantes de pulmón lobulares de donante vivo continúan siendo una opción aceptable en centros con experiencia para los pacientes pediátricos que es improbable que sobrevivan en la lista de espera⁹⁸.

Retirada de la lista de espera

Una de las decisiones clínicas más problemáticas en el manejo de los posibles receptores de trasplante es la que hay que tomar en el paciente que está incluido en la lista de espera para trasplante pero en el que las circunstancias clínicas han cambiado y plantean dudas acerca de la elegibilidad del paciente para continuar siendo candidato a trasplante. Aunque, por definición, todos estos pacientes han sido considerados en un determinado momento candidatos apropiados a un trasplante, los posibles receptores deben ser objeto de una vigilancia continuada para detectar posibles cambios en su estado que pudieran hacer que se redujera la conveniencia de un trasplante. Es imprescindible realizar una evaluación regular, tan-

to subjetiva como objetiva, de todos los pacientes incluidos en la lista de espera, con objeto de asegurar que la selección de los candidatos no se basa simplemente en una determinación estática realizada en una sola ocasión, sino más bien en un proceso continuo. Esto resulta especialmente importante en los pacientes en los que se utiliza un tratamiento puente de ventilación mecánica y/o AVEC, que presentan con mayor frecuencia cambios de su estado clínico que podrían hacer improbable la obtención de un resultado aceptable del trasplante.

La aparición de cualquiera de las contraindicaciones absolutas o relativas antes comentadas debe motivar una nueva evaluación de la elegibilidad del paciente para el trasplante. Por lo que respecta a la retirada de la lista de espera, ya sea de forma transitoria o definitiva, las razones más frecuentes son los cambios importantes del peso o el estado de rehabilitación, la insuficiencia renal, un nuevo patógeno virulento que no responda al tratamiento antimicrobiano, la falta de cumplimiento demostrable del tratamiento médico o la ambivalencia del paciente respecto al trasplante. Los cambios positivos que deben llevar a la consideración de la retirada de la lista de espera incluyen la respuesta al tratamiento médico (en la mayoría de los casos en pacientes con hipertensión pulmonar) y/o la mejora del estado de calidad de vida que pueda modificar la ecuación de riesgo/beneficio y desaconsejar el trasplante en ese momento.

Conclusiones

El documento de consenso actual de 2014 está en continuidad con todo un conjunto de procesos de reflexión realizados anteriormente en las guías de 1998 y 2006, pero amplía el alcance a los criterios de remisión y de inclusión en lista de espera activa a los receptores pediátricos, el tratamiento mecánico como puente para el trasplante, en especial el AVEC, y el retrasplante para un ajuste fino de la asignación de los órganos de donantes y la obtención del máximo beneficio para la comunidad con el empleo de un recurso escaso. En efecto, la respuesta del Grupo de Redacción ante los retos de estos nuevos campos ilustra la tendencia natural de los clínicos que trabajan en este ámbito de ampliar la cobertura de la asistencia a los pacientes una vez que han sido considerados no apropiados para el trasplante de pulmón, al tiempo que se obtienen datos prospectivos respecto a situaciones en las que los riesgos conocidos superan al supuesto beneficio; el conocimiento de cuáles son los umbrales de decisión es la piedra angular de la buena práctica clínica en un campo en continua evolución. Aunque las expectativas de la comunidad pueden dirigir en parte la asignación de los recursos y la conducta, también es cierto que la comunidad de profesionales que participan en los trasplantes tiene la responsabilidad de elegir de manera juiciosa, y cuando determinados centros experimentados demuestran su capacidad de tratar a pacientes de mayor riesgo, los principios de la buena práctica médica deben asegurar que no se haga de ello una extrapolación directa que vaya más allá de los límites razonables en los centros con menor experiencia.

Por último, esta es una guía internacional y cada lector debe conocer los sistemas de remisión de pacientes y de asignación de órganos locales, que presentan considerables dife-

rencias en todo el mundo. Como caso ilustrativo, en Estados Unidos, el sistema LAS, que aún está siendo perfeccionado, ha modificado de manera irreversible el panorama del trasplante de pulmón en ese país y ha establecido un patrón de referencia para la asignación de órganos a nivel nacional, de tal manera que tal vez este instrumento haya modificado la conducta de los clínicos en cuanto a la remisión y la inclusión en lista de espera, de tal manera que la comunidad de pacientes receptores pueda obtener en su conjunto un mayor beneficio de supervivencia.

Declaración de intereses

El Comité de Redacción agradece la ayuda de los miembros del Consejo ID y concretamente de los Drs. Margaret Hannan, Erik Verschuuren, Lara Danziger-Isakov y Paolo Grossi, que aportaron recomendaciones respecto a los posibles receptores con infecciones de hepatitis B, hepatitis C y VIH. Para los lectores interesados en los comentarios del Consejo ID respecto a la selección de pacientes en el trasplante de corazón, el Comité de Redacción recomienda la Guía de Selección para el Trasplante Cardíaco de 2014.

Ninguno de los autores tiene relación económica alguna con una entidad comercial que tenga intereses en el tema del presente manuscrito ni otros conflictos de interés que declarar.

Bibliografía

- Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, 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.
- International guidelines for the selection of lung transplant candidates. The American Society for Transplant Physicians (ASTP)/American Thoracic Society(ATS)/European Respiratory Society(ERS)/International Society for Heart and Lung Transplantation(ISHLT). *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:335-9.
- Shigemura N, Bhama J, Gries CJ, et al. Lung transplantation in patients with prior cardiothoracic surgical procedures. *Am J Transplant* 2012;12:1249-55.
- Reynaud-Gaubert M, Mornex JF, Mal H, et al. Lung transplantation for lymphangioliomyomatosis: the French experience. *Transplantation* 2008;86:515-20.
- Detterbeck FC, Egan TM, Mill MR. Lung transplantation after previous thoracic surgical procedures. *Ann Thorac Surg* 1995;60: 139-43.
- Dusmet M, Winton TL, Kesten S, Maurer J. Previous intrapleural procedures do not adversely affect lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1996;15:249-54.
- Curtis HJ, Bourke SJ, Dark JH, Corris PA. Lung transplantation outcome in cystic fibrosis patients with previous pneumothorax. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:865-9.
- Senbaklavaci O, Wisser W, Ozpeker C, et al. Successful lung volume reduction surgery brings patients into better condition for later lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;22:363-7.
- Shigemura N, Gilbert S, Bhama JK, et al. Lung transplantation after lung volume reduction surgery. *Transplantation* 2013;96:421-5.
- Cypel M, Keshavjee S. Extracorporeal life support as a bridge to lung transplantation. *Clin Chest Med* 2011;32:245-51.
- de Perrot M, Granton JT, McRae K, et al. Outcome of patients with pulmonary arterial hypertension referred for lung transplantation: a 14-year single-center experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143:910-8.
- Strueber M. Bridges to lung transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2011;16:458-61.

13. Gottlieb J, Warnecke G, Hadem J, et al. Outcome of critically ill lung transplant candidates on invasive respiratory support. *Intensive Care Med* 2012;38:968-75.
14. de Perrot M, Granton JT, McRae K, et al. Impact of extracorporeal life support on outcome in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension awaiting lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2011;30:997-1002.
15. Vermeijden JW, Zijlstra JG, Erasmus ME, van der Bij W, Verschuuren EA. Lung transplantation for ventilator-dependent respiratory failure. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:347-51.
16. Diaz-Guzman E, Hoopes CW, Zwischenberger JB. The evolution of extracorporeal life support as a bridge to lung transplantation. *ASAIO J* 2013;59:3-10.
17. Javidfar J, Brodie D, Iribarne A, et al. Extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplantation and recovery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;144:716-21.
18. Toyoda Y, Bhama JK, Shigemura N, et al. Efficacy of extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;145:1065-70. [discussion 1070-1].
19. Shafii AE, Mason DP, Brown CR, et al. Growing experience with extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplantation. *ASAIO J* 2012;58:526-9.
20. Hoopes CW, Kukreja J, Golden J, Davenport DL, Diaz-Guzman E, Zwischenberger JB. Extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to pulmonary transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;145: 862-7. [discussion 867-8].
21. Bittner HB, Lehmann S, Rastan A, et al. Outcome of extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplantation and graft recovery. *Ann Thorac Surg* 2012;94:942-9. (author reply 949-50).
22. Fuehner T, Kuehn C, Hadem J, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in awake patients as bridge to lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:763-8.
23. Snyder JJ, Salkowski N, Skeans M, et al. The equitable allocation of deceased donor lungs for transplant in children in the United States. *Am J Transplant* 2014;14:178-83.
24. King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370:2083-92.
25. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183: 788-824.
26. Brown AW, Shlobin OA, Weir N, et al. Dynamic patient counseling: a novel concept in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2012;142: 1005-10.
27. du Bois RM, Weycker D, Albera C, et al. Six-minute-walk test in idiopathic pulmonary fibrosis: test validation and minimal clinically important difference. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:1231-7.
28. Collard HR, King TE Jr, Bartelson BB, Vourlekis JS, Schwarz MI, Brown KK. Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:538-42.
29. du Bois RM, Weycker D, Albera C, et al. Ascertainment of individual risk of mortality for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:459-66.
30. Flaherty KR, Andrei AC, Murray S, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: prognostic value of changes in physiology and six-minute-walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:803-9.
31. Lederer DJ, Arcasoy SM, Wilt JS, D'Ovidio F, Sonett JR, Kawut SM. Six-minute-walk distance predicts waiting list survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:659-64.
32. King TE Jr, Tooze JA, Schwarz MI, Brown KR, Cherniack RM. Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: scoring system and survival model. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1171-81.
33. Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF, et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2010;62:1583-91.
34. Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, et al. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1581-6.
35. Rosenbluth DB, Wilson K, Ferkol T, Schuster DP. Lung function decline in cystic fibrosis patients and timing for lung transplantation referral. *Chest* 2004;126:412-9.
36. Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1992;326:1187-91.
37. Mayer-Hamblett N, Rosenfeld M, Emerson J, Goss CH, Aitken ML. Developing cystic fibrosis lung transplant referral criteria using predictors of 2-year mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166: 1550-5.
38. Augarten A, Akons H, Aviram M, et al. Prediction of mortality and timing of referral for lung transplantation in cystic fibrosis patients. *Pediatr Transplant* 2001;5:339-42.
39. Milla CE, Warwick WJ. Risk of death in cystic fibrosis patients with severely compromised lung function. *Chest* 1998;113:1230-4.
40. Liou TG, Adler FR, Cahill BC, et al. Survival effect of lung transplantation among patients with cystic fibrosis. *JAMA* 2001;286: 2683-9.
41. Kadikar A, Maurer J, Kesten S. The six-minute walk test: a guide to assessment for lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1997;16: 313-9.
42. Tuppin MP, Paratz JD, Chang AT, et al. Predictive utility of the 6-minute walk distance on survival in patients awaiting lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2008;27:29-34.
43. Venuta F, Rendina EA, Rocca GD, et al. Pulmonary hemodynamics contribute to indicate priority for lung transplantation in patients with cystic fibrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119:682-9.
44. Venuta F, Tonelli AR, Anile M, et al. Pulmonary hypertension is associated with higher mortality in cystic fibrosis patients awaiting lung transplantation. *J Cardiovasc Surg* 2012;53:817-20.
45. Esther CR Jr, Esserman DA, Gilligan P, Kerr A, Noone PG. Chronic Mycobacterium abscessus infection and lung function decline in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2010;9:117-23.
46. Flume PA, Mogayzel PJ Jr, Robinson KA, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: pulmonary complications: hemoptysis and pneumothorax. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:298-306.
47. Lobo LJ, Chang LC, Esther CR Jr, Gilligan PH, Tulu Z, Noone PG. Lung transplant outcomes in cystic fibrosis patients with pre-operative Mycobacterium abscessus respiratory infections. *Clin Transplant* 2013;27:523-9.
48. Chernenko SM, Humar A, Hutcheon M, et al. Mycobacterium abscessus infections in lung transplant recipients: the international experience. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:1447-55.
49. De Soya A, Corris PA. Lung transplantation and the Burkholderia cepacia complex. *J Heart Lung Transplant* 2003;22:954-8.
50. De Soya A, McDowell A, Archer L, et al. Burkholderia cepacia complex genomovars and pulmonary transplantation outcomes in patients with cystic fibrosis. *Lancet* 2001;358:1780-1.
51. De Soya A, Meachery G, Hester KL, et al. Lung transplantation for patients with cystic fibrosis and Burkholderia cepacia complex infection: a single-center experience. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:1395-404.
52. Yusef RD, Christie JD, Edwards LB, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirtieth adult lung and heart-lung transplant report—2013; focus theme: age. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:965-78.
53. Martinez FJ, Foster G, Curtis JL, et al. Predictors of mortality in patients with emphysema and severe airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1326-34.
54. Celli BR, Cote CG, Marin JM, 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.
55. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med*, 1995;152:S77-121.
56. Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Roman Sanchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60:925-31.
57. Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Sanchez LS, Tordera MP, Sanchez PR. Severe exacerbations and BODE index: two independent risk factors for death in male COPD patients. *Respir Med* 2009;103:692-9.

58. Connors AF Jr, Dawson NV, Thomas C, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:959-67.
59. Lahzami S, Bridevaux PO, Soccal PM, et al. Survival impact of lung transplantation for COPD. *Eur Respir J* 2010;36:74-80.
60. Marchand E. The BODE index as a tool to predict survival in COPD lung transplant candidates. *Eur Respir J* 2010;36:1494-5: (author reply 1495).
61. Kreider M, Hadjiliadis D, Kotloff RM. Candidate selection, timing of listing, and choice of procedure for lung transplantation. *Clin Chest Med* 2011;32:199-211.
62. Gottlieb J. Lung transplantation for interstitial lung diseases and pulmonary hypertension. *Semin Respir Crit Care Med* 2013;34:281-7.
63. Conte JV, Gaine SP, Orens JB, Harris T, Rubin LJ. The influence of continuous intravenous prostacyclin therapy for primary pulmonary hypertension on the timing and outcome of transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1998;17:679-85.
64. Robbins IM, Christman BW, Newman JH, Matlock R, Loyd JE. A survey of diagnostic practices and the use of epoprostenol in patients with primary pulmonary hypertension. *Chest* 1998;114:1269-75.
65. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation* 2010;122:164-72.
66. Eberlein M, Garrity ER, Orens JB. Lung allocation in the United States. *Clin Chest Med* 2011;32:213-22.
67. Egan TM, Murray S, Bustami RT, et al. Development of the new lung allocation system in the United States. *Am J Transplant* 2006;6: 1212-27.
68. Kawut SM, Lederer DJ, Keshavjee S, et al. Outcomes after lung retransplantation in the modern era. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:114-20.
69. Novick RJ, Stitt LW, Al-Kattan K, et al. Pulmonary retransplantation: predictors of graft function and survival in 230 patients. *Pulmonary Retransplant Registry. Ann Thorac Surg* 1998;65:227-34.
70. Kawut SM. Lung retransplantation. *Clin Chest Med* 2011;32:367-77.
71. Brugiere O, Thabut G, Castier Y, et al. Lung retransplantation for bronchiolitis obliterans syndrome: long-term follow-up in a series of 15 recipients. *Chest* 2003;123:1832-7.
72. Strueber M, Fischer S, Gottlieb J, et al. Long-term outcome after pulmonary retransplantation. *J Thorac Cardiovascular Surgery* 2006;132: 407-12.
73. Aigner C, Jaksch P, Taghavi S, et al. Pulmonary retransplantation: is it worth the effort? A long-term analysis of 46 cases. *J Heart Lung Transplant* 2008;27:60-5.
74. Choong CK, Sweet SC, Guthrie TJ, et al. Repair of congenital heart lesions combined with lung transplantation for the treatment of severe pulmonary hypertension: a 13-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:661-9.
75. Faro A, Mallory GB, Visner GA, et al. American Society of Transplantation executive summary on pediatric lung transplantation. *Am J Transplant* 2007;7:285-92.
76. Fadel E, Mercier O, Mussot S, et al. Long-term outcome of double-lung and heart-lung transplantation for pulmonary hypertension: a comparative retrospective study of 219 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;38:277-84.
77. Januszewska K, Malec E, Juchem G, et al. Heart-lung transplantation in patients with pulmonary atresia and ventricular septal defect. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;138:738-43.
78. Wolf JH, Sulewski ME, Cassuto JR, et al. Simultaneous thoracic and abdominal transplantation: can we justify two organs for one recipient? *Am J Transplant* 2013;13:1806-16.
79. Couetil JP, Houssin DP, Soubrane O, et al. Combined lung and liver transplantation in patients with cystic fibrosis. A 4½-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:1415-22: [discussion 1422-3].
80. Grannas G, Neipp M, Hoepfer MM, et al. Indications for and outcomes after combined lung and liver transplantation: a single-center experience on 13 consecutive cases. *Transplantation* 2008;85:524-31.
81. Cassuto JR, Reese PP, Sonnad S, et al. Wait list death and survival benefit of kidney transplantation among nonrenal transplant recipients. *Am J Transplant* 2010;10:2502-11.
82. Lonze BE, Warren DS, Stewart ZA, et al. Kidney transplantation in previous heart or lung recipients. *Am J Transplant* 2009;9:578-85.
83. Arnon R, Annunziato RA, Miloh T, et al. Liver and combined lung and liver transplantation for cystic fibrosis: analysis of the UNOS database. *Pediatr Transplant* 2011;15:254-64.
84. Barshes NR, DiBardino DJ, McKenzie ED, et al. Combined lung and liver transplantation: the United States experience. *Transplantation* 2005;80:1161-7.
85. Praseedom RK, McNeil KD, Watson CJ, et al. Combined transplantation of the heart, lung, and liver. *Lancet* 2001;358:812-3.
86. Yi SG, Burroughs SG, Loebe M, et al. Combined lung and liver transplantation: analysis of a single-center experience. *Liver Transpl* 2014;20:46-53.
87. Pirenne J, Verleden G, Nevens F, et al. Combined liver and (heart-) lung transplantation in liver transplant candidates with refractory portopulmonary hypertension. *Transplantation* 2002;73:140-2.
88. Sagar R, Khanna D, Furst DE, et al. Systemic sclerosis and bilateral lung transplantation: a single centre experience. *Eur Respir J* 2010;36:893-900.
89. Sottile PD, Iturbe D, Katsumoto TR, et al. Outcomes in systemic sclerosis-related lung disease after lung transplantation. *Transplantation* 2013;95:975-80.
90. de Perrot M, Chernenko S, Waddell TK, et al. Role of lung transplantation in the treatment of bronchogenic carcinomas for patients with end-stage pulmonary disease. *J Clin Oncol* 2004;22:4351-6.
91. Zorn GL Jr, McGiffin DC, Young KR Jr, Alexander CB, Weill D, Kirklin JK. Pulmonary transplantation for advanced bronchioloalveolar carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:45-8.
92. Garver RI Jr, Zorn GL, Wu X, McGiffin DC, Young KR Jr, Pinkard NB. Recurrence of bronchioloalveolar carcinoma in transplanted lungs. *N Engl J Med* 1999;340:1071-4.
93. Gomez-Roman JJ, Del Valle CE, Zarrabeitia MT, et al. Recurrence of bronchioloalveolar carcinoma in donor lung after lung transplantation: microsatellite analysis demonstrates a recipient origin. *Pathol Int* 2005;55:580-4.
94. Benden C. Specific aspects of children and adolescents undergoing lung transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2012;17:509-14.
95. Rama JA, Fan LL, Faro A, et al. Lung transplantation for childhood diffuse lung disease. *Pediatr Pulmonol* 2013;48:490-6.
96. Huddleston CB. Pediatric lung transplantation. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2011;13:68-78.
97. Benden C, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: sixteenth official pediatric lung and heart-lung transplantation report—2013; focus theme: age. *J Heart Lung Transplantation* 2013;32:989-97.
98. Sweet SC. Pediatric living donor lobar lung transplantation. *Pediatr Transplant* 2006;10:861-8.