

Estado actual del trasplante pulmonar

Lisardo García-Covarrubias,^{a,*} Tomas A. Salerno,^b Anthony L. Panos,^c Si M. Pham^c

^aCirugía de trasplantes cardiorácicos, ^bDivisión de cirugía cardiorácica y ^cSección de trasplantes cardiorácicos, Universidad de Miami / Jackson Memorial Hospital, Miami, Florida, EUA.

Recibido en su versión modificada: 5 de enero de 2007

Aceptado: 12 de enero de 2007

RESUMEN

Actualmente el trasplante pulmonar es considerado como tratamiento definitivo para algunas enfermedades pulmonares avanzadas. Los primeros trasplantes pulmonares experimentales en animales fueron realizados en los años 1940's por el soviético Vladimir P. Demikhov. Sin embargo, pasaron aproximadamente dos décadas antes de que se realizara el primer trasplante pulmonar en humanos por el doctor James Hardy. Desafortunadamente los inicios clínicos del trasplante pulmonar no fueron muy exitosos debido a complicaciones quirúrgicas y efectos secundarios de los fármacos inmunosupresores. Gracias al mejoramiento de la técnica quirúrgica y al desarrollo de fármacos inmunosupresores más efectivos y menos tóxicos, la morbimortalidad ha disminuido significativamente. La selección y el cuidado del donador antes de la procuración de los órganos juegan un papel primordial en los resultados en el receptor. Debido a la escasez de donadores, algunas instituciones están utilizando criterios de selección más liberales con resultados satisfactorios. El manejo del paciente con trasplante pulmonar o del bloque cardiopulmonar requiere de un enfoque multidisciplinario que incluye al cirujano de trasplantes cardiorácicos, al neumólogo, al anestesiólogo y al intensivista entre otros. En este artículo revisamos aspectos históricos y avances recientes en el manejo de estos pacientes incluyendo indicaciones y contraindicaciones, evaluación y cuidado del donador y del receptor, técnica quirúrgica y manejo peri- y posoperatorio.

Palabras clave:

Pulmón, trasplante, indicaciones, manejo, avances

SUMMARY

Lung transplantation is currently considered an established treatment for some advanced lung diseases. The beginning of experimental lung transplantation dates back to the 1940's when the Soviet Vladimir P. Demikhov performed the first lung transplants in animals. Two decades later, James Hardy performed the first lung transplant in humans. Unfortunately, the beginning of clinical lung transplantation was hampered by technical complications and the excessive toxicity of immunosuppressive drugs. Improvement in the surgical technique along with the development of more effective and less toxic immunosuppressive drugs has led to a better outcome in lung transplant recipients. Donor selection and management before organ procurement play a key role in the receptor's outcome. Due to the shortage of donors, some institutions are using more liberal selection criteria, reporting satisfactory outcomes. The approach of the lung and heart-lung transplant patient is multidisciplinary and includes the cardiothoracic transplant surgeon, pulmonologist, anesthesiologist, and intensivist, among others. Herein, we review some relevant historical aspects and recent advances in the management of lung transplant recipients, including indications and contraindications, evaluation of donors and recipients, surgical techniques and peri-post-operative care.

Key words:

Lung, transplantation, indications, management, advances.

Introducción

En la actualidad el trasplante de pulmón constituye una opción terapéutica bien establecida para algunas enfermedades pulmonares terminales. En los pasados 20 años, se han mostrado avances significativos en esta área, principalmente en los campos de la inmunosupresión, de la evaluación y del manejo de los pacientes candidatos a trasplante, de los donadores, de los cuidados intensivos y del abordaje quirúrgico. En este artículo revisamos, en la literatura nacional e internacional, los aspectos más relevantes reportados en estas áreas. Así mismo enfatizamos los nuevos adelantos y aspectos prácticos basados en la experiencia del autor más

antiguo (SMP) como ex-jefe de la división de trasplantes torácicos de la Universidad de Pittsburgh y jefe actual de la sección de trasplante de corazón y pulmón y de prótesis de asistencia ventricular en la Universidad de Miami.

Bosquejo histórico

No cabe duda que gracias a las investigaciones de Alexis Carrel, nacido en 1873 en Lyon, Francia, y ganador del premio Nobel en 1912, se hizo posible el área de los trasplantes.¹ A principios de la década de los 1900's, Carrel se trasladó a la Universidad de Chicago en donde colaboró con Charles C. Guthrie en trabajos preliminares sobre reimplan-

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Lisardo García-Covarrubias. University of Miami / Jackson Memorial Hospital, Division of Cardiothoracic Surgery, 1801 NW 9th Ave., Suite Fifth floor, Miami, FL 33136, EUA Correo electrónico: lgarcia8@um-jmh.org

tación de vasos sanguíneos, riñón, glándula tiroides, ovarios y extremidades. Sus trabajos sobre anastomosis vasculares fueron muy adelantados en su época ya que pasaron casi 30 años antes del auge de la investigación en trasplantes.

Vladimir P. Demikhov nació en la Unión Soviética en 1916, un año antes del inicio de la revolución rusa. Demikhov, fuertemente influenciado por Ivan P. Pavlov, realizó los primeros trasplantes cardiorácicos experimentales en los años 1940's. Las limitaciones económicas y las grandes tensiones políticas y sociales de esta época generaron una atmósfera muy difícil para los científicos en la Unión Soviética. Sin embargo, estas condiciones no fueron un impedimento para que Demikhov desarrollara una serie de procedimientos muy ingeniosos en un modelo canino, demostrando que el trasplante de pulmón, de corazón y de corazón-pulmón era técnicamente posible.²

El primer trasplante de pulmón en humanos fue realizado por el Dr. James Hardy en la Universidad de Mississippi en el año de 1963³ en un prisionero con cáncer epidérmico de pulmón sentenciado a cadena perpetua. No obstante que el trasplante fue técnicamente satisfactorio, el paciente falleció 18 días después debido a sepsis y falla orgánica múltiple. El pulmón fue obtenido de un donador que falleció por causa de un infarto agudo al miocardio. Después de los decepcionantes resultados de Hardy, las dos décadas siguientes tuvieron poca actividad clínica en esta área.⁴ Las mayores limitaciones fueron la toxicidad y los efectos secundarios de los agentes inmunosupresores, principalmente esteroides, y las complicaciones de la anastomosis de la vía aérea. El descubrimiento de la ciclosporina marcó un avance muy importante, no solo en el trasplante de pulmón, sino en el área de todos los demás órganos sólidos. A principios de los años 1980's, investigadores de la Universidad de Toronto demostraron que, comparada con la metilprednisolona, la ciclosporina no afecta la cicatrización de la anastomosis bronquial.⁵ Estos avances en agentes inmunosupresores, aunado al mejoramiento de la técnica quirúrgica, condujeron a mejores resultados en el área clínica. El Doctor Joel Cooper de la Universidad de Toronto es considerado como el principal líder en el campo del trasplante unilateral de pulmón durante esta época.⁶ La experiencia inicial de esta institución reveló una supervivencia a un año del 45 %.⁷ En 1988 el Doctor Patterson de la misma institución proporcionó información sobre la técnica y su experiencia en el trasplante doble de pulmón.⁸ A finales de los 1980's, el Doctor Cooper se trasladó a la Universidad Washington en Saint Louis, Missouri, EUA, en donde estableció uno de los centros de trasplante pulmonar más activos en la actualidad.

En México el primer trasplante pulmonar fue realizado en el año de 1989 por el Doctor Santillán-Doherty en un paciente con fibrosis pulmonar.⁹ Recientemente el mismo Doctor Santillán-Doherty informó que, durante el periodo del año 1989 al 2003 y de acuerdo con el Centro Nacional de Trasplantes de la Secretaría de Salud, se realizaron solamente 22 trasplantes de pulmón en México.¹⁰ Al igual que en otras partes del mundo, la falta de donadores en México es un gran problema.¹¹ Esta carencia de donadores, aunada a otros múltiples factores, ha impedido que este procedimiento se consolide en México.¹²

A nivel de investigación básica, grupos de investigadores mexicanos han reportado que se eleva el nivel de tromboxano B2 en orina¹³ y lavados bronquioalveolares¹⁴ durante el rechazo agudo en animales, mismo que regresa a niveles basales con bolos de metilprednisolona.¹³⁵

Indicaciones y contraindicaciones

La Directiva Internacional para la Selección de Candidatos a Trasplante Pulmonar¹⁶ fue desarrollada por un grupo multinacional de especialistas con el fin de establecer una guía estandarizada para la selección de pacientes potenciales para trasplante de pulmón.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica es comúnmente la más indicada para trasplante unilateral de pulmón.¹⁷ Existen varias definiciones de la misma; sin embargo, la más usual es la definición de la Iniciativa Global para Enfermedad Obstructiva del Pulmón (GOLD, por sus siglas en inglés) la cual la define como "*estado patológico caracterizado por limitación del flujo aéreo que no es completamente reversible. La limitación del flujo aéreo es usualmente progresiva y asociada con reacción inflamatoria anormal del pulmón en respuesta a partículas nocivas o gases*".¹⁸ El trasplante está indicado cuando la enfermedad se encuentra en etapa avanzada, la cual se caracteriza por volumen espiratorio forzado del primer segundo menor de 25 %, predicho posterior a broncodilatadores, hipoxemia en reposo (< 55 mmHg), hipercapnia (> 55 mmHg) y/o hipertensión pulmonar secundaria, deterioro clínico requiriendo oxigenoterapia, especialmente cuando se acompaña de hipercapnia.¹⁶ Algunos otros pacientes con enfermedad avanzada y ciertas características pueden ser tratados con cirugía reductora de volumen.¹⁹

Fibrosis quística. Se caracteriza por mal absorción intestinal y secreciones respiratorias espesas, lo cual predispone a malnutrición e infecciones pulmonares frecuentes.²⁰ Esta enfermedad es el resultado de una mutación de un gen encargado del transporte del cloro a través de la membrana plasmática y se hereda de forma autosómica recesiva. Recientemente, se han publicado excelentes artículos de revisión sobre este tema.^{21,22}

El trasplante está indicado cuando el volumen espiratorio forzado del primer segundo después de broncodilatadores es menor de 30 % o mayor de 30 % acompañado de rápido deterioro clínico, hipoxemia (< 55 mmHg) en reposo respirando aire, hipercapnia (> 55 mmHg), curso clínico con pérdida de peso e incremento en el número de exacerbaciones y de la severidad de las mismas. Generalmente los pulmones de estos pacientes se encuentran colonizados por diferentes organismos por lo que el trasplante pulmonar bilateral es indicado.²¹

Fibrosis pulmonar idiopática. Estos pacientes presentan cambios pulmonares fibróticos difusos en ausencia de otras enfermedades sistémicas. Debido a la rápida progresión y alta mortalidad de esta enfermedad, la prescripción temprana para trasplante es indicada.²³ Esta enfermedad se presenta principalmente en pacientes adultos por lo que es importante descartar otras patologías como el cáncer broncogénico, la

tuberculosis y las bronquiectasias colonizadas o infectadas.^{24,25} El trasplante se recomienda cuando hay progresión de los síntomas a pesar de un tratamiento máximo incluyendo inmunosupresores. Estos pacientes normalmente tienen capacidad vital y de difusión inferior al 60 % y 50 % de la esperada respectivamente.¹⁶ Debido a la alta mortalidad con este padecimiento durante la espera para trasplante, se da un trato preferencial a estos pacientes acreditándoles 90 días al momento de su registro en la lista de espera para trasplante pulmonar. Sin embargo apartir de mayo 2005, el procedimiento para la asignación de pulmones en EUA cambió significativamente con la incorporación de un sistema de puntos para la asignación de los mismos.²⁶

El manejo de los casos de fibrosis pulmonar por causas sistémicas (escleroderma, artritis reumatoide, sarcoidosis y postquimioterapia entre otros) se determina de forma individual de acuerdo con la respuesta a los tratamientos de cada paciente.¹⁶

Hipertensión arterial pulmonar. La hipertensión arterial pulmonar primaria es una enfermedad progresiva que se caracteriza por hipertensión precapilar pulmonar en ausencia de defectos cardíacos congénitos o adquiridos, enfermedad pulmonar veno-oclusiva, enfermedad del parénquima o intersticial o enfermedad colágeno vascular.²⁷ Algunos de los factores de riesgo más importantes incluyen fármacos supresores del apetito, drogas como la cocaína y las metanfetaminas, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana e hipertensión portal.²⁷ También existe una proporción de pacientes con hipertensión pulmonar primaria familiar.²⁸

Durante los últimos 10 años, se han realizado grandes avances en el tratamiento farmacológico de esta enfermedad²⁹ que han generado controversia en relación con el tiempo óptimo para recomendar trasplante para el paciente.³⁰ Los criterios aceptados para trasplante en estos pacientes son: clase funcional III-IV de la New York Heart Association a pesar de tratamiento óptimo, índice cardíaco menor de 2L/min/m², presión de la aurícula derecha mayor a 15mmHg y presión pulmonar arterial media mayor a 55 mmHg.

Otras indicaciones poco frecuentes para trasplante pulmonar incluyen agamaglobulinemia, fibrosis secundaria a síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto, granuloma eosinofílico, síndrome hepatopulmonar, linfangiomatosis, proteinosis alveolar pulmonar, enfermedad pulmonar veno-oclusiva, pulmón reumatoide y síndrome de Williams-Campbell.³¹

Las contraindicaciones absolutas para trasplante pulmonar son: infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, depuración de creatinina menor de 50 mg/ml/min, cirrosis hepática o infección activa por el virus de las hepatitis B o C, enfermedad coronaria avanzada o disfunción ventricular izquierda severa no aptas para el tratamiento (esto casos pueden considerarse para trasplante de corazón-pulmón), neoplasias activas o historia de las mismas en los pasados dos a cinco años según el tipo con excepción de cáncer basocelular y epidermoide de la piel. También hay contraindicación en otras enfermedades sistémicas si existe evidencia de daño a órganos blancos y fármacodependencia incluyendo el alcoholismo. Los casos de fármacodependencia y

de alcoholismo pueden ser considerados para trasplante si el paciente se encuentra en tratamiento (terapia de grupo) y abstinencia documentada por más de 6 meses.

Las contraindicaciones relativas incluyen osteoporosis sintomática, enfermedades musculoesqueléticas severas como la escoliosis, desnutrición (menos de 70 % del peso ideal) u obesidad (más de 130 % del peso ideal), dosis de corticoesteroides mayor de 20 mg al día (prednisolona o prednisona), trastornos psicosociales y/o psiquiátricos y ventilación mecánica con tubo endotraqueal. También se pueden incluir los pacientes colonizados con hongos o micobacterias atípicas así como los pacientes infectados con *Burkholderia cepacia* sensible a tratamiento. Estos casos se evalúan en forma individual y, si es posible, se debe erradicar la colonización antes del trasplante.

Evaluación general de candidatos para trasplante

Normalmente estos pacientes están a cargo de un médico neumólogo. El paciente deberá encontrarse en las etapas finales de su proceso pulmonar a pesar del tratamiento máximo del mismo. Al mismo tiempo su condición general debe ser óptima para tolerar la operación y la recuperación. La prescripción temprana de trasplante pulmonar es recomendada, principalmente en casos de fibrosis pulmonar idiopática.³²

La edad límite establecida por la Directiva Internacional es de 55 años para trasplante de corazón-pulmón, de 60 años para trasplante bilateral de pulmón y de 65 años para trasplante unilateral.¹⁶

Cuando se evalúan pacientes para un posible trasplante de pulmón es importante conocer la historia natural de la enfermedad pulmonar primaria así como las posibilidades de sobrevivencia con y sin trasplante. Cuando se estima que la sobrevivencia con trasplante es mayor de 2 años, se considera que los pacientes son candidatos apropiados para el procedimiento.³³

Es importante que el paciente esté al corriente de sus controles de medicina preventiva tales como papanicolaou, mamograma, colonoscopia, etc. Los padecimientos como la diabetes mellitus, la hipertensión arterial sistémica y la enfermedad ácido péptica deben estar bien controlados.¹⁶

Los estudios y exámenes de laboratorio requeridos varían dependiendo de la institución. En general los estudios mínimos incluyen pruebas completas de funcionamiento pulmonar, prueba estandarizada de capacidad física como distancia recorrida en 6 minutos, electrocardiograma, ecocardiograma, tomografía axial computarizada del tórax, prueba de esfuerzo cardíaco, depuración de creatinina en 24 horas y pruebas de funcionamiento hepático.¹⁶

Si bien, en el pasado, no se pedía de manera habitual el panel de anticuerpos reactivos,³⁴ actualmente hemos cambiado nuestra práctica al solicitarlo de forma rutinaria este estudio debido al mal pronóstico que pueden tener los receptores durante el periodo posoperatorio cuando están sensibilizados.^{35,36} Los pacientes sensibilizados son sometidos a plasmaferesis unas horas antes del trasplante lo cual ha mostrado ser de utilidad en el trasplante de corazón.³⁷

Una vez que el paciente es incorporado en la lista de espera, se asignan los pulmones con base en un sistema de puntos basado en el concepto de "beneficio neto" en donde se da prioridad a los candidatos con mayor urgencia y con mejor posibilidad de aprovechamiento. Los puntos se calculan mediante el análisis de los datos clínicos del paciente. Este sistema se emplea en candidatos de 12 años o más en los que el tiempo de espera juega un papel mínimo en la asignación de pulmones. La asignación en menores de 12 años es basada en tiempo acumulado en la lista de espera. El sistema de puntaje para asignación de pulmones fue implementado en EUA en mayo 2005; cabe mencionar que anteriormente la asignación de pulmones se hacía, en todos los grupos de edades, únicamente de acuerdo con el tiempo de espera.²⁶

Evaluación y cuidado del donador

Antes de iniciar el proceso formal de evaluación del donador cadavérico, es importante tener documentado el estado de muerte cerebral del paciente. Los criterios para la misma varían dependiendo de la institución.³⁸ La mayoría de los países aceptan el examen clínico como método para determinar la muerte cerebral.³⁹ El examen clínico se enfoca en evaluar los signos consistentes en la cesación de la función cortical y del tallo cerebral.⁴⁰ Estudios confirmatorios como la angiografía cerebral, electroencefalograma, ultrasonido transcraneal, estudios cerebrales de medicina nuclear son también empleados para sustentar el diagnóstico.^{39,40}

Los criterios generales para donadores de pulmón incluyen: edad inferior a los 55 años, compatibilidad sanguínea, telerradiografía de tórax sin infiltrados, presión arterial de oxígeno mayor de 300 mmHg respirando oxígeno al 100 % con presión positiva al final de la espiración de 5 cm de agua, historia de tabaquismo menor de 20 paquetes por año, ausencia de trauma de tórax, ausencia de sepsis y/o broncoaspiración, esputo libre de bacterias y hongos además de número bajo de leucocitos por tinción de gram.⁴¹ La procuración multivisceral de un mismo donador es una práctica muy común por lo que es importante la coordinación con los otros equipos procuradores.

El manejo efectivo del donador requiere entender la fisiología del individuo con muerte cerebral. La muerte cerebral produce efectos deletéreos en el sistema cardiovascular⁴² incluyendo necrosis de células miocárdicas del ventrículo izquierdo con cambios isquémicos electrocardiográficos.⁴³ Estos efectos en el miocardio son mediados por una descarga de catecolaminas compensatoria al inicio del estado de muerte cerebral con el fin de aumentar la perfusión del cerebro.⁴⁴ La progresión del edema cerebral comprime el tallo cerebral produciendo isquemia del mismo la cual se propaga distalmente hacia la médula espinal con alteración de los núcleos cardiomotores y vagales encontrados en el tallo, generando una respuesta de tipo Cushing (hipertensión arterial sistémica y bradicardia secundario a hipertensión intracraneal). La destrucción del tejido cerebral libera tromboplastina que desencadena coagulación intravascular diseminada.⁴⁵ El progreso de la isquemia en la médula espinal culmina con la pérdida de la respuesta simpática resultando en vasodilatación, lo

cual aunado a la diabetes insípida que acompaña a este estado explica la hipotensión en estos individuos.^{46,47} Es importante tratar de mantener un adecuado índice cardíaco (≥ 2.4 litros/min) en el donador con el fin de mantener la viabilidad de los órganos. Esto se puede lograr con una combinación de líquidos, diuréticos, fármacos vasopresores e inotrópicos.⁴⁸ El manejo de líquidos en el donador potencial de pulmón debe planearse cuidadosamente, idealmente con un balance ligeramente positivo, ya que el exceso de líquidos puede dañar al pulmón.⁴⁹ Se facilita el manejo hemodinámico del donador con el uso de ecocardiografía y catéter de la arteria pulmonar.⁵⁰ Otro aspecto relevante en el manejo del donador es el remplazo hormonal con cortisol, vasopresina e insulina.⁵⁰⁻⁵² El empleo de hormonas tiroideas es controversial.⁵³

Disponibilidad de órganos

Mundialmente un denominador común entre todos los programas de trasplante pulmonar es que la lista de espera es mucho mayor que la disponibilidad de órganos.⁵⁴ El Dr. Cano Valle ha resaltado recientemente la incipiente cultura de donación existente en México.⁵⁵ Un estudio sobre posibles donadores que incluyó a 36 organizaciones de recuperación de órganos en los Estados Unidos de Norte América encontró que existe relación entre raza y donación.⁵⁶ Hay más propensión a la donación en familias y pacientes de raza blanca que de las otras razas. En el mismo estudio, se señala que la mayor proporción de posibles donadores se encuentra en hospitales con más de 150 camas. También la presencia de un servicio de neurocirugía y de un servicio de urgencias en el hospital tiene un impacto positivo en el número de donadores.

Durante la pasada década, el número de donadores cadavéricos ha tenido un incremento anual de aproximadamente 3 %.⁵⁷ Sin embargo, el número de pulmones extirpados para donación ha permanecido relativamente constante con 1694 pulmones extirpados en 1994 y 1772 en 2003. Cabe resaltar que el pulmón es el órgano que menos se extrae de los donadores. Dos tercios de los pulmones de donadores se descartan por no cumplir con los criterios de selección.⁵⁷ En un interesante y reciente estudio, se evaluaron 29 pares de pulmones que fueron descartados por no reunir los criterios de selección.⁵⁸ La evaluación incluyó grado de edema pulmonar, histología, y microbiología. Los autores encontraron que de los 29 pares 12 (41 %) podrían haber sido utilizados para trasplante, concluyendo que existe una gran necesidad de revisar prospectivamente los criterios de selección actuales.

Debido a la gran limitación de órganos disponibles, algunas instituciones aceptan donadores con criterios de selección más flexibles también llamados donadores marginales. Dos estudios recientes de instituciones europeas que utilizaron donadores marginales muestran resultados similares a corto, mediano y largo plazo comparado con donadores con criterios de selección estándar.^{59,60} La selección cuidadosa de donadores marginales es una estrategia que puede incrementar el número de órganos disponibles.

Varios grupos han utilizado otra estrategia, recientemente ensayada, que consiste en la obtención de pulmones de donadores en paro cardíaco.⁶¹ Se apoya en la hipótesis de

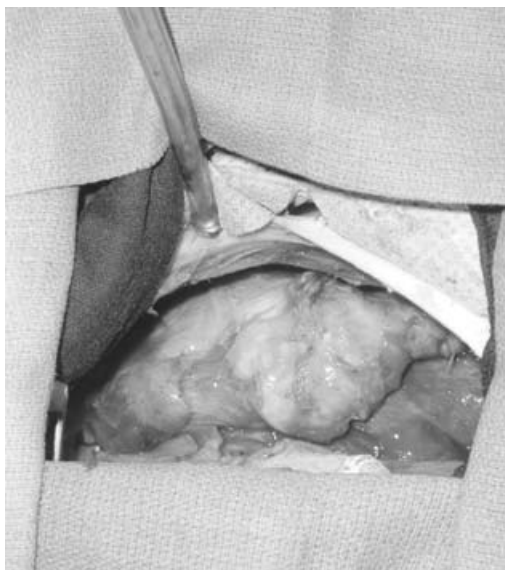


Figura 1. Diseción pulmonar en un receptor con fibrosis cística. Nótese la gran cantidad de tejido cicatrizal y múltiples adherencias en el parénquima pulmonar.

que el tejido pulmonar se mantiene viable tiempo después de la muerte del organismo.⁶² El grupo del Hospital Puerta de Hierro de Madrid, España, publicó hace poco tiempo los resultados obtenidos en cinco pacientes que recibieron trasplante de pulmón de donadores en paro cardíaco.⁶³ La tasa de mortalidad al mes de trasplante fue del 0 % con un promedio de estancia hospitalaria de 35 días. No obstante el corto seguimiento de estos cinco pacientes (13, 9, 7, 3, 2 meses respectivamente), los resultados han sido alentadores.

Preservación y aspectos quirúrgicos

Donador. Nuestro protocolo de procuración pulmonar, al igual que el de algunas otras instituciones,⁶⁴ incluye una broncoscopia flexible inicial para descartar procesos purulentos, broncoaspiración y edema pulmonar. Es muy común que la procuración de los órganos torácicos se realice por el mismo equipo. El abordaje inicia con esternotomía media seguido de pericardiotomía y exposición de ambos espacios pleurales con el propósito de explorar manualmente ambos pulmones y el corazón. En esta exploración, se toma la decisión final sobre la utilidad de estos órganos que se comunica inmediatamente al equipo quirúrgico del receptor. Es importante que el equipo procurador mantenga una coordinación muy precisa con el equipo quirúrgico del receptor para disminuir el tiempo de isquemia. Nótese que la extirpación de los pulmones nativos del receptor puede ser prolongada por abundantes adherencias, especialmente en pacientes con fibrosis quística (Figura 1) o en pacientes con operaciones pulmonares previas. En algunos casos de esta naturaleza, se demora la procuración, siempre y cuando el donador se encuentre estable, con el fin de minimizar la isquemia. En la experiencia del autor principal, el pulmón puede tolerar hasta 9 horas de isquemia sin impacto significativo en la



Figura 2. Obtención del bloque pulmonar para un paciente que recibió trasplante bilateral secuencial. Nótese que se trata de mantener aire en la vía aérea de los pulmones para evitar atelectasias.

función del injerto o la sobrevivencia.⁶⁵ La coordinación con el equipo procurador de los órganos abdominales también es importante. Los detalles técnicos sobre procuración pulmonar fueron revisados recientemente.⁶⁶

Una vez terminada la disección torácica y de los demás equipos procuradores, el donador es heparinizado con un bolo intravenoso de 250-300 unidades por kilo. Las cánulas aórtica y pulmonar son insertadas, seguidas de un bolo de 500 microgramos de prostaglandina E1 (PGE1) directamente en la arteria pulmonar para producir vasodilatación a nivel pulmonar. Dependiendo del tipo de trasplante, procuramos solo los pulmones (Figura 2) o el bloque cardiopulmonar completo (Figura 3). La utilización de soluciones de preser-



Figura 3. Bloque cardiopulmonar obtenido para un paciente que recibió trasplante combinado de corazón-pulmón. Nótese la cánula aórtica para administración de solución de preservación.

vación con elevada concentración de potasio como la Euro-Collins ($K^+ = 115$ mM) o la solución de la Universidad de Wisconsin ($K^+ = 140$ mM) promueven la vasoconstricción pulmonar.⁶⁷ No obstante que la administración de PGE1 es una práctica muy común, varios grupos la han cuestionado.^{68,69} El fundamento es que la vasoconstricción inducida por altas concentraciones de potasio es mediada por influjo de calcio a través de los canales voltaje-dependientes⁷⁰ por lo que la utilización de bloqueadores de los canales de calcio ha sido propuesta.⁷¹ Existen también soluciones de preservación con concentraciones bajas de potasio como la Wallwork,⁷² Celsior,⁷³ y Perfadex⁷⁴ que se han propuesto como mejores opciones. Esta última se ha comparado recientemente con la solución modificada Euro-Collins, encontrando resultados similares en la función pulmonar y la mortalidad al año.⁷⁵ La solución de preservación ideal queda por descubrirse.

Receptor. Los aspectos técnicos del trasplante pulmonar se han ido modificando conforme a la experiencia acumulada.⁶⁶

Tradicionalmente el trasplante bilateral secuencial está indicado en pacientes con pulmón séptico con fibrosis quística y bronquiectasias. El trasplante unilateral se recomienda en casos que habitualmente no presentan pulmón séptico como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis pulmonar e hipertensión pulmonar. Sin embargo, datos recientes indican que la supervivencia a largo plazo en pacientes con EPOC, al igual que con otras etiologías, es mejor con trasplante bilateral por lo que la mayoría de los centros la practican.⁷⁶

Consideramos que el aspecto más delicado del procedimiento es la anastomosis bronquial. Se han estudiado varias estrategias para disminuir las complicaciones, incluyendo anastomosis traqueal (en trasplantes bilaterales),⁷⁷ protección de la anastomosis con colgajo de omento,⁷⁷ y revascularización de las arterias bronquiales,⁷⁸ entre otras. En la actualidad, el tipo de anastomosis que más se practica es la termino-terminal y la termino-terminal con intususcepción intencional.⁷⁹

Este último tipo de anastomosis se ha asociado con mayor incidencia de complicaciones incluyendo necrosis, obstrucción e impactación de secreciones,⁸⁰ por lo que en nuestro programa no la practicamos.

El trasplante más empleado en la actualidad es el bilateral secuencial, seguido por el trasplante pulmonar unilateral.⁷⁶ El trasplante del bloque cardiopulmonar ha disminuido en frecuencia practicándose en pacientes con hipertensión primaria de la arteria pulmonar, pacientes con hipertensión pulmonar aunada a disfunción ventricular izquierda o derecha severa, secundaria a síndrome de Eisenmenger y/o cardiopatía congénita no corregible.¹⁷

El trasplante lobar de donador vivo requiere de dos donadores, uno dona el lóbulo inferior derecho y el otro dona el lóbulo inferior izquierdo. Los lóbulos son implantados bilateralmente en el receptor.⁸¹ Esta técnica fue desarrollada para pacientes adultos y pediátricos en estado demasiado crítico para esperar la donación cadavérica. Uno de los programas con mayor experiencia en esta técnica es el grupo de la Universidad del Sur de California en Los Ángeles. Recientemente este grupo ha informado sobre su experien-

cia en 133 pacientes con resultados favorables en los receptores y baja morbilidad en los donadores.⁸²

El trasplante dividido de donador cadavérico consiste en la procuración del pulmón izquierdo utilizando sus dos lóbulos para trasplante bilateral en un receptor de talla menor.⁸³ Cabe mencionar que el trasplante lobar de donador vivo y el trasplante dividido de donador cadavérico se practican con muy poca frecuencia por lo que la experiencia clínica es todavía muy limitada.

Cuidados peri- y posoperatorios

El manejo durante el periodo peri- y posoperatorio varía dependiendo de la institución. Hemos realizado, en nuestra práctica, la mayoría de los trasplantes unilaterales y bilaterales sin el uso de bomba de circulación extracorpórea salvo en el caso de pacientes con hipertensión pulmonar severa resistente a tratamiento o de pacientes con inestabilidad hemodinámica durante la cirugía.

La continua comunicación con el anestesiólogo durante el procedimiento es fundamental.

Nuestro grupo utiliza el tubo endotraqueal con doble lumen lo cual facilita la ventilación unilateral.⁸⁴ Agentes anestésicos como el sevoflurano y el propofol se favorecen debido a sus propiedades broncodilatadoras.⁸⁴ Al final del procedimiento, cambiamos el tubo endotraqueal con doble lumen por otro con un solo lumen lo que facilita el manejo posoperatorio. Antes de transportar al paciente a la unidad de cuidados intensivos, realizamos una broncoscopia para evaluar la anastomosis bronquial. La broncoscopia se repite a las 24 hr antes de la extubación del paciente. Si el paciente se mantiene intubado por periodos mayores de 24 hr, las broncoscopias se realizan diariamente con el fin de monitorear el rechazo temprano y para mantener la vía aérea libre de secreciones.

Dependiendo de la cantidad de sangrado y de los factores de riesgo para el mismo, utilizamos ácido aminocaproico durante la cirugía. Hemos limitado el uso de aprotinina debido a un reciente estudio que ha informado sobre mayores complicaciones en comparación con otros agentes hemostáticos.⁸⁵

El manejo de líquidos durante la cirugía y el periodo posoperatorio es muy importante ya que estos pacientes tienen un riesgo elevado de desarrollar edema pulmonar. Es recomendable limitar la administración de líquidos y mantener al paciente en un estado de moderada hipovolemia. Los beneficios de esta estrategia de manejo fueron demostrados en un estudio prospectivo reciente, de control aleatorio que comparó manejo liberal de fluidos *versus* manejo conservador de los mismos en lesión aguda de pulmón.⁸⁶ En nuestros pacientes, iniciamos rutinariamente diuréticos en el periodo posoperatorio mismos que descontinuamos una vez extubado el paciente siempre y cuando no existan datos consistentes con edema pulmonar.

Después de la extubación y una vez la vía oral tolerada, se empieza a administrar al paciente trimetoprim-sulfametoxazol tres veces a la semana como profilaxis para *Pneumocystis carinii*. En pacientes con alergia a las sulfas, emplea-

mos atovacuona (Mepron®). Después del trasplante, utilizamos otros medicamentos profilácticos que son agentes antivirales para citomegalovirus (CMV) y agentes antimicóticos los cuales individualizamos de acuerdo con los factores de riesgo del paciente.

Se inicia la rehabilitación física y pulmonar tan pronto como el paciente la tolere y hasta su egreso del hospital.

Inmunosupresión

El manejo de la inmunosupresión en estos pacientes varía dependiendo de la institución. En general, la mayoría emplean un esquema triple que incluye corticoesteroides, inhibidores de la calcineurina e inhibidores del ciclo celular.⁸⁷ De estos grupos, los fármacos más comunes son la metilprednisolona, la prednisona, la ciclosporina A, el tacrolimo, el sirolimus, la azatropina y el micofenolato mofetil.

El protocolo de nuestra institución incluye esteroides, tacrolimo y micofenolato mofetil. En pacientes con función renal marginal, sustituimos el tacrolimo por sirolimus siempre y cuando hayan transcurrido por lo menos seis meses después del trasplante. El sirolimus es menos nefrotóxico y está asociado con mejoría de la función renal en pacientes con trasplante de corazón.⁸⁸ Sin embargo, por sus efectos deletéreos en la cicatrización⁸⁹ y por la posibilidad de comprometer la cicatrización de la anastomosis bronquial, no lo recomendamos durante los primeros seis meses posoperatorios. Es importante mencionar que uno de los efectos secundarios poco frecuentes del sirolimus es la neumonitis intersticial misma que responde completamente a la interrupción del medicamento.⁹⁰ En nuestros pacientes, hemos disminuido los esteroides gradualmente con el fin de discontinuarlos entre los 4 y 6 meses después del trasplante.

Se han estudiado varios regímenes combinando algunos de los fármacos más comunes en trasplante pulmonar sin haber encontrado superioridad significativa en la reducción de rechazo del injerto o infecciones.⁹¹ Hace poco tiempo, un estudio multicéntrico, prospectivo, controlado y doble ciego demostró que el uso conjunto de everolimus con ciclosporina A es superior a la combinación de ciclosporina A con azatropina en la reducción de rechazo agudo en receptores de pulmón.⁹² Los autores también notaron una tendencia a menor incidencia de bronquiolitis obliterante en pacientes que recibieron everolimus con ciclosporina A.

Según datos del Registro Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón (ISHLT) alrededor del 45 % de los pacientes receptores de pulmón recibe terapia de inducción; los fármacos utilizados son diversos y la supervivencia no es estadísticamente significativamente cuando se compara con pacientes sin inducción.⁹³

Otra estrategia que se ha empleado es el uso de inmunosupresores inhalados. En la experiencia del autor más antiguo, la administración de ciclosporina inhalada ejerce un efecto dosis-dependiente disminuyendo el rechazo agudo y suprimiendo la expresión de genes de citocinas proinflamatorias en comparación con la ciclosporina sistémica en un modelo en rata.⁹⁴ El mismo grupo de la Universidad de Pittsburgh recientemente reportó su experiencia clínica en

un estudio placebo-controlado, aleatorio y doble-ciego utilizando ciclosporina inhalada tres veces por semana además de inmunosupresión sistémica.⁹⁵ El grupo que recibió ciclosporina inhalada tuvo mayor supervivencia, aumentando los intervalos libres de bronquiolitis obliterante (BO) o rechazo crónico.

Resultados

De acuerdo con el reporte más actual de la ISHLT, la supervivencia actuarial es de 87 % a los 3 meses, 78 % al año, 61 % a los 3 años, 49 % a los 5 años, y 25 % a los 10 años.⁷⁶ La tasa de mortalidad es mayor durante el primer año y es similar en ambos receptores, unilaterales y bilaterales secuenciales. Sin embargo, después del primer año, la vida media es significativamente mayor en receptores bilaterales secuenciales (5.6 años en receptores bilaterales vs. 4.3 años en receptores unilaterales).⁷⁶ Es importante mencionar que diferencias como la edad e indicación del trasplante al igual que otras variables de receptores unilaterales y receptores bilaterales no han sido ajustadas, por lo que es probable que esta diferencia en vida media no sea únicamente el reflejo del tipo de implante.

En la actualidad, se obtiene la mejor supervivencia en los pacientes menores de 50 años de edad que reciben trasplante bilateral.⁷⁶ En relación con el padecimiento, los pacientes con EPOC tienen el mejor pronóstico a largo plazo con una supervivencia mayor del 50 % a los cinco años. A corto plazo, la EPOC y la fibrosis quística tienen el mejor pronóstico (aproximadamente 87 %).⁷⁶

Cabe mencionar que los datos presentados en esta sección están basados en 21,265 receptores de pulmón reportados por 210 centros de trasplante alrededor del mundo.⁷⁶

Complicaciones

Algunas de las complicaciones asociadas al trasplante pulmonar se muestran en el cuadro I. Con los avances en agentes inmunosupresores y las técnicas quirúrgicas, las complicaciones de la vía aérea han disminuido.⁶⁶ Las complicaciones vasculares con relevancia clínica son muy raras ocurriendo en aproximadamente el 1 % de los pacientes.⁹⁶

Los fármacos inmunosupresores, además de sus efectos adversos inherentes, predisponen a las infecciones.⁹⁷ De estas, la más importante por sus potenciales repercusiones en el injerto es la infección por CMV.⁹⁸ La incidencia de esta infección es mayor en receptores de pulmón en comparación con otros órganos sólidos.⁹⁹ La infección por CMV se ha asociado a una mayor incidencia de bronquiolitis obliterante y de rechazo agudo y crónico.^{100,101} Uno de los factores de riesgo más importantes es el trasplante de un donador CMV-seropositivo a un receptor CMV-seronegativo/positivo.⁹⁸ Una guía de manejo basada en evidencia y específica para receptores de pulmón fue publicada recientemente.¹⁰² Las recomendaciones incluyen la administración de un tratamiento profiláctico a los donadores CMV-seropositivos así

Cuadro I. Complicaciones más comunes posteriores al trasplante pulmonar

<i>De la vía aérea</i>	Estenosis Bronquiomalacia Formación de tejido de granulación Dehiscencia
<i>Vasculares</i>	Estenosis de vena/arteria pulmonar Trombosis venosa
<i>Rechazo del injerto</i>	Agudo Crónico (Bronquiolitis obliterante)
<i>Lesión por isquemia-reperfusión</i>	
<i>Relacionadas a fármacos inmunosupresores</i>	Infecciones Enfermedad linfoproliferativa postransplante Osteoporosis Hipertensión arterial sistémica Insuficiencia renal Neurológicas Diarrea
<i>Gastrointestinales</i>	Diarrea Íleo adinámico Colecistitis Diverticulitis Hemorroides Perforación colónica

como a los receptores CMV-seropositivos. Los esquemas de administración profiláctica así como de tratamiento incluyen ganciclovir, valganciclovir y suero anti-CMV; el foscarnet se recomienda para infecciones resistentes.¹⁰²

La BO (cambios histológicos característicos del rechazo crónico) es la causa principal de muerte después del primer año y ocurre en aproximadamente el 70 % de los pacientes a los cinco años postrasplante.¹⁰³ El rechazo agudo y el CMV son los mayores factores de riesgo para BO.¹⁰³ Existen varias estrategias que han mostrado beneficio en la disminución de la BO. Entre ellas están el tratamiento con fármacos como el sirolimus¹⁰⁴ y los macrólidos.¹⁰⁵ Además, debido a la asociación de la enfermedad por reflujo gastro-esofágico con BO, la cirugía laparoscópica antirreflujo, ya sea antes del trasplante pulmonar¹⁰⁶ o posterior al mismo,¹⁰⁷ ha mostrado beneficios.

A pesar de los avances que ha habido en las soluciones de preservación y en el cuidado perioperatorio la lesión pulmonar por isquemia-reperfusión continúa siendo una causa importante de morbilidad presentándose en aproximadamente el 15 % de los receptores de pulmón.¹⁰⁸ Es conocido que los pacientes que presentan lesión pulmonar por isquemia-reperfusión tienen una mayor incidencia de rechazo agudo y crónico.¹⁰⁹ Tratamientos con inhibidores del sistema del complemento,¹¹⁰ antagonistas del factor activador plaquetario¹¹¹ y óxido nítrico inhalado¹¹² han mostrado modesto beneficio en estudios clínicos.

Las complicaciones gastrointestinales más comunes incluyen diarrea, perforación colónica, colecistitis, diverticulitis y hemorroides.^{113,114}

El futuro

Se están desarrollando varias estrategias para mejorar los resultados en pacientes con trasplante pulmonar. Entre ellas, se encuentra la inducción de tolerancia por medio de quimeras hematopoyéticas. Nuestro grupo ha reportado resultados positivos en modelos animales.¹¹⁵⁻¹¹⁷ En el área clínica, el doctor Pham demostró menor índice de BO en pacientes receptores de pulmón que recibieron infusión concomitante de células de médula ósea.¹¹⁸ El alto costo de este procedimiento ha limitado su uso en EUA.

Sin embargo, el tratamiento con células tronco en disfunción de órganos torácicos se encuentra en etapas tempranas; su utilización en pacientes con cardiopatía isquémica ha tenido resultados positivos.¹¹⁹ La experiencia en disfunción pulmonar es más limitada.¹²⁰ Estudios recientes se han enfocado al estudio de la biología y al entendimiento de la función de estas células en el pulmón.^{121,122}

En relación con el monitoreo de la inmunosupresión, es bien conocido que los niveles en sangre de los fármacos que comúnmente se administran no se correlacionan con la dosis o la eficacia de los mismos.^{123,124} A este respecto, hemos iniciado el uso de un examen de sangre que mide la respuesta inmune global por medio de la cuantificación de ATP en linfocitos T activados.¹²⁵ En la experiencia de otros grupos, este examen ha mostrado utilidad en la determinación del riesgo de infección o de rechazo, así como en el seguimiento de la respuesta al tratamiento en pacientes postrasplantados de riñón.¹²⁶

El inicio de los estudios sobre el pulmón artificial implantable data de los años 1970's.^{127,128} Sin embargo, no contamos a la fecha con un equivalente a las prótesis ventriculares para el corazón que permita a los pacientes un tratamiento temporal en espera del trasplante o del tratamiento definitivo. Se ha reportado últimamente una pequeña serie de 12 pacientes que fueron tratados con una prótesis de asistencia pulmonar de baja resistencia, la cual funciona por medio del gasto cardíaco del paciente y no requiere de sistemas de bombeo extracorpóreos.¹²⁹ No obstante los resultados favorables, la duración del tratamiento en promedio fue de 15 días. Grupos multidisciplinarios de diversas instituciones continúan investigando en modelos animales la posible aplicación del pulmón artificial implantable.^{130,131}

Referencias

1. Dente CJ, Feliciano DV, Alexis Carrel (1873-1944). Nobel Laureate, 1912. Arch Surg 2005;140:609-610.
2. Konstantinov IE. A mystery of Vladimir P. Demikhov: The 50th Anniversary of the first intrathoracic transplantation. Ann Thorac Surg 1998;65:1171-1177.
3. Hardy JD. The first lung transplant in man (1963) and the first Heart transplant in man (1964). Transplant Proc 1999;31:25-29.
4. Wildevuur CR, Benfield JR. A review of 23 human lung transplantations by 20 surgeons. Ann Thorac Surg 1970;9:489-515.
5. Goldberg M, Lima O, Morgan E, et al. A comparison between cyclosporin A and methylprednisolone plus azathioprine on bronchial healing following canine lung autotransplantation. J Thorac Cardiovasc Surg 1983;85:821-826.
6. Cooper JD, Pearson FG, Patterson GA, et al. Technique of successful lung transplantation in human. J Thorac Cardiovasc Surg 1987;93:173-181.
7. Grossman RF, Frost A, Zamel N, et al. Results of single-lung transplantation for bilateral pulmonary fibrosis. The Toronto lung transplant group. N Eng J Med 1990;322:727-733.
8. Patterson GA, Cooper JD, Goldman B, et al. Techniques of successful clinical double-lung transplantation. Ann Thorac Surg 1988;45:626-633.

9. Santillán-Doherty P. Transplante unilateral de pulmón en un caso de fibrosis pulmonar Terminal. *Rev Invest Clin* 1990;42:127-134.
10. Santillán-Doherty P, Jasso-Victoria R, Olmos Zuñiga R, et al. Transplante de pulmón. *Rev Invest Clin* 2005;57:350-357.
11. Santillán-Doherty P, Diliz H, Jasso R, et al. Lung procurement in México. *Transplant Proc* 1993;25:3139-3140.
12. Chavarría-Martínez U, Posadas-Valay R. Transplante pulmonar. *Neumología y Cirugía de Torax*. 2006;65:11-23.
13. Santillán-Doherty P, Odor-Morales A, Jasso R, et al. Urinary thromboxane B2 as an indicator of acute rejection in lung allotransplantation. *Transplantation* 1988;45:852-856.
14. Santillán-Doherty P, Odor-Morales A, Jasso R, et al. Thromboxane B2 and lung transplantation: Correlation of rejection with levels detected in bronchoalveolar lavage. *Transplant Proc* 1989;21:3650-3652.
15. Santillán-Doherty P, Jasso-Victoria R, Sotres-Vega A, et al. Urinary thromboxane B2 excretion during acute rejection in cyclosporine treated experimental lung allotransplantation. *Transplant Proc* 1992;24:2022-2023.
16. Maurer JR, Frost AE, Estenne M, et al. International guidelines for selection of lung transplant candidates. *J Heart Lung Transplant* 1998;17:703-709.
17. Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO, et al. Registry of the international society for heart and lung transplantation: twenty-second official adult lung and heart-lung transplant report-2005. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:956-967.
18. Mannino DM. COPD. Epidemiology, prevalence, morbidity and mortality, and disease heterogeneity. *Chest* 2002;121:121S-126S.
19. National Emphysema Treatment Trial Research Group. A randomized trial comparing lung-volume reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003;348:2059-2073.
20. Nick JA, Rodman DM. Manifestations of cystic fibrosis diagnosed in adulthood. *Curr Opin Pulm Med* 2005;11:513-518.
21. Ratjen F, Doring G. Cystic fibrosis. *Lancet* 2003;361:681-689.
22. Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Cystic Fibrosis. *N Engl J Med* 2005;352:1992-2001.
23. Hanson D, Winterbauer RH, Kirtland SH, et al. Changes in pulmonary function test results after one year of therapy as predictors of survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 1995;108:305-10.
24. Hoshenthal MA. Diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis: implications for respiratory care. *Respir Care* 2006;51:382-391.
25. Du Bois RM. Evolving concepts in the early and accurate diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin Chest Med* 2006;27:S17-25.
26. www.unos.org/sharedcontentdocuments/lung_allocation.professionalv4.pdf (accesado en mayo del 2006).
27. Runo JR, Loyd JE. Primary pulmonary hypertension. *Lancet* 2003;361:1533-1544.
28. International PPH consortium. Heterozygous germline mutations in BMPR2, encoding a TGF- β receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. *Nat Genet* 2000;26:81-84.
29. Lee SH, Rubin LJ. Current treatment strategies for pulmonary arterial hypertension. *J Intern Med* 2005;258:199-215.
30. McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL, et al. Prognosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004;126:78-92.
31. Trindade AJ, Palmer SM. Current concepts and controversies in lung transplantation. *Respir Care Clin* 2004;10:427-447.
32. Nathan SD. Therapeutic intervention. Assessing the role of the international consensus guidelines. *Chest* 2005;128:53S-539S.
33. Nathan SD. Lung transplantation. Disease-specific considerations for referral. *Chest* 2005;127:1006-1016.
34. Gammie JS, Pham SM, Colson YL, et al. Influence of panel-reactive antibody on survival and rejection after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1997;16:408-415.
35. Hadjiladis D, Chaparro C, Reinsmoen NL, et al. Pre-transplant panel reactive antibody in lung transplant recipients is associated with significantly worse post-transplant survival in a multicenter study. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:S249-254.
36. Lau CL, Palmer SM, Posther KE, et al. Influence of panel-reactive antibodies on posttransplant outcomes in lung transplant recipients. *Ann Thorac Surg* 2000;69:1520-1524.
37. Pisani BA, Mullen GM, Malinowska K, et al. Plasmapheresis with intravenous immunoglobulin G is effective in patients with elevated panel reactive antibody prior to cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1999;18:701-706.
38. Powney DJ, Hernandez M, Rives TE. Variability among hospital policies for determining brain death in adults. *Crit Care Med* 2004;32:1284-1288.
39. Wijdicks EFM. The diagnosis of brain death. *N Engl J Med* 2001;344:1215-1221.
40. Morenski JD, Oro JJ, Tobias JD, et al. Determination of death by neurological criteria. *J Intensive Care Med* 2003;18:211-221.
41. Sundaresan S, Trachiotis G, Aoe M, et al. Donor lung procurement: assessment and operative technique. *Ann Thorac Surg* 1993;56:1409-1413.
42. Wilhelm MJ, Pratschke J, Laskowski IA, et al. Brain death and its impact on the donor heart-lessons from animal models. *J Heart Lung Transplant* 2000;19:414-418.
43. Novitzky D, Horak A, Cooper DK, et al. Electrocardiographic and histopathologic changes developing during experimental brain death in the baboon. *Transplant Proc* 1989;21:2567-2569.
44. Koilin A, Brezina A, Lewis AJ, et al. Quantitative evaluation of myocardial injury induced by acute cerebral ischaemia and its prevention by beta 1-adrenergic blockade. An ultrastructural morphometry study. *Br J Exp Pathol* 1989;70:659-667.
45. Stein SC, Smith DH. Coagulopathy in traumatic brain injury. *Neurocrit Care* 2004;1:479-488.
46. Szabó G. Physiologic changes after brain death. *J Heart Lung Transplant* 2004;23:S223-S226.
47. Smith M. Physiologic changes during brain stem death-Lessons for the management of the organ donor. *J Heart Lung Transplant* 2004;23:S217-S222.
48. Wood KE, Becker BN, McCartney JG, et al. Care of the potential organ donor. *N Engl J Med* 2004;351:2730-2739.
49. Jenkins DH, Reilly PM, Schwab CW. Improving the approach to organ donation: A review. *World J Surg* 1999;23:644-649.
50. De Perrot M, Snell GI, Babcock WD, et al. Strategies to optimize the use of currently available lung donors. *J Heart Lung Transplant* 2004;23:1127-1134.
51. Marik PE, Zaloga GP. Adrenal insufficiency in the critically ill: a new look at an old problem. *Chest* 2002;122:1784-1796.
52. Chen JM, Cullinane S, Spanier TB, et al. Vasopressin deficiency and pressor hypersensitivity in hemodynamically unstable organ donors. *Circulation* 1999;100:244-246.
53. Powney DJ, Hernandez M. A review of thyroid hormone administration during adult donor care. *Prog Transplant* 2005;15:202-207.
54. Maurer JR, Frost AE, Estenne M, et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates. *Heart Lung* 1998;27:223-229.
55. Cano Valle F. Trasplantes y minorías. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 2005;18:263-264.
56. Sheehy E, Conrad SL, Brigham LE, et al. Estimating the number of potential organ donors in the United States. *N Engl J Med* 2003;349:667-74.
57. Delmonico FL, Sheehy E, Marks WH, et al. Organ donation and utilization in the United States, 2004. *Am J Transplant* 2005;5(part 2):862-873.
58. Ware LB, Wang Y, Fang X, et al. Assessment of lungs rejected for transplantation and implications for donor selection. *Lancet* 2002;360:619-620.
59. Aigner C, Winkler G, Jaksch P, et al. Extended donor criteria for lung transplantation-a clinical reality. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27:757-761.
60. Fischer S, Gohrbandt B, Struckmeier P, et al. Lung transplantation with lungs from donors fifty years of age and older. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:919-925.
61. Nuñez JR, Del Río F, López MA, et al. Non-heart-beating donors: An excellent choice to increase the donor pool. *Transplant Proc* 2005;37:3651-3654.
62. Eagan TM, Lambert CJ Jr., Reddick R, et al. A strategy to increase the donor pool: use of cadaver lungs for transplantation. *Ann Thorac Surg* 1991;52:1113-1120.
63. Gámez P, Córdoba M, Ussetti P, et al. Lung transplantation from out-of-hospital non-heart-beating lung donors. One-year experience and results. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:1098-1102.
64. Trulock EP. Flexible bronchoscopy in lung transplantation. *Clin Chest Med* 1999;20:77-87.
65. Gammie JS, Stukus DR, Pham SM, et al. Effect of ischemic time on survival in clinical lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 1999;68:2015-2019.
66. Parekh K, Patterson GA. Technical considerations in adult lung transplantation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2004;16:322-332.
67. Novick R, Menkis A, McKenzie F. New trends in lung preservation: a collective review. *J Heart Lung Transplant* 1992;11:377-392.
68. Sasaki S, Yasuda K, McCully JD, et al. Does PGE1 attenuate potassium-induced vasoconstriction in initial pulmonary artery flush on lung preservation? *J Heart Lung Transplant* 1999;18:139-142.
69. Ueno T, Yokomise H, Oka T, et al. The effect of PGE1 and temperature on lung function following preservation. *Transplantation* 1991;52:626-630.
70. Spedding M, Paoletti R. Classification of calcium channels and the sites of action of drugs modifying channel function. *Pharmacol Rev* 1992;44:363-376.
71. Sasaki S, Yasuda K, McCully JD, et al. Calcium channel blocker enhances lung preservation. *J Heart Lung Transplant* 1999;18:127-132.
72. Wallwork J, Jones K, Cavarocchi N, et al. Distant procurement of organs for clinical heart-lung transplantation using a single flush technique. *Transplantation* 1987;44:654-658.
73. Karam G, Compagnon P, Hourmant M, et al. A single solution for multiple organ procurement and preservation. *Transp Int* 2005;18:657-663.
74. Aziz TM, Pillay TM, Corris PA, et al. Perfadex for clinical lung procurement: is it an advance? *Ann Thorac Surg* 2003;75:990-995.
75. Nath DS, Walter AR, Johnson AC, et al. Does perfadex affect outcomes in clinical lung transplantation? *J Heart Lung Transplant* 2005;24:2243-2248.
76. Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO, et al. Registry of the international society for heart and lung transplantation: twenty-third official adult lung and heart-lung transplantation report-2006. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:880-892.
77. Griffith BP, Magee MJ, Gonzalez IF, et al. Anastomotic pitfalls in lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:743-753.

78. **Daly RC, McGregor CGA.** Routine immediate direct bronchial artery revascularization for single lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 1994;57:1446-1552.
79. **Conte JV, Reitz BA.** Operative technique of single-lung, bilateral lung, and heart-lung transplantation. In: Baumgartner WA, Reitz B, Kasper E and Theodore J, editors. *Heart and Lung Transplantation*. Philadelphia; Saunders 2002. p. 200-216.
80. **Date H, Trulock EP, Arcidi JM, et al.** Improved airway healing after lung transplantation. An analysis of 348 bronchial anastomoses. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:1424-1432.
81. **Bowdish ME, Barr ML, Starnes VA.** Living lobar transplantation. *Chest Surg Clin N Am* 2003;13:505-524.
82. **Barr ML, Schenkel FA, Bowdish ME, et al.** Living donor lobar lung transplantation: current status and future directions. *Transplant Proc* 2005;37:3983-3966.
83. **Couetil JPA, Tolan MJ, Loulmet DF, et al.** Pulmonary bipartitioning and lobar transplantation: a new approach to donor organ shortage. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;113:529-537.
84. **Rosenberg AL, Rao M, Benedict PE.** Anesthetic implications for lung transplantation. *Anesthesiology Clin N Am* 2004;22:767-788.
85. **Mangano DT, Tudor IC, Dietzel C, et al.** The risks associated with aprotinin in cardiac surgery. *N Engl J Med* 2006;354:353-365.
86. **The National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network.** Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Eng J Med* 2006;354:2564-2575.
87. **Levine SM.** A survey of clinical practice of lung transplantation in North America. *Chest* 2004;125:1224-1238.
88. **Bestetti R, Theodoropoulos TA, Burdman EA, et al.** Switch from calcineurin inhibitors to sirolimus-induced renal recovery in heart transplant recipients in the midterm follow-up. *Transplantation* 2006;81:692-696.
89. **Kuppahally S, Al-Khaldi A, Weisshaar D, et al.** Wound healing complications with de novo sirolimus versus mycophenolate mofetil-based regimen in cardiac transplant recipients. *Am J Transplant* 2006;6:986-992.
90. **Champion L, Stern M, Israel-Biet D, et al.** Brief communication: sirolimus-associated pneumonitis: 24 cases in renal transplant recipients. *Ann Intern Med* 2006;144:505-509.
91. **Knoop C, Haverich A, Fischer S.** Immunosuppressive therapy after human lung transplantation. *Eur Respir J* 2004;23:159-171.
92. **Snell GI, Valentine VG, Vitulo P, et al.** Everolimus versus azathioprine in maintenance lung transplant recipients: An international, randomized, double-blind clinical trial. *Am J Transplant* 2006;6:169-177.
93. www.ishlt.org/downloadables/lungadult.ppt. (accesado en Mayo del 2006).
94. **Mitruka SN, Pham SM, Zeevi A, et al.** Aerosol cyclosporine prevents acute allograft rejection in experimental lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;115:28-36.
95. **Iacono AT, Johnson BA, Grgurich WF, et al.** A randomized trial of inhaled cyclosporine in lung-transplant recipients. *N Engl J Med* 2006;354:141-150.
96. **Cleveland JC jr., Zamora MR, Grover FL.** Complications following lung transplantation. In: Yang SC, Cameron DE, editors. *Current therapy in thoracic and cardiovascular surgery*. Philadelphia; Mosby 2004. p. 259-263.
97. **Fishman JA, Rubin RH.** Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 1998;338:1741-1751.
98. **Zamora MR.** Cytomegalovirus and lung transplantation. *Am J Transplant* 2004;4:1219-1226.
99. **Duncan AJ, Dummer JS, Paradis IL, et al.** Cytomegalovirus infection and survival in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1991;10:638-646.
100. **Schulman LL, Weinberg ND, McGregor CC, et al.** Influence of donor and recipient HLA locus mismatching on development of obliterative bronchiolitis after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:437-442.
101. **Duncan SR, Paradis IL, Yousem SA, et al.** Sequelae of cytomegalovirus pulmonary infections in lung allograft recipients. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:1419-1425.
102. **Zamora MR, Davis RD, Leonard C** (CMV advisory board expert committee). Management of cytomegalovirus infection in lung transplant recipients: evidence-based recommendations. *Transplantation* 2005;80:157-163.
103. **Heng D, Sharples LD, McNeil K, et al.** Bronchiolitis obliterans syndrome: incidence, natural history, prognosis and risk factors. *J Heart Lung Transplant* 1998;18:563-571.
104. **Hernandez RL, Gil PU, Gallo CG, et al.** Rapamycin in lung transplantation. *Transplant Proc* 2005;37:3999-4000.
105. **Crowley S, Egan JJ.** Macrolide antibiotics and bronchiolitis obliterans following lung transplantation. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2005;3:923-930.
106. **Linden PA, Gilbert RJ, Yeap BY, et al.** Laparoscopic funduplication in patients with end-stage lung disease awaiting transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:438-446.
107. **Hartwig MG, Appel JZ, Davis RD.** Antireflux surgery in the setting of lung transplantation: strategies for treating gastroesophageal reflux disease in a high risk population. *Thorac Surg Clin* 2005;15:417-427.
108. **de Perrot M, Liu M, Waddell TK, et al.** Ischemia-reperfusion-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:490-511.
109. **Fiser SM, Tribble CG, Long SM, et al.** Ischemia-reperfusion injury after lung transplantation increases risk of late bronchiolitis obliterans syndrome. *Ann Thorac Surg* 2002;73:1041-1047.
110. **Keshavjee SH, Davis RD, Zamora MR, et al.** A randomized, placebo-controlled trial of complement inhibition in ischemia-reperfusion injury after lung transplantation in human beings. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:423-428.
111. **Wittwer T, Grote M, Oppelt P, et al.** Impact of PAF antagonist BN 52021 (Ginkgolide B) on post-ischemic graft function in clinical lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2001;20:358-363.
112. **Hermle G, Schutte H, Walrath D, et al.** Ventilation-perfusion mismatch after lung ischemia-reperfusion: protective effect of nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1179-1187.
113. **Smith PC, Slaughter MS, Petty MG, et al.** Abdominal complications after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1995;14:44-51.
114. **Goldberg HJ, Hertz MI, Ricciardi R, et al.** Colon and rectal complications after heart and lung transplantation. *J Am Coll Surg* 2006;202:55-61.
115. **Li S, Louis LB, Pham SM, et al.** Intrathymic inoculation of donor bone marrow induces long-term acceptance of lung allografts. *Ann Thorac Surg* 2003;75:257-263.
116. **Li S, Thanikachalam M, Pham SM, et al.** Combined host-conditioning with CTLA4-Ig, tacrolimus, anti-lymphocyte serum, and low-dose radiation leads to stable mixed hematopoietic chimerism. *Exp Hematol* 2001;29:534-541.
117. **Kawaharada N, Shears LL, Li S, Pham SM.** Mixed hematopoietic chimerism prevents allograft vasculopathy. *J Heart Lung Transplant* 1999;18:532-541.
118. **Pham SM, Rao AS, Zeevi A, et al.** Effects of donor bone marrow infusion in clinical lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 2000;69:345-350.
119. **Nagy RD, Tsai BN, Wang M, et al.** Stem cell transplantation as a therapeutic approach to organ failure. *J Surg Res* 2005;129:152-160.
120. **Klepetchko W, Laufer G, Kocher A.** Thoracic transplantation and stem cell therapy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26:S57-S58.
121. **Rawlins EL, Hogan BLM.** Epithelial stem cells of the lung: privileged few or opportunities for many? *Development* 2006;133:2455-2465.
122. **Da Silva CA, Adda M, Stern M, et al.** Massive stem cell factor expression in the airways of lung transplant recipients. *Respir Res* 2006;7:90. [Electronic publication]
123. **Rovira P, Mascarell L, Truffa-Bachi P.** The impact of immune suppressive drugs on the analysis of T cell activation. *Curr Med Chem* 2000;7:673-692.
124. **Venkataraman R, Shaw LM, Sarkozi L, et al.** Clinical utility of monitoring tacrolimus blood concentrations in liver transplant patients. *J Clin Pharm* 2001;41:542-551.
125. **Kowalski R, Post D, Schneider MC, et al.** Immune cell function testing: an adjunct to therapeutic drug monitoring in transplant patient management. *Clin Transplant* 2003;17:77-88.
126. **Cadillo-Chavez R, de Echegaray S, Santiago-Delpin EA, et al.** Assessing the risk of infection and rejection in Hispanic renal transplant recipients by means of an adenosine triphosphate release assay. *Transplant Proc* 2006;38:918-920.
127. **Morin PJ, Gosselin C, Picard R, et al.** Implantable artificial lung. Preliminary report. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977;74:130-136.
128. **Richardson PD.** The artificial lung facility at Brown: more than a dozen years with Pierre Galletti. *ASAIO J* 2005;51:165-172.
129. **Fischer S, Simon AR, Welte T, et al.** Bridge to lung transplantation with the novel pumpless interventional lung assist device NovaLung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 131:719-723, 2006.
130. **Perlman CE, Cook KE, Seipelt JR, et al.** In vivo hemodynamic responses to thoracic artificial lung attachment. *ASAIO J* 2005;51:412-425.
131. **Sato H, McGillicuddy JW, Griffith GW, et al.** Effect of artificial lung compliance on in vivo pulmonary system. *ASAIO J* 2006;52:248-256.