

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE
BARCELONA**

FACULTAD DE MEDICINA

**ANÁLISIS DE 150 PACIENTES TRASPLANTADOS
PULMONARES POR ENFERMEDAD PULMONAR
INTERSTICIAL DIFUSA (EPID)**

Cristina Berastegui Garcia

Servicio de Pneumología

Dirigida por el Dr Antonio Román Broto

ÍNDICE

Agradecimientos

I- Introducción 4

II- Objetivos 6

III- Pacientes y Métodos 7

IV- Resultados 13

V- Discusión 25

VI- Conclusiones 32

VII- Bibliografía 33

AGRADECIMIENTOS

Al Servicio de Pneumología por su dedicación y su interés en la investigación y en la transmisión al grupo de residentes de ese sentimiento de búsqueda e inquietud.

A mis tutores, al Dr. De Gracia, Orriols y Dr Bravo que se esfuerzan en orientar a cada uno de nosotros en aquello que nos interese.

Al Dr. Antonio Román Broto por la dirección de este trabajo, su dedicación , su magisterio cercano y su orientación adecuada .

I- INTRODUCCIÓN

Las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) son un grupo heterogéneo de enfermedades que tiene como denominador común la destrucción progresiva del parénquima pulmonar y la consecuente evolución de los que las padecen a insuficiencia respiratoria crónica^{1, 2}

La epidemiología de la EPID está mal conocida. Según los resultados de distintos estudios, la incidencia oscila entre 8,8 y 31,5 pacientes /100.000 personas/año y la prevalencia entre 27,9 y 80,9 pacientes/100.000 personas/ año^{3, 4}. En nuestro medio la incidencia de EPID podría estar alrededor de 7,6/100.000 habitantes/año; siendo la enfermedad más frecuente la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) también conocida como neumonía intersticial usual (UIP), que se da en el 38,6% de los casos⁵. En general, este grupo de enfermedades tiene mal pronóstico, especialmente en el caso de la UIP donde la media de supervivencia oscila entre 2,8-3,2 años desde el momento del diagnóstico⁶. Hasta el momento no existe tratamiento médico capaz de mejorar la supervivencia de los pacientes con FPI y el beneficio clínico alcanzado con las terapias disponibles es escaso⁷⁻¹⁴. Ante esta situación el trasplante pulmonar (TP) está considerado como una posibilidad de alargar la vida y mejorar la capacidad de esfuerzo de estos pacientes¹⁵. De hecho, el trasplante unipulmonar se inició en pacientes con FPI¹⁶, hecho que también ocurrió en nuestro medio¹⁷. A día de hoy, existe una amplia experiencia internacional en TP en EPID, en particular en la FPI que representa el 95% de las indicaciones de TP de este grupo de patologías¹⁸. La experiencia es algo menor en sarcoidosis^{19, 20}, enfermedad de células de Langerhans²¹⁻²³ y afectación intersticial asociada a enfermedades sistémicas²⁴, además de otras patologías más raras¹⁸.

El TP ha demostrado mejorar la supervivencia de los pacientes con FPI si se compara con los pacientes que permanecen en lista de espera con la misma patología¹⁵. El Consenso Internacional de TP²⁵ especifica que el TP debería considerarse para aquellos pacientes que presentan deterioro funcional a pesar de un óptimo tratamiento médico y que reúnan los criterios de trasplante. Sin embargo, dada la escasa efectividad del tratamiento médico actual en la FPI y su mal pronóstico a medio plazo es adecuado pensar que, para ofrecer a los pacientes una posibilidad real de TP, estos han de valorarse para su eventual inclusión en lista desde el momento del diagnóstico. Esto es especialmente trascendente ya que estos pacientes pueden presentar empeoramientos súbitos²⁶ que aceleran el curso hacia la insuficiencia respiratoria. Por último, el tiempo de espera en lista de TP suele ser largo incluso en el caso de que sean priorizados en la lista de espera. En este sentido, se ha observado una mortalidad del 28% en el primer año de lista de espera para TP de pacientes con FPI de la zona Eurotransplant²⁷, del 33% en los pacientes americanos durante el período de espera²⁸. En nuestro medio, la mortalidad en lista de espera activa de los pacientes con EPID representa el 43% del total de la mortalidad en lista de espera²⁹

Existen datos robustos de actividad y supervivencia de pacientes sometidos a TP por FPI provenientes, especialmente, del Registro Internacional de Trasplante Pulmonar³⁰ y de algunas series de pacientes³¹. Sin embargo, muchos datos del pre y postoperatorio no han sido completamente descritos lo cual hace muy necesaria la publicación de series de pacientes. El objetivo del presente trabajo es revisar los resultados del TP en una serie extensa de pacientes afectados de FPI que fueron tratados mediante este procedimiento a lo largo de 20 años en un solo centro.

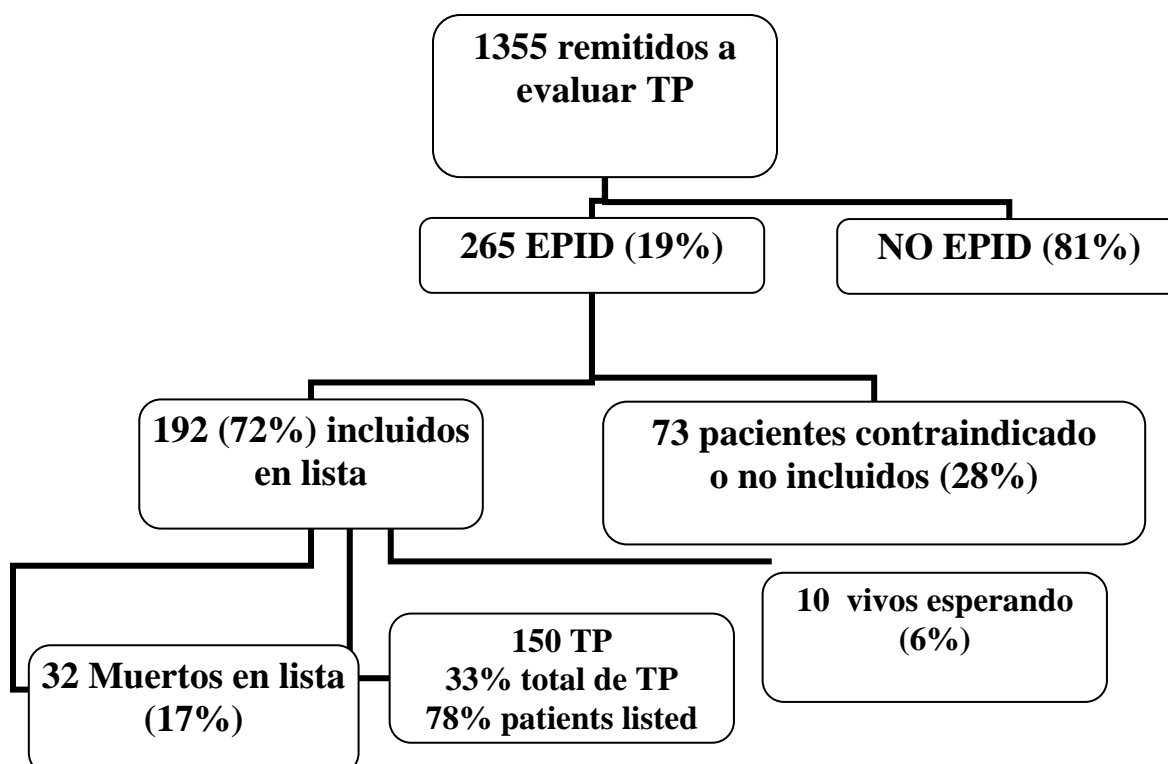
II - OBJETIVOS

1. Evaluar variables clínicas y evolutivas de los pacientes sometidos a trasplante pulmonar por enfermedad pulmonar intersticial difusa.
2. Conocer las características del tipo de trasplante pulmonar que mejor se adecua a este tipo de patología.
3. Establecer si es posible, que tipo de trasplante pulmonar mejora la supervivencia o la ganancia funcional en este tipo de pacientes.

III- PACIENTES Y MÉTODOS

Se recogieron retrospectivamente los datos de los pacientes sometidos a trasplante de pulmón (TP) por enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) realizados en Catalunya en un sólo centro durante un período de 20 años, desde agosto de 1990 a enero de 2010. Durante el período estudiado fueron remitidos 1355 pacientes con distintas patologías respiratorias como potenciales candidatos a TP de los que al cierre del estudio el 36% (495 pacientes) habían sido trasplantados y 27 permanecían en lista de espera. Del total de pacientes remitidos, 265 (19%) estaban afectados de EPID. De estos, 192 (74%) fueron incluidos en lista de espera. Al cierre del estudio 150 pacientes habían sido trasplantados, 32 (16%) pacientes murieron esperando y 10 permanecen en lista de espera en el momento de cerrar el estudio, tal como se puede ver en la figura 1. La población trasplantada está formada por 86 (57%) hombres y 64 (43%) mujeres, con una edad media de 48 (r: 20-67) años en el momento de su inclusión en la lista de espera de trasplante.

Figura 1: Flujo de pacientes afectados de EPID remitidos a TP durante un periodo de 20 años en HUVH



Evaluación preoperatoria:

Todos los pacientes fueron evaluados con un protocolo que no ha variado en lo fundamental a lo largo del tiempo³². Fundamentalmente, consistió en un estudio funcional respiratorio que incluyó espirometría, cálculo de volúmenes pulmonares y difusión de CO, gasometría arterial y estudio de capacidad de esfuerzo mediante la prueba de caminar seis minutos. Además, se realizó una gammagrafía pulmonar de ventilación perfusión cuantificada, una tomografía computerizada y radiografía de tórax. Se evaluó la función cardíaca en todos los pacientes mediante pruebas no invasivas (electrocardiograma, ecocardiograma y fracción de eyección isotópica). Se realizó una coronariografía en todos aquellos pacientes mayores de 55 años y, por debajo de esta edad, en aquellos pacientes que presentaron algún factor de riesgo cardiovascular o sospecha clínica de cardiopatía isquémica³³. Se determinaron los valores del hemograma, enzimas hepáticas, función renal, metabolismo cálcico, tiroideo; así como estudio inmunológico específico en aquellos pacientes afectados de patología sistémica. Se identificó el grupo sanguíneo ABO y se estudió la presencia o no de anticuerpos antilinfocitarios mediante la técnica del panel linfocitario. Todos los pacientes superaron una evaluación psiquiátrica e iniciaron un programa de rehabilitación no supervisado ambulatorio.

Criterios de inclusión en la lista de espera:

Los pacientes fueron considerados candidatos para TP por presentar un estado avanzado de la enfermedad con escasas expectativas de vida, edad inferior a 65 años para el trasplante unipulmonar e inferior a 60 para el bipulmonar, ausencia de patología progresiva e irreversible en otros órganos u de otras contraindicaciones médicas o quirúrgicas. Para la inclusión en la lista de espera se siguieron los consensos internacionalmente establecidos^{25, 34}

Tipo de trasplante:

Se indicó trasplante unipulmonar (TUP) en aquellos pacientes que no presentaran colonización por ningún germen y ausencia de expectoración. Se trasplantó preferentemente el pulmón peor perfundido. Por el contrario, a los pacientes colonizados crónicamente o que presentaran expectoración crónica les fue indicado trasplante bipulmonar (TPB). También se consideró preferentemente el TPB en pacientes con edad < 50 años.

Técnica quirúrgica:

La técnica quirúrgica utilizada no ha variado substancialmente a lo largo del tiempo¹⁶³⁵. Brevemente, en el caso del trasplante unipulmonar se utilizó una toracotomía posterolateral clásica y en el caso del trasplante pulmonar bilateral una toracotomía anterior transversal con sección del esternón (*clamb shell*). No se utilizaron técnicas de revascularización bronquial excepto en la primera paciente en la que se realizó omentopexia.

Tratamiento inmunosupresor:

El tratamiento inmunosupresor postoperatorio se realizó en todos los pacientes mediante la combinación de ciclosporina o tacrolimus, azatioprina o micofenolato mofetil, y corticosteroides. Ocasionalmente se realizó tratamiento inmunosupresor en fase de inducción con anticuerpos antilinfocitarios. En los dos primeros pacientes, en los años 1990 y 1991 con anticuerpos anti-OKT3. Durante los años 2003 y 2004; 4 (3%) pacientes de la serie participaron en un ensayo clínico en el que se aleatorizó basiliximab y placebo. También, en los pacientes que presentaron insuficiencia renal en el postoperatorio inmediato se utilizó basiliximab con objeto de retardar la introducción o mantener dosis bajas de anticalcineurínicos. En el resto de pacientes la pauta inmunosupresora del período de inducción se realizó con los mismos fármacos que en el período de mantenimiento. El tratamiento con ciclosporina se inició el día del trasplante ajustando la dosis a un nivel residual (C0) entre 200 y 400 ng/ml. Desde el año 2004, se utilizan niveles en sangre a las 2 horas (C2) como información complementaria. En el caso de tratamiento con

tacrolimus la estrategia de dosificación se efectuó únicamente mediante el ajuste del nivel residual entre 5-15 ng/ml. La azatioprina se utilizó a una dosis de 1-3 mg /kg/día con una dosis máxima diaria de 200 mg. El tratamiento con micofenolato mofetil o ácido micofenólico se realizó con una dosis individualizada de micofenolato mofetil que osciló entre 0,5 y 2 gr al día. Puntualmente se obtuvieron niveles residuales de este fármaco que ayudaron a tomar decisiones. El tratamiento con metilprednisolona se inició durante la intervención a dosis de 10mg/kg antes de la reperusión del injerto. Posteriormente, 375 mg/día el primer día, aproximadamente 0,5 mg/kg/día los primeros 3 meses y una dosis de mantenimiento que oscila entre 0,1-0,2 mg/kg/día de por vida. Prácticamente nunca se retiró este fármaco y siempre se individualizó la dosis dependiendo de la situación del paciente y los efectos secundarios.

El diagnóstico de rechazo agudo se realizó, siempre que fue posible, mediante biopsia transbronquial y se utilizó la clasificación de consenso internacional sobre graduación de rechazo agudo^{36, 37}. En los casos en los que no fue posible realizar biopsia transbronquial, se efectuó un diagnóstico clínico-radiológico. Los episodios de rechazo agudo fueron tratados con 6-metil prednisolona a dosis de 10-15 mg/Kg/día durante 3 días, seguido de dosis de 1 mg/Kg/día durante 7-10 días y descenso a la dosis previa al episodio de rechazo en los días posteriores.

El diagnóstico de rechazo crónico se fundamentó en la presencia de descenso del FEV1 sin un diagnóstico alternativo. Desde 2007 los pacientes reciben azitromicina 250 mg tres veces por semana a partir del 3º mes como profilaxis y/o como parte del tratamiento del rechazo crónico.

Profilaxis antiinfecciosa:

Durante el postoperatorio inmediato, los pacientes sin colonización bacteriana preoperatoria (todos los pacientes a los que se les realizó TUP) recibieron amoxicilina-clavulánico y aztreonam durante un período entre 3 y 5 días. La profilaxis, en el caso de que el paciente presentase infección crónica bronquial, se diseñó en función del microorganismo hallado en el último cultivo de una muestra respiratoria.

Desde junio de 1993, se ha realizado profilaxis con ganciclovir intravenoso para prevenir la infección por citomegalovirus (CMV) en todos los pacientes seropositivos. Del 2000 al 2002 se utilizó ganciclovir oral con la misma indicación; y desde el 2003 hasta el momento del cierre del estudio valganciclovir durante los primeros 4 a 6 meses del postoperatorio. En los receptores sin anticuerpos frente a CMV con donante seropositivo se alarga la profilaxis hasta un año con valganciclovir e inmunoglobulinas^{38 39}. Por último, todos los pacientes recibieron profilaxis con cotrimoxazol y anfotericina B nebulizada de por vida.⁴⁰

Seguimiento

Los pacientes fueron seguidos en la Unidad de Trasplante pulmonar de adultos a intervalos regulares no superiores a 4 meses. Durante el seguimiento se monitorizaron, además de los niveles de fármacos, la antigenemia (hasta 2007) o PCR-CMV (a partir de 2007) y la función pulmonar. Se obtuvieron técnicas de imagen al menos una vez al año y siempre que se consideró necesario clínicamente. Hasta el año 2000 se realizaron broncoscopias en pacientes sin síntomas al 1, 3, 6 y 12 meses. Desde el año 2000 solamente se realiza 1 broncoscopia en las primeras 6 semanas y posteriormente sólo se realizan broncoscopias por indicación clínica.

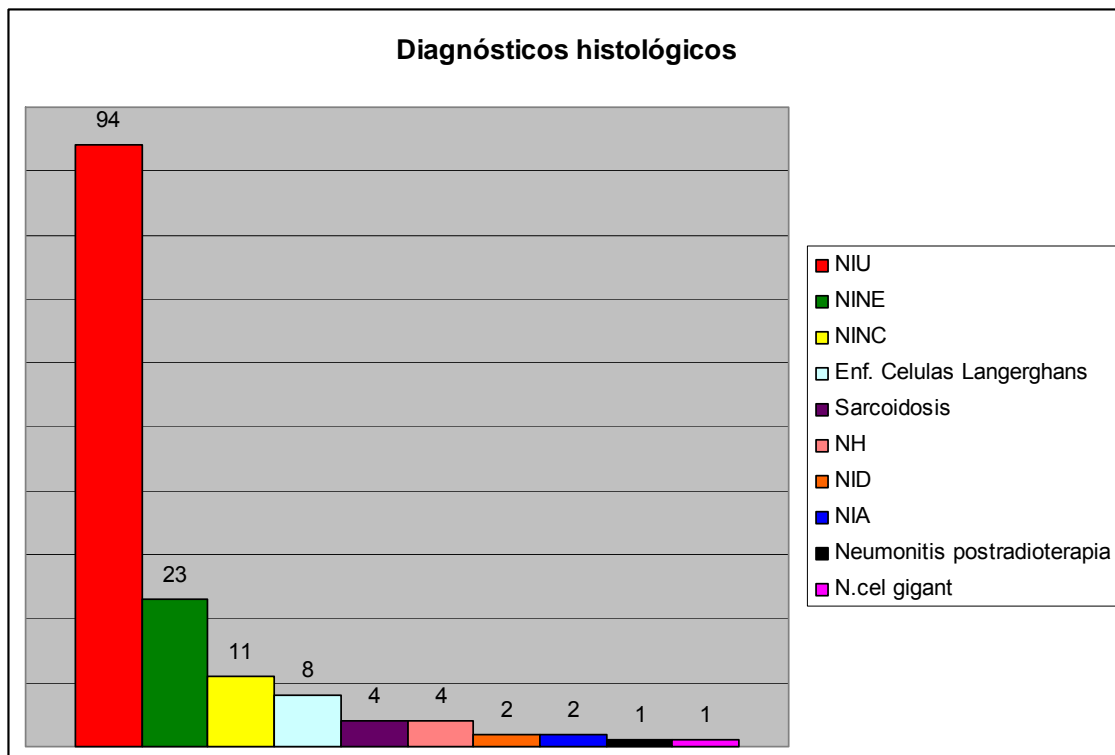
Análisis estadístico

Los datos obtenidos para su análisis fueron almacenados en una base de datos Excel versión 2003 y se analizaron con el paquete estadístico SPSS versión 15. Para el estudio descriptivo las variables cuantitativas se presentan como media y desviación estándar indicándose el rango y/o mediana cuando aporta información. Las variables cualitativas se expresan como frecuencia y porcentaje. Las comparaciones entre grupos se realizaron mediante métodos paramétricos. Se consideró significación estadística una $p < 0,05$. Se aplicó un método de regresión lineal para el estudio de los posibles factores que influyeron en la mejora de los valores espirométricos en el posoperatorio. Para los cálculos de la supervivencia se utilizó el método de Kaplan-Meier y el log rank para las comparaciones entre grupos. Se definió mortalidad perioperatoria como la que ocurre desde la intervención al día 30 del postoperatorio y mortalidad tardía desde el día 30 en adelante.

IV – RESULTADOS

4.1 Diagnósticos preoperatorios y procedencia de los pacientes.:

Durante el período de 20 años estudiado, el 30% (150 pacientes) de los TP realizados en el Programa Catalán de TP corresponden a pacientes con EPID. Los diagnósticos finales, una vez realizado el estudio anatomopatológico del pulmón explantado, fueron: Neumonía intersticial usual (NIU) en 94 (63%), neumonía intersticial no específica (NINE) 23 (15 %), neumonía intersticial no clasificable (NINC) 11(7%), enfermedad de Células de Langerghans 8(5%) , neumonitis por hipersensibilidad 4 (3%), 4 sarcoidosis, 2 neumonía intersticial descamativa, 2 neumonías intersticiales agudas, 1 neumonitis postradioterapia y una neumonía de células gigantes.



El Programa Catalán de TP cubre una población propia de 7,5 millones de personas. Desde el inicio del programa hasta 1999, el 41 % (16 de 39 TP por EPID) tenían su residencia habitual fuera de Cataluña. A partir de 1999 hasta el cierre del estudio sólo el 11% (12 de 111 TP por EPID) procedían de fuera de Cataluña.

El tiempo medio de evolución desde el diagnóstico de EPID a la inclusión en lista de trasplante fue de 4,3 (mediana 3, r: 1-16) años. Este tiempo no ha sido igual en función del diagnóstico y se observa un tiempo mas largo en los pacientes afectados de EPID no NIU, tal como se observa en la tabla 1.

Tabla 1: Características demográficas de la población descrita

| | Total (n:150) | FPI (n: 94) | No FPI (n: 56) |
|--|----------------------------|-------------------------|---------------------------|
| Sexo ♂ (%) | 86 (57%) | 57 (61%) | 29 (52%) |
| Edad al diagnóstico / % pacientes < 50 años | 49 (r: 20-67) / 41% | 51 (r: 21- 67)/40% | 47 (r: 25- 65)/52% |
| Tiempo desde diagnóstico a inclusión en lista de espera (meses) | 53 | 28 | 36 |
| %FVC / %FEV1 (SD) | 56 ± 32 / 55 ±15 | 53 ±26/49 ±12 | 55 ±25/ 53 ±15 |
| FVC cc / FEV1 cc (SD) | 2662 ± 854 / 2038 ± 681 | 2366 ±751/ 2228 ±610 | 2539 ±826/2116 ±728 |
| Tiempo medio espera (dias) +/- SD | 334 ± 27 | 194 ±85 | |
| Nº (%) de TUP | 104 (69%) | 76 (79%) | 28 (20%) |

4.2 Evaluación preoperatoria:

En el estudio preoperatorio todos los pacientes presentaban disnea de pequeños esfuerzos que les limitaba gravemente la vida. En 142 (95%) de ellos se había prescrito antes de su evaluación de TP oxigenoterapia continua domiciliaria. Los valores espirométricos y la capacidad de esfuerzo de los pacientes en lista de espera se detallan en la tabla 2. En 32 (21%) pacientes se objetivó una colonización por bacterias del tracto respiratorio, hecho que motivó la indicación de TPB.

Se realizó coronariografía en 36 (24%) pacientes. Dos de estos pacientes presentaron lesión de 1 vaso sobre la que se realizó angioplastia.

Tabla 2: Valores espirométricos en lista de espera y mejores valores post TP

| | En lista de espera | Mejores valores en postoperatorio en TUP (n: 85) | Mejores valores en postoperatorio de TPB (n: 42) |
|---|--------------------|--|--|
| FVC % (SD) | 39 (13) | 54 (10) | 56 (32) |
| FEV1 % (SD) | 41 (14) | 50 (10) | 55 (15) |
| FVC cc (SD) | 1517 (635) | 2388 (664) | 2662(854) |
| FEV1 cc(SD) | 1279 (513) | 1980 (567) | 2038 (681) |
| 6-minutes walking test (m, +/- SD) | 201 +/- 99 | no realizado | No realizado |

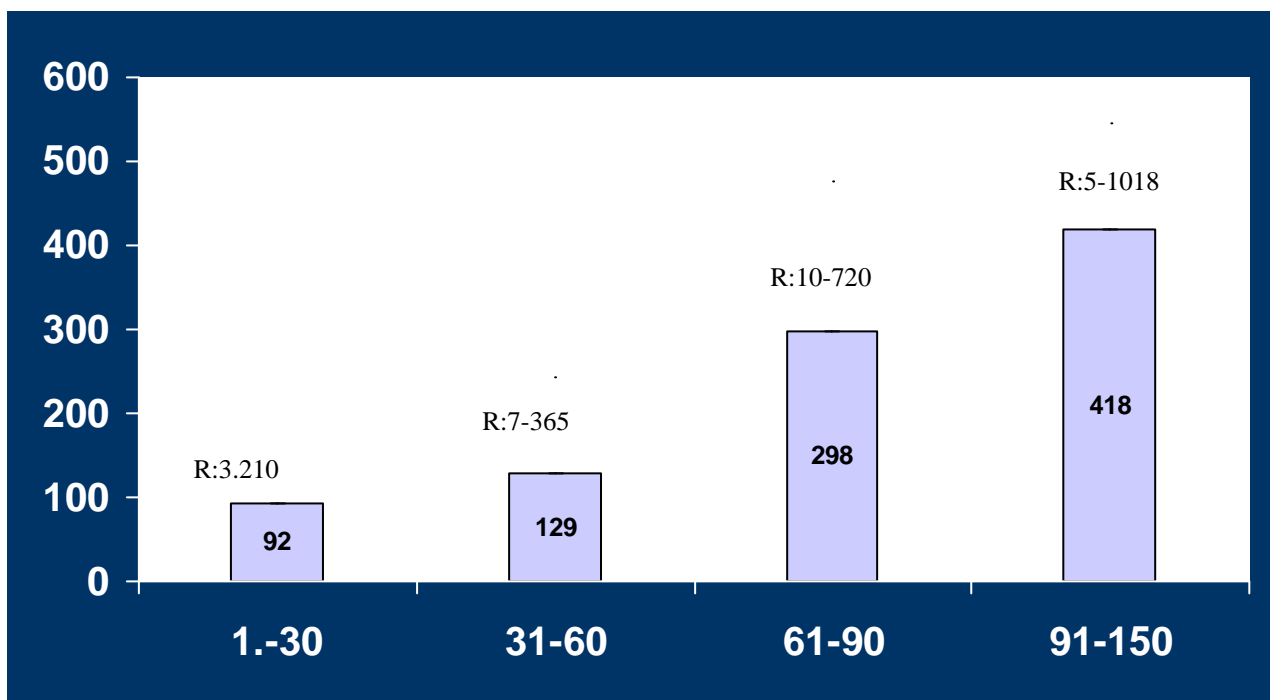
4.3 Lista de espera:

Durante el período estudiado fueron incluidos en lista de espera 192 pacientes afectados de EPID. De ellos treinta y dos (16%) murieron esperando (figura 1).

La media de tiempo de espera de los pacientes que murieron esperando fue de 132 días, mientras que la de los pacientes trasplantados por EPID fue 213 días. A lo largo de los años, el tiempo en lista de espera ha ido progresivamente alargándose, tal como se expresa en la figura 2.

El 17 % de mortalidad en lista de espera observada en los pacientes con EPID representa el 41% de la mortalidad global en lista de espera por cualquier causa, lo cual contrasta con la actividad trasplantadora por EPID que representa el 33% del total.

Figura 2: Media de días de espera (rango) en lista de espera para TP.



4.4 Intervención

Se realizó un TUP en 104 (69%) (derecho en 43 e izquierdo en 61 ocasiones) y un TBP en 46 (31%) pacientes. Se aplicó la estrategia de trasplante urgente por ventilación mecánica en 10 (14%) pacientes. La mortalidad intraoperatoria fue del 3.3% (5/150) y se dió exclusivamente en trasplantes unipulmonares. Se precisó circulación extracorpórea durante la intervención en 30 (20%) pacientes de los cuales 13 se dieron en trasplantes unipulmonares.

Durante el postoperatorio inmediato 13 (8%) pacientes precisaron reintervención en las primeras 48 horas por sangrado.

4.5 Complicaciones del postoperatorio

La mortalidad perioperatoria fue del 21 % (32 pacientes). El 90% de los pacientes presentaron algún tipo de complicación en el postoperatorio inmediato. La media de complicaciones por paciente fue de dos (rango=0-4). En 34 pacientes (23%) se observó episodio de lesión de preservación grave definido como una $pO_2/FiO_2 < 200$ en las primeras 72 horas. El resto de las complicaciones más frecuentes en el postoperatorio se detallan en la tabla 3.

| Table 3: complicaciones postoperatorias | Nº de pacientes (%) | Nº de pacientes(%) |
|--|---------------------|----------------------------|
| | Temprana (45 días) | Tardía (después 45 días) |
| Lesión de preservación aguda | 34 (23%) | - |
| <u>Infecciones bacterianas</u> | 24(18%) | 4 |
| - Traqueobronquitis | 15 | 3 |
| - Neumonía | 9 | 44 (29%) |
| <u>Infecciones virales</u> | | 16 (11%) |
| - CMV enfermedad | | |
| - CMV neumonitis | | 2 |
| <u>Infecciones fúngicas</u> | | |
| <u>Infecciones por parásitos</u> | | |
| Dehiscencia sutura | 3 | |
| Reintervención | 13(8%) | |
| Inestabilidad hemodinámica (necesidad de drogas vasoactivas) | 32 (24%) | |
| Rechazo agudo probada por biopsia | 39(26%) ** | 14 |
| A3 or más | 5 (13%) | |
| Rechazo agudo clínico | 89 (59%) | |
| BOS | | 25 (17%) |
| Complicaciones neuromusculares | 33 (22%)* | |
| - paralysis diafragmática | 17 (11%) | |
| Incidencia de neoplasias | | 4 (3%) |

4.6 Rechazo agudo y crónico

Se diagnosticó rechazo agudo (RA) clínico a 89 pacientes, en 53 de ellos (59%) el RA agudo se demostró mediante biopsia transbronquial (BPAR). La incidencia de BPAR temprano (45 días) fue del 26% y tardío del 9%. En 48 pacientes el grado histológico de RA fue inferior a A3 y en 5 (9%) la gradación fue A3 o superior. La gran mayoría de episodios de BPAR (93%) ocurrieron durante los primeros seis meses del trasplante, con una media de 28 días transcurridos desde el TP al diagnóstico del BPAR. En dieciséis (12%) pacientes se diagnosticó más de 1 episodio de BPAR. En catorce de ellos el segundo episodio tuvo lugar durante el primer año del TP, con una media de 164 días transcurridos desde el TP al segundo episodio de BPAR. A lo largo del tiempo el diagnóstico de rechazo agudo clínico ha disminuido progresivamente y, en menor cuantía, el BPAR, tal como se puede observar en la figura 3. La prevalencia de rechazo crónico (BOS) aumenta con el tiempo de seguimiento entre los supervivientes, tal como se puede observar en la figura 4.

De los veinticinco pacientes diagnosticados de BOS, 4 (17%) pacientes no habían presentado ningún BPAR, 8 (35%) habían padecido un único episodio de BPAR y 13 (48%) habían sufrido más de un BPAR.

Figura 3 : Episodios sospechados de rechazo agudo (RA) y confirmados mediante biopsia transbronquial (BTB) en función de épocas

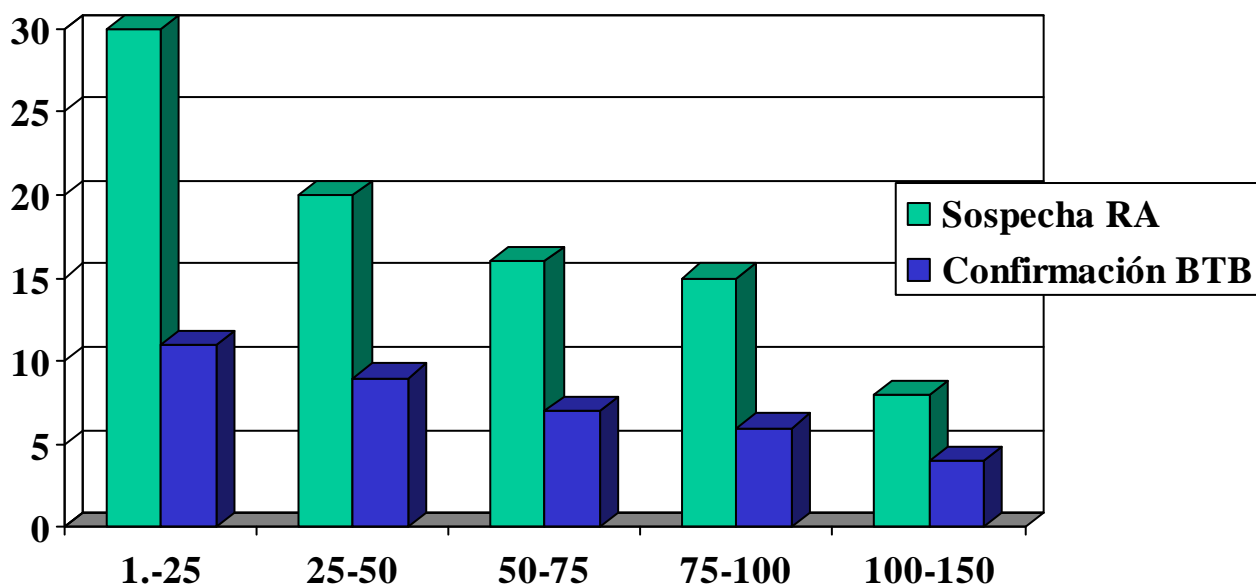
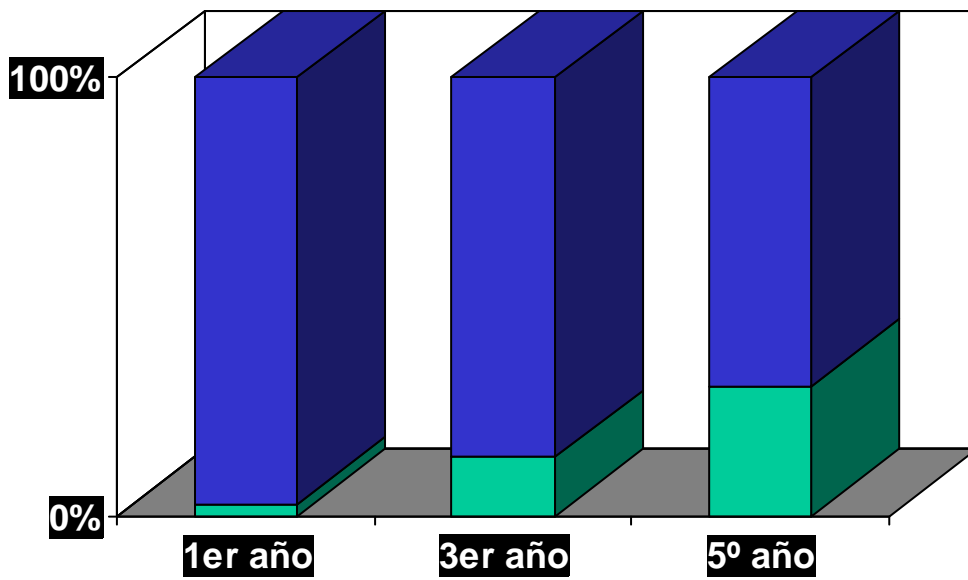


Figura 4: Prevalencia de BOS en supervivientes en distintos momentos del postoperatorio

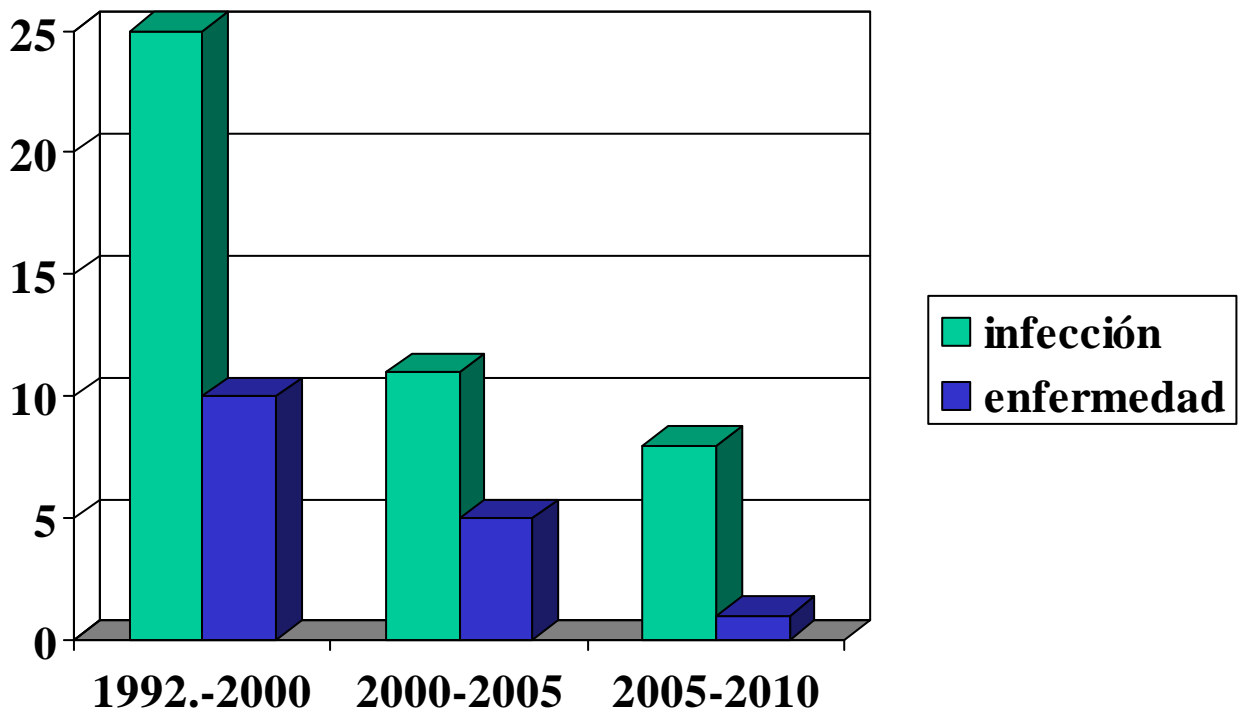


4.7 Infecciones

La infección bacteriana es la causa más frecuente de infección y se presentó en el 78% de los pacientes. Se detectaron un total de 184 episodios en 97 pacientes, la mayoría de estos episodios fueron traqueobronquitis. Nueve pacientes (6%) se diagnosticaron de neumonía. La media de episodios de infección bacteriana por paciente fue de 2.8 episodios (r=1-11 episodios). Sesenta y cinco (35%) de los episodios de infección bacteriana ocurrieron durante los primeros 100 días del trasplante.

Globalmente, el 29% (44/150) de los pacientes presentaron al menos un episodio de infección por CMV. Dieciséis (11%) de los pacientes que se diagnosticaron de infección por CMV presentaron enfermedad por CMV. A lo largo del tiempo la incidencia tanto de infección como de enfermedad por CMV ha disminuido progresivamente, tal como se detalla en la figura 5.

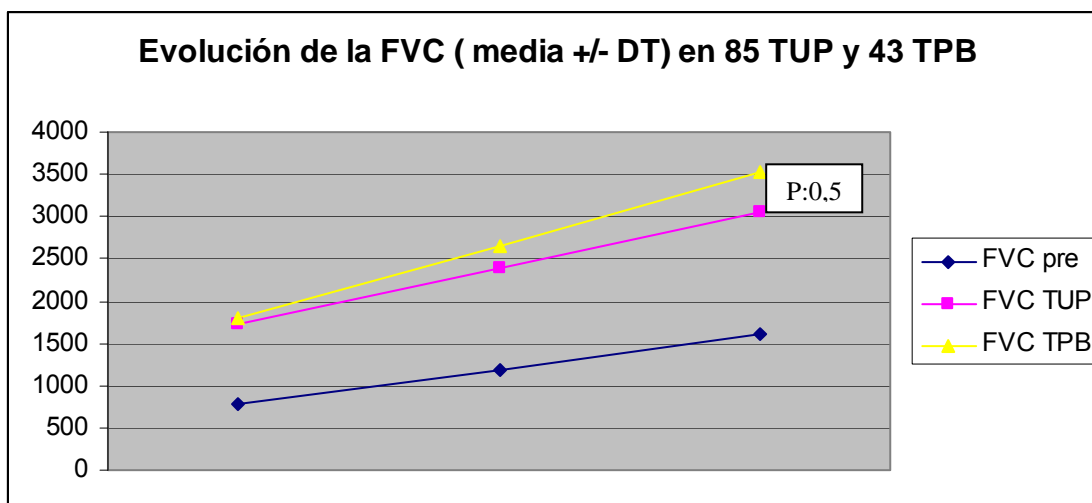
Figura 5: Pacientes que presentaron infección-episodios de enfermedad por CMV en función de épocas



4.8 Evolución funcional:

Todos los pacientes que superaron el postoperatorio presentaron una mejoría funcional detectada en la espirometría, tal como se puede observar en las figuras 6 y 7. Los mejores valores de la espirometría se observaron a los 13 (r: 1- 36) meses de la intervención. En los TUP esta ganancia supuso un incremento medio del 16 % y del 11 % de la FVC y del FEV1, respectivamente. Mientras que en los TPB esta ganancia fue del 20 % y del 16 %, respectivamente (p:ns). En el análisis de regresión lineal para determinar los factores que potencialmente pudieran influir en la mejoría de la FVC y el FEV1 de los pacientes se incluyó la TLC teórica de donante y receptor, edad y sexo de donante y receptor así como el tipo de TP. No se objetivó que ninguno de estos factores influya en la mejoría de la FVC y el FEV1 de este grupo de pacientes. Durante el seguimiento los pacientes presentaron una mejoría cualitativa en su calidad de vida que permitió a todos los supervivientes la retirada de la oxigenoterapia y la recuperación de su capacidad física hasta un nivel que permitió el retorno a su vida habitual en la inmensa mayoría de pacientes. Uno de cada 6 (16 %) pacientes volvió a trabajar después del trasplante.

Fig 7:



4.9 Supervivencia

La supervivencia actuarial (Kaplan- Meier) fue del 63% al año, 50 % a los 3 años y del 38 % a los 5 años tal como se observa en la figura 7. No se objetivaron diferencias significativas en la supervivencia de los TPB respecto a los TUP, tal como se observa en la figura 8. Tampoco se observaron diferencias significativas en la supervivencia cuando se compararon los pacientes que precisaron circulación extracorpórea con los que no, ni entre las distintas épocas. Las causas de muerte perioperatoria fueron en la mayoría de los casos las derivadas del acto quirúrgico y la necesidad de reintervención por sangrado siendo las causas de muerte tardías más frecuentes el rechazo crónico que representa el 28% y la infección que fue la causa en el 18%. Al cierre del estudio 65 (43%) de los pacientes siguen vivos con un seguimiento medio de 3 (r: 2- 14) años.

Figura 7 :Supervivencia actuarial (Kaplan-Meier) de 150 pacientes trasplantados por EPID

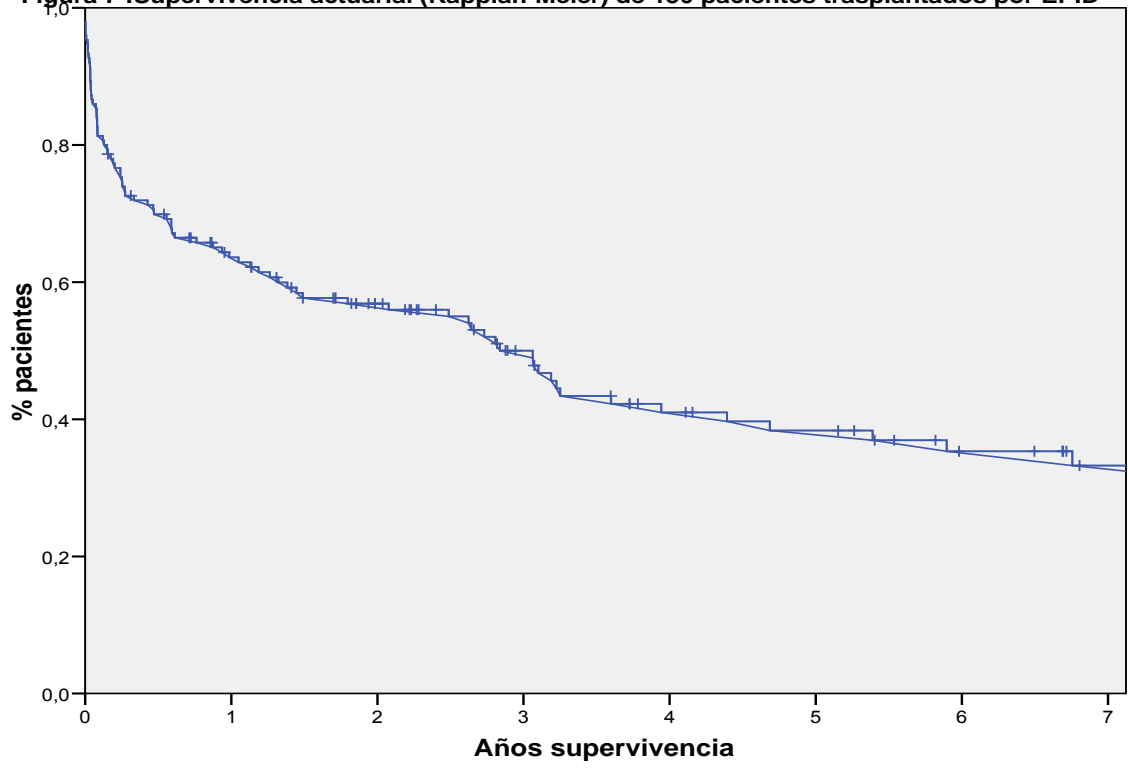
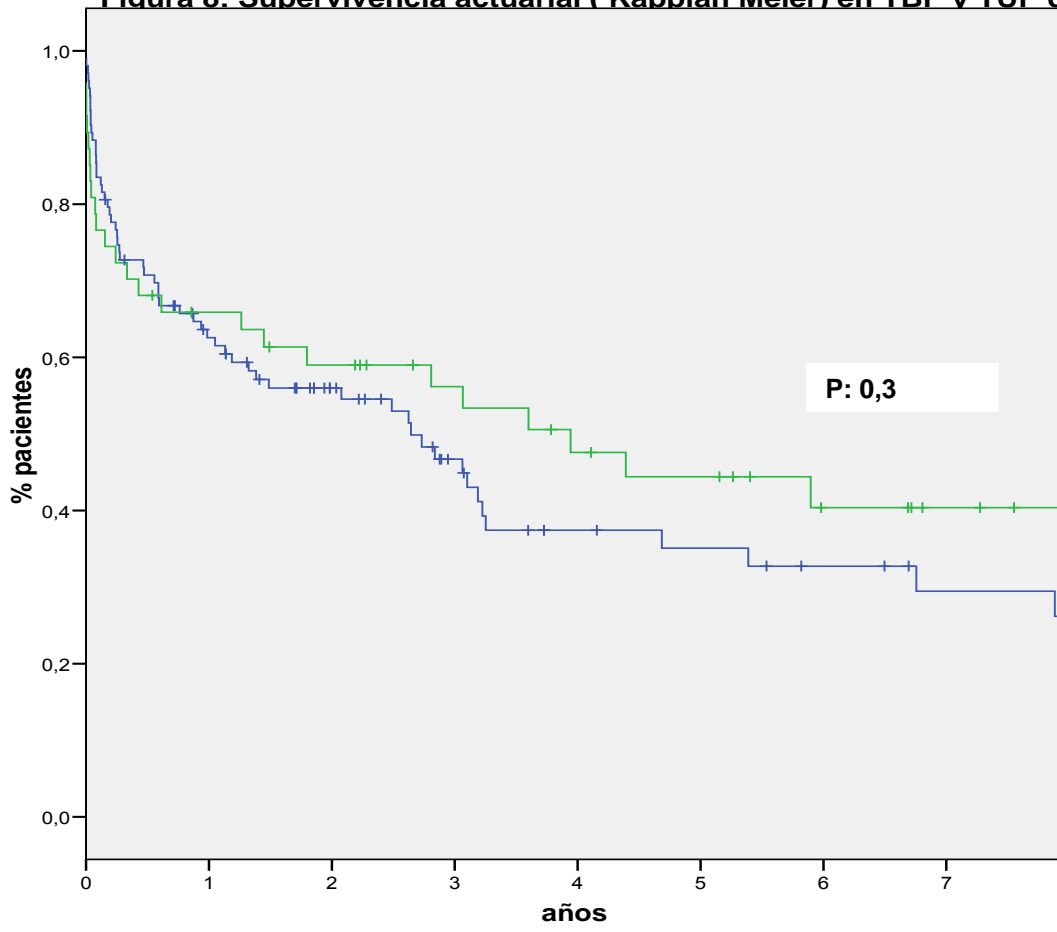


Figura 8: Supervivencia actuarial (Kaplan Meier) en TBP y TUP de 150 pacientes



V - DISCUSIÓN:

Si consideramos la historia natural de la EPID, el TP es el único tratamiento que ha demostrado ser capaz de alargar la supervivencia en estos pacientes, en especial en los afectos de FPI¹⁸. Está claramente demostrado, que el riesgo de muerte de estos pacientes es menor a partir del 3º mes postoperatorio que cuando están en lista de espera¹⁵. Este hecho, contrasta con la baja indicación de TP para esta patología. Se estima que la incidencia de EPID entre 8.8-17.4 / 100000 habitantes / años^{5, 41, 42}. A pesar de esto, podemos calcular que globalmente alrededor del 2- 3 % de los casos incidentes reciben un TP como tratamiento lo cual es difícil de entender. Cuando se revisan series de pacientes estas cifras pueden ser sensiblemente superiores. Así, en una serie de 379 pacientes ingleses con EPID solo cumplían criterios de TP el 30% y tan solo el 8% fueron finalmente trasplantados⁴³. Podemos especular que esto puede deberse a que en un porcentaje no despreciable los pacientes podrían encontrarse en edades superiores a 65 años. Este es el caso de los datos publicados por Demedts² donde el 80 % de los pacientes afectos de FPI tenían > 65 años. Por lo que no cumplen criterios para ser candidatos a TP por diversas razones (edad, patología concomitante).

En la presente serie uno de cada tres pacientes trasplantados lo fue por una EPID. Este número es superior si se compara con los datos del Registro Internacional de Trasplante Pulmonar¹⁸, en donde el 20% de los TP realizados se hicieron en pacientes con fibrosis pulmonar a lo que se añade un 3,8% más de una miscelánea de sarcoidosis y otras EPID más raras. Esto mismo ocurre en la serie de pacientes de St Louis³¹, en la que el TP indicado por fibrosis pulmonar representa tan sólo un 10% del total de actividad. Este dato podría explicarse de varias maneras. En primer lugar, podemos preguntarnos si este dato refleja una mayor incidencia de EPID en nuestro medio que en otras partes del mundo. Según datos publicados recientemente la incidencia de EPID en España es de 7,3 /100.000^{5, 44} cifra que no es superior a las publicadas en otros países^{2, 41, 42}. Otra causa podría ser una mayor predisposición de los médicos que cuidan a estos pacientes a indicar el TP

como tratamiento. En la presente serie, durante los últimos 10 años, el promedio de pacientes con EPID que han recibido un TP ha sido de 11 por año, lo cual representa 1,5 pacientes por millón de habitantes y año, o, lo que es lo mismo, alrededor del 2% de los pacientes incidentes en nuestro medio. Por último, la distribución porcentual de las indicaciones de TP refleja, entre otras cosas, los variables criterios de indicación de TP, en especial para EPOC y fibrosis quística (FQ) a lo largo del tiempo. En la presente serie, el 36% de los pacientes trasplantados lo fueron por EPOC y el 12 % por fibrosis quística, cifras sensiblemente inferiores a las publicadas en el IRH<¹⁸, en donde el 44% y el 16 % de los pacientes que recibieron un TP lo fue por EPOC y FQ, respectivamente. Por lo tanto, en la presente serie no hay evidencia de que exista una mayor indicación de TP en EPID.

Es destacable que el número de **sarcoidosis** que fueron sometidas a TP en la presente serie ha sido similar al publicado en el IRH<¹⁸. Es bien conocido que la sarcoidosis tiene una distribución epidemiológica no homogénea con influencia racial en la afectación pulmonar, lo cual puede impactar en la indicación de TP^{19, 20}.

El pronóstico de la EPID está claramente relacionado con el tipo de afectación histológica⁴⁵, siendo de mejor pronóstico las formas de NINE y peor las formas de NIU o FPI. Este hecho es importante para el momento de indicar un TP. Desde el inicio de la era del TP, se ha considerado que este se debería considerar inmediatamente tras el diagnóstico de FPI^{25, 34}, por presentar un curso clínico con agudizaciones impredecibles y en muchos casos una evolución rápidamente progresiva⁴⁶. En este sentido, en la presente serie se observó que los pacientes con FPI fueron remitidos para TP más precozmente (media de 2 años del diagnóstico) que los pacientes con NINE (media de 4 años desde el diagnóstico). Se ha calculado que existe una mortalidad del 50% de los pacientes con NIU a los 2,8 años desde el inicio de los síntomas⁴⁷, por lo tanto se estima que la ventana real para el TP no va más allá de unos 22 meses⁴³. Es difícil, en especial en el caso de la NIU, explicar el constante retraso, como el de la presente serie, en la remisión de los pacientes.

En el momento de ser remitidos para TP todos los pacientes estudiados se encontraban en situación de insuficiencia respiratoria crónica con una FVC media de 1190 cc (36 %) y un FEV1 medio de 940 cc (40 %). Estos valores espirométricos

son inferiores a los que el Consenso Internacional ²⁵ recomienda como límite para considerar el TP, en donde, se establece que cuando la FVC es < 60 % los pacientes deben evaluarse para TP. También se observa una mejor situación funcional preoperatoria de estos pacientes en otras series. Así, el grupo de St Louis ³¹ observa unos valores más elevados de FVC (1950 cc) y de FEV1 (1540 cc) en el preoperatorio de los pacientes con FPI. Por lo tanto, los valores bajos de FVC observados podrían traducir un retraso en esta remisión. Este hecho también puede impactar en la mortalidad en lista de espera. La mortalidad observada fue del 17%, cifra sensiblemente superior al 13% de mortalidad en lista de los pacientes no afectados de EPID durante el mismo período y, relativamente baja en comparación con los datos publicados en la literatura que oscilan entre el 25% y el 53% de los pacientes con EPID en lista ^{27, 31, 47}. Estas diferencias en la mortalidad en lista de espera, podrían justificarse además de por la gravedad de los pacientes en el momento de su remisión, por las diferencias en el tiempo de espera para TP en distintos centros. En definitiva, la ausencia de un tratamiento médico mínimamente eficaz y la evolución impredecible de esta patología hace que sea de extrema importancia la remisión precoz de estos pacientes a los centros con programa de TP para que tengan posibilidades reales de recibir un injerto. Este hecho no ha de interferir con la participación de los pacientes en ensayos clínicos de fármacos o de terapias celulares emergentes pero, el médico que diagnostica a un paciente de EPID debe tener en cuenta que una de las primeras preguntas a resolver es la indicación o no de un TP en su paciente ya que este hecho afectará a las posibilidades de supervivencia del mismo.

Se ha realizado un 70 % de TUP y un 30 % de TPB en estos pacientes, dato similar al publicado por Meyers et al ³¹ en donde el 29 % de sus pacientes trasplantados por EPID recibieron un TPB. El TUP es el procedimiento de elección en la EPID, siendo el TPB una alternativa en pacientes con contraindicación para el TUP. El criterio fundamental de indicación de TPB fue la presencia de infección bronquial persistente, tal como se ha descrito ³¹. A ello se añadió que, en los pacientes jóvenes (< 40 años) también se propuso el TPB como técnica de elección, para intentar lograr una mayor reserva funcional que permitiera, en teoría, mayores posibilidades de supervivencia a largo plazo. En nuestro medio, esta política tiene algunas consecuencias importantes ya que el tiempo de espera de un TPB ²⁹ puede

llegar a ser el doble del tiempo de espera que de un TUP y la distribución de recursos es siempre mejor en el TUP. El hallazgo de que en este grupo de pacientes la ganancia funcional no es mayor en el TPB respecto al TUP es de gran trascendencia. El incremento medio de FEV1 observado por nosotros ha sido de 1000 cc en el TUP y 1058 cc en el TPB. Este resultado coincide en parte con la serie de Meyers³¹ quien no encuentra diferencias en la mejoría de la espirometría entre TUP y TBP en 45 pacientes con FPI, aunque la ganancia de FEV1 aproximada fue de alrededor de 600 cc. Por lo tanto, los presentes resultados apoyan la idea de que la ganancia funcional esperada no es un argumento para la indicación de TPB en estos pacientes. Este hecho no parece ocurrir del mismo modo en otras enfermedades como la FQ⁴⁸ o la EPOC⁴⁹, en donde la ganancia en la espirometría tras el TBP es mucho mayor alcanzando al año en el mejor de los casos un incremento del 50 % del FEV1 o lo que supone 2100 cc más como media en el caso de los pacientes afectados de FQ⁴⁸. Estas diferencias podrían explicarse por varias razones. En primer lugar, las modificaciones que la EPID puede provocar sobre la caja torácica y su escasa reversibilidad a largo plazo tras el TP. En segundo lugar, durante la cirugía del TP en la EPID el reducido tamaño de la caja torácica obliga frecuentemente a implantar un injerto pequeño o a reducir su tamaño. Otro tema más difícil es saber si la indicación de TPB en pacientes jóvenes es adecuada o no. En este punto, se especuló con que en pacientes jóvenes pudiese existir una ventaja de supervivencia al ofrecerse un TPB, cuestión que no está demostrada. Parece claro, que la indicación de TP en EPID ha seguido varias modas pasando de la preferencia del TUP en los años 80 e inicio de los 90, a un claro incremento del TPB en los últimos años¹⁸.

La mortalidad intraoperatoria global observada fue del 3.6% y la perioperatoria del 21 % cifras algo superiores a las mejores series publicadas. Esto podría justificarse, en primer lugar, por el efecto aprendizaje que afecta directamente a estos resultados. En este sentido, en los dos últimos años, la mortalidad perioperatoria del Programa Catalán de TP ha sido del 7,3% y del 11%, respectivamente. Estas cifras están claramente en consonancia con las publicadas por registros y series de pacientes. Así, según los datos del IRH<¹⁸ con pacientes trasplantados desde 1994 a 2007 la mortalidad a 90 días ha sido del 11%. El grupo de St Louis³¹

describe en su serie una mortalidad perioperatoria del 9%. Por lo tanto, actualmente nos movemos con cifras de mortalidad perioperatoria de alrededor del 10%. Cabe preguntarse ¿cuál es el objetivo deseable de mortalidad perioperatoria en un procedimiento de riesgo como es el TP? Sin duda que las cifras actuales son buena y deben mejorarse pero, esta mejoría habrá de coincidir con que los equipos de TP son capaces de intervenir pacientes asumiendo más riesgo y, por lo tanto, estas cifras de mortalidad perioperatoria podrían quedar estancadas sin mejora. Esta situación no es el mejor escenario cuando cada vez cobran más importancia los resultados a largo plazo. El adecuado equilibrio entre una adecuada selección de candidatos y los resultados postoperatorios son de capital importancia para la mejora de los resultados de supervivencia en el futuro.

La supervivencia es del 63%, 50 %, 38 % y 33 % al año, 3, 5 y 8 años respectivamente sin que existan diferencias significativas entre TUP y TBP. Estas cifras están en consonancia con los datos publicados.

Según datos del IRH<¹⁸ y el análisis hecho por Thabut²⁸ de los pacientes sometidos a TP por EPID, la supervivencia al año de estos pacientes, oscila entre el 72-76% dependiendo de la estimación, y es del 43% a los 5 años, observándose una mejoría de la supervivencia a lo largo del tiempo. En cualquier caso los pacientes con EPID presentan una curva de supervivencia peor que otras patologías¹⁸. Además, hemos de considerar que el hecho de que el registro sea voluntario hace preveer un sesgo en positivo que podría ser importante. En el IRH<¹⁸ la mortalidad al año alcanzada por el resto de patologías no EPID son menores salvo para la hipertensión pulmonar. De forma progresiva, se observa como esta mortalidad decrece para el resto de patologías mientras que en el caso de la FPI la pendiente es mayor conforme pasa el tiempo. Esto podría justificarse en primer lugar, por la edad de los pacientes trasplantados por FPI versus los pacientes con FQ. Por otro lado, la comorbilidad asociada a la restricción causada por la propia enfermedad o los efectos adversos derivados del tratamiento previo utilizado⁵⁰. Independientemente, la supervivencia valorada a largo plazo es mayor si el paciente se somete a un TP que a cualquiera de las terapias que existen actualmente⁴⁶. No hemos encontrado diferencias en la supervivencia entre TUP y TBP en estos pacientes. Algunos estudios, describen resultados similares como es el caso de Meyers³¹ quién no encontró diferencias en la supervivencia entre 32 TUP y 13 TBP.

Sin embargo, Meyer DM et al ⁵¹ comparó 636 TUP frente 185 TBP procedente de la base de datos de la UNOS encontrando que los pacientes < 60 años tienen mayor supervivencia si han recibido un TUP. En este sentido, Whelan⁵², con datos de 830 pacientes afectados de EPID procedentes de IRH< identificaron que el TPB era un factor de riesgo independiente de mortalidad a 90 días. Por el contrario, otro estudio⁵³, encontró que el TUP tenía peor supervivencia en una serie de un solo centro. Los datos globales del IRH< indican una cierta ventaja del TPB en estos pacientes a largo plazo. Por último, Thabut et al²⁸ en un estudio sobre 3327 pacientes sometidos a TP por EPID no encuentran diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia entre ambos tipos de TP. Estos datos contradictorios hacen que en la actualidad exista una cierta moda de indicar TPB en pacientes jóvenes.

Una de las ventajas de la serie de pacientes como la presente, es que nos ofrece datos reales de la clínica diaria evitando los sesgos propios de los registros voluntarios. Sin embargo, la principal limitación del estudio se debe a su carácter retrospectivo. A pesar de dicha limitación, los datos de supervivencia, la indicación de TP en EPID, la situación de los pacientes a ser remitidos para TP, así como el análisis de la ganancia funcional, son datos que deben ser analizados en el ámbito de cada equipo de TP y a día de hoy de cada enfermedad que es indicación de TP.

En conclusión, nuestros resultados están en consonancia con otras series de paciente y no apoyan la superioridad de un tipo de TP sobre otro (uni versus bipulmonar) en EPID ni por la ganancia funcional ni por la supervivencia. Estos datos han de ayudar a clarificar que tipo de TP es el más adecuado en estos pacientes. Sin embargo, serán necesarios estudios prospectivos bien diseñados para poder definitivamente aclarar este punto. Mientras tanto, las aportaciones de las series de pacientes como la presente, son fundamentales para evaluar los resultados a medio y largo plazo del TP en distintas enfermedades respiratorias que son tributarias del mismo.

VI - CONCLUSIONES

1. En la serie analizada el trasplante pulmonar se presenta como la alternativa terapéutica más eficaz para los pacientes afectados de EPID.
2. La realización de un trasplante bipulmonar frente a un unipulmonar en este tipo de patología no ofrece diferencias significativas en cuanto a la ganancia funcional.
3. Los pacientes afectados de EPID presentan un curso clínico rápido que obliga a su inclusión precoz en lista de espera, siendo el grupo de patologías con mayor mortalidad en lista si se compara con el resto de patologías respiratorias.

Bibliografía

1. Anto JM, Cullinan P. Clusters, classification and epidemiology of interstitial lung diseases: concepts, methods and critical reflections. *Eur Respir J Suppl* 2001;32:101s-106s.
2. Demedts M, Wells AU, Anto JM et al. Interstitial lung diseases: an epidemiological overview. *Eur Respir J Suppl* 2001;32:2s-16s.
3. Demedts M, Thomeer M. New classifications and concepts of pathogenesis and management of diffuse interstitial lung diseases. *Verh K Acad Geneesk Belg* 2003;65:337-350.
4. Fernandez Perez ER, Daniels CE, Schroeder DR et al. Incidence, prevalence, and clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis: a population-based study. *Chest* 2010;137(1):129-137.
5. Xaubet A, Ancochea J, Morell F et al. Report on the incidence of interstitial lung diseases in Spain. *Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases* 2004;21(1):64-70.
6. King TE, Tooze JA, Schwarz MI, Brown KR, Cherniack RM. Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: Scoring system and survival model. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2001;164(7):1171-1181.
7. King TE, Safrin S, Starko KM et al. Analyses of efficacy end points in a controlled trial of interferon-gamma 1b for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005;127(1):171-177.
8. Selman M, Carrillo G, Salas J et al. Colchicine, D-penicillamine, and prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a controlled clinical trial. *Chest* 1998;114:507-512.

9. Raghu G, King Jr TE, Behr J et al. Impact of bosentan on health-related quality of life and dyspnoea in idiopathic pulmonary fibrosis: the BUILD-1 trial. *Eur Respir J* 2009.
10. Raghu G, Brown KK, Costabel U et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with etanercept: an exploratory, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178(9):948-955.
11. King TE, Jr., Behr J, Brown KK et al. BUILD-1: a randomized placebo-controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177(1):75-81.
12. Raghu G, Brown KK, Bradford WZ et al. A placebo-controlled trial of interferon gamma-1b in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2004;350(2):125-133.
13. Raghu G, Johnson WC, Lockhart D, Mageto Y. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with a new antifibrotic agent, pirfenidone: results of a prospective, open-label Phase II study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(4 Pt 1):1061-1069.
14. Raghu G, Depaso WJ, Cain K et al. Azathioprine combined with prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Am Rev Respir Dis* 1991;144(2):291-296.
15. Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Edwards EB, Novick RJ. Effect of diagnosis on survival benefit of lung transplantation for end-stage lung disease. *Lancet* 1998;351(9095):24-27.
16. Cooper JD. Unilateral Lung Transplantation for Pulmonary Fibrosis. *New England Journal of Medicine* 1986;314(18):1140-1145.
17. Roman A, Morell F, Astudillo J et al. Unipulmonary Transplantation - the 1St 2 Cases. *Medicina Clinica* 1993;100(10):380-383.

18. Christie JD, Edwards LB, Aurora P et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-sixth Official Adult Lung and Heart-Lung Transplantation Report-2009. *J Heart Lung Transplant* 2009;28(10):1031-1049.
19. Shorr AF, Helman DL, Davies DB, Nathan SD. Sarcoidosis, race, and short-term outcomes following lung transplantation. *Chest* 2004;125(3):990-996.
20. Milman N, Burton C, Andersen CB, Carlsen J, Iversen M. Lung transplantation for end-stage pulmonary sarcoidosis: outcome in a series of seven consecutive patients. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2005;22(3):222-228.
21. Dauriat G, Mal H, Thabut G et al. Lung transplantation for pulmonary langerhans' cell histiocytosis: a multicenter analysis. *Transplantation* 2006;81(5):746-750.
22. Callebaut W, Demedts M, Verleden G. Pulmonary Langerhans' cell granulomatosis (histiocytosis X): clinical analysis of 8 cases. *Acta Clin Belg* 1998;53(5):337-343.
23. Adam Z, Pour L, Krejci M et al. [Langerhans cell histiocytosis in adult patients--a disease with many faces. Experience of a centre and an overview of the disease symptoms]. *Vnitr Lek* 2008;54(11):1063-1080.
24. Massad MG, Powell CR, Kpodonu J et al. Outcomes of lung transplantation in patients with scleroderma. *World J Surg* 2005;29(11):1510-1515.
25. 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;25:745-755.
26. Collard HR, Moore BB, Flaherty KR et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:636-643.

27. De MJ, Smits JM, Persijn GG, Haverich A. Listing for lung transplantation: life expectancy and transplant effect, stratified by type of end-stage lung disease, the Eurotransplant experience. *J Heart Lung Transplant* 2001;20(5):518-524.
28. Thabut G, Christie JD, Ravaud P et al. Survival after bilateral versus single-lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med* 2009;151(11):767-774.
29. Informe ONT 2009. 2010.

Ref Type: Generic

30. Christie JD, Edwards LB, Aurora P et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fifth official adult lung and heart/lung transplantation report--2008. *J Heart Lung Transplant* 2008;27(9):957-969.
31. Meyers BF, Lynch JP, Trulock EP, Guthrie T, Cooper JD, Patterson GA. Single versus bilateral lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis: a ten-year institutional experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;120(1):99-107.
32. Morell F, Roman A, Bravo C, Nicolau F, Marti S. [The results of the evaluation of 208 patients referred in the first 4 years to a lung transplantation program. The Lung Transplantation Group of Hospital Vall d'Hebron]. *Arch Bronconeumol* 1996;32(6):280-284.
33. Monforte V, Roman A, Aviles B et al. Coronary angiography in patients undergoing evaluation for lung transplantation. *Transplant Proc* 2002;34(1):187.
34. Maurer JR, Frost AE, Estenne M, Higenbottam T, Glanville AR. International guidelines for the selection of lung transplant candidates. The International Society for Heart and Lung Transplantation, the American Thoracic Society, the American Society of Transplant Physicians, the European Respiratory Society. *J Heart Lung Transplant* 1998;17:703-709.

35. Patterson GA. Bilateral lung transplant: indications and technique. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1992;4(2):95-100.
36. Yousem SA, Berry GJ, Cagle PT et al. Revision of the 1990 working formulation for the classification of pulmonary allograft rejection: Lung Rejection Study Group. *J Heart Lung Transplant* 1996;15:1-15.
37. Stewart S, Fishbein MC, Snell GI et al. Revision of the 1996 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of lung rejection. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:1229-1242.
38. Monforte V, Lopez C, Santos F et al. A multicenter study of valganciclovir prophylaxis up to day 120 in CMV-seropositive lung transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9(5):1134-1141.
39. Monforte V, Roman A, Gavalda J et al. Preemptive therapy with intravenous ganciclovir for the prevention of cytomegalovirus disease in lung transplant recipients. *Transplant Proc* 2005;37(9):4039-4042.
40. Monforte V, Ussetti P, Lopez R et al. Nebulized liposomal amphotericin B prophylaxis for *Aspergillus* infection in lung transplantation: pharmacokinetics and safety. *J Heart Lung Transplant* 2009;28(2):170-175.
41. Fernandez Perez ER, Daniels CE, Schroeder DR et al. Incidence, Prevalence, and Clinical Course of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: a Population-Based Study. *Chest* 2009.
42. Kornum JB, Christensen S, Grijota M et al. The incidence of interstitial lung disease 1995-2005: a Danish nationwide population-based study. *BMC Pulm Med* 2008;8:24.
43. Mogulkoc N, Brutsche MH, Bishop PW, Greaves SM, Horrocks AW, Egan JJ. Pulmonary function in idiopathic pulmonary fibrosis and referral for lung transplantation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2001;164(1):103-108.

44. Xaubet A, Farrus B, Urbano-Marquez A, Ramirez J, Grau JM. Clinical comments on the new classification of diffuse interstitial lung diseases. *Medicina Clinica* 2003;121(10):389-395.
45. Flaherty KR, Toews GB, Travis WD et al. Clinical significance of histological classification of idiopathic interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2002;19:275-283.
46. Martinez FJ, Safrin S, Weycker D et al. The clinical course of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Annals of Internal Medicine* 2005;142(12):963-967.
47. BJORAKER JA, RYU JH, EDWIN MK et al. Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(1):199-203.
48. Meachery G, De SA, Nicholson A et al. Outcomes of lung transplantation for cystic fibrosis in a large UK cohort. *Thorax* 2008;63(8):725-731.
49. de PA, Morales P, Roman A et al. [Chronic obstructive pulmonary disease and lung transplants: results in Spain]. *Arch Bronconeumol* 1999;35(7):334-338.
50. McAnally KJ, Valentine VG, LaPlace SG, McFadden PM, Seoane L, Taylor DE. Effect of pre-transplantation prednisone on survival after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006 Jan ;25 (1):67 -74 Epub 2005 Nov 10 2006;25:67-74.
51. Meyer DM, Edwards LB, Torres F, Jessen ME, Novick RJ. Impact of recipient age and procedure type on survival after lung transplantation for pulmonary fibrosis. *Ann Thorac Surg* 2005;79(3):950-957.
52. Whelan TP, Dunitz JM, Kelly RF et al. Effect of preoperative pulmonary artery pressure on early survival after lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. *J Heart Lung Transplant* 2005;24(9):1269-1274.
53. Mason DP, Brizzio ME, Alster JM et al. Lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Thorac Surg* 2007;84(4):1121-1128.

