

TRASPLANTE PULMONAR: EXPERIENCIA EN CLÍNICA LAS CONDES

LUNG TRANSPLANTATION: CLÍNICA LAS CONDES EXPERIENCE

DRA. MARÍA TERESA PARADA C. (1)

1. CENTRO DE TRASPLANTES Y CENTRO DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS. DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA. CLÍNICA LAS CONDES.
mtparada@clc.cl

RESUMEN

En la actualidad el trasplante pulmonar es considerado el tratamiento de elección para pacientes portadores de una enfermedad pulmonar avanzada que no presenten otras patologías severas y cuya sobrevida estimada es menor a dos años. La mejoría de la técnica quirúrgica y las drogas inmunosupresoras han permitido optimizar la calidad de vida, disminuyendo las complicaciones y extendiendo así la sobrevida.

Hace 10 años Clínica Las Condes inicia su programa de trasplante pulmonar el que ha sido pionero nacional en número de injertos realizados y resultados obtenidos a largo plazo. Se realiza una revisión de las indicaciones, complicaciones precoces y tardías, capacidad física posterior al trasplante y sobrevida alejada de los pacientes trasplantados de pulmón en nuestro programa.

Palabras clave: Trasplante pulmonar, síndrome de bronquiolitis obliterante, rechazo agudo.

SUMMARY

Currently the lung transplant is considered the treatment of choice for patients showing no other severe pathologies advanced lung disease carriers whose estimated survival rate is less than two years. The improvement of the surgical technique and immunosuppressive drugs has made it possible to optimize the quality of life, reducing complications and extending the survival rate.

For 10 years Clínica las Condes has been initiating your lung transplantation program which has been pioneering national in number made grafts and results obtained long-term. Performs a review indications, early and late complications, transplantation and survival away from transplanted patients lung our physical capacity.

Keywords: Lung transplantation, bronchiolitis obliterative syndrome, acute rejection.

INTRODUCCIÓN

El trasplante pulmonar desde fines de la década de los ochenta se ha consolidado como una alternativa terapéutica para pacientes seleccionados, portadores de una enfermedad pulmonar avanzada, refractaria a tratamiento médico, con una muy pobre calidad de vida y expectativas de sobrevida que no alcanzan los dos años (1).

El injerto pulmonar se ha considerado de mayor complejidad por condiciones como la conexión al ambiente a través de la vía aérea que facilita las infecciones, el mayor grado de inmunogenicidad respecto a otros órganos sólidos y el riesgo de isquemia de las suturas, todas complicaciones que se han ido superando en el tiempo con la profilaxis de infecciones principalmente a Citomegalovirus (CMV), con el uso de nuevos inmunosupresores de mayor potencia y más especificidad, los que disminuyen efectos colaterales como la nefrotoxicidad, la detección precoz del Rechazo Celular Agudo (RCA), del Síndrome de Bronquiolitis Obliterante (SBO) y los factores asociados a su desarrollo (2).

Desde el año 2005 ante la escasez de donantes y con el fin de optimizar los injertos se ha utilizado un puntaje para medir la gravedad del paciente en lista de espera (LAS: Lung Score Allocation) y determinar así su prioridad. Según este nuevo sistema para asignación de un órgano tienen prioridad los pacientes portadores de Fibrosis pulmonar y Fibrosis quística (3-4).

RESULTADOS DE TRASPLANTE PULMONAR EN CLC

El primer trasplante pulmonar se realiza en Chile en el año 1998 y posteriormente el año 1999 Clínica Las Condes inicia el desarrollo de su programa cardiopulmonar habiendo efectuado a la fecha el mayor número de injertos pulmonares en nuestro país.

El equipo de trasplante está constituido por un grupo multidisciplinario de profesionales compuesto por médicos broncopulmonares adultos y pediatras, cirujanos de tórax, enfermeras coordinadoras, psiquiatras, kinesiólogos, nutricionistas y con apoyo externo de infectólogos, intensivistas, anestesiólogos, cardiólogos y nefrólogos según necesidad.

Entre el año 1999 y el 2009 se han trasplantado 56 pacientes, con una edad \bar{X} de 55 años (r 13 - 71) y predominio del sexo masculino de 64%. En la Tabla 1 se describen las características demográficas de pacientes trasplantados pulmonares.

INDICACIONES

La principal patología de base que motivó el trasplante pulmonar en nuestro grupo ha sido la Fibrosis pulmonar con un 56%, seguido por la Fibrosis quística, el enfisema y la silicosis pulmonar. Ver Tabla 1.

Es destacable que los pacientes aquejados de Fibrosis pulmonar, son derivados en forma tardía, ya que habitualmente se espera el deterioro espirométrico, lo cual es un signo de enfermedad avanzada y este grupo de pacientes ha presentado la mayor mortalidad en la lista de espera. La literatura recomienda la derivación precoz a un centro de trasplante en cuanto se evidencie compromiso de la saturación arterial de oxígeno $< 88\%$ en el examen de caminata de 6 minutos.

En la Fibrosis quística debe considerarse además de la juventud de los pacientes también su rápido deterioro sistémico con severo compromiso nutricional al presentar episodios de infecciones pulmonares a repetición, algunos de estos pacientes han requerido incluso la instalación de gastrostomía previo al trasplante.

Los pacientes portadores de EPOC constituyen nuestra tercera indicación y si bien ellos presentan una mala calidad de vida, su sobrevida es francamente mayor sin trasplante respecto a la fibrosis pulmonar y la fibrosis quística. Solo se eligen para el trasplante los pacientes con un compromiso sistémico de su enfermedad evidenciado por el índice de BODE. (Ver artículo de selección de donante y receptor de esta revista).

INMUNOSUPRESIÓN

Todos los pacientes han recibido terapia triasociada con inhibidores de calcineurina (ciclosporina o tacrolimus), inhibidores del ciclo celular (azatioprina o micofenolato mofetil) y esteroides. Recibieron además terapia de inducción con anticuerpo monoclonal anti CD25 (Basiliximab) los últimos 35 pacientes.

Se realizan controles de niveles plasmáticos seriados de inmunosupresores, para evitar efectos subterapéuticos o toxicidad asociada. Los niveles requeridos varían en el tiempo siendo mayores durante el primer año del trasplante. El esquema de inmunosupresión se mantiene de por vida con dosis progresivamente menores.

PROFILAXIS:

Uno de los problemas del injerto pulmonar que facilita las infecciones es su comunicación al exterior a través de la vía aérea.

La profilaxis habitual ha permitido evitar o retardar la aparición de infecciones en trasplantes de órganos sólidos (5) y ésta incluye la cobertura de:

- Virus de tipo CMV.
- Virus Herpes simple.
- Pneumocistis Jirovecii.
- Nocardia.
- hongos.

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE 56 PACIENTES TRASPLANTADOS PULMONARES

EDAD	\bar{X} 55 años (rango 13 – 71)	
SEXO	n	%
Masculino	36	64
Femenino	20	36
DIAGNÓSTICO		
Fibrosis pulmonar	31	56
Fibrosis quística	8	14
Enfisema	7	13
Silicosis	6	11
HTPP*	2	3
Bronquiolitis	2	3
TRASPLANTE UNIPULMONAR	31	55
TRASPLANTE BIPULMONAR	25	45
IgG Citomegalovirus(+)	41	80

*HTPP: hipertensión pulmonar primaria

La inmunosupresión a su vez puede provocar la reactivación de infecciones latentes de tipo viral como el Citomegalovirus (CMV), el que juega un importante papel en los trasplantes de órgano sólido y en el caso de pulmón la infección previa se ha asociado al desarrollo de un rechazo agudo y eventual rechazo crónico posterior (6).

La terapia profiláctica está compuesta de:

- Aciclovir por 4 meses.
- Valganciclovir por 4 meses (en pacientes con IgG negativo a CMV).
- Itraconazol por 1 año.
- Cotrimoxazol Forte trisemanal de mantención.

POSTOPERATORIO

Una vez realizado el trasplante el paciente ingresa a UTI y se mantiene dormido conectado a ventilación mecánica, de la cual es retirado una vez alcanzado un intercambio de oxígeno adecuado y recuperado conciencia.

El paciente inicia precozmente su inmunosupresión la que se monitorea con niveles plasmáticos, se efectúa profilaxis de infecciones, se retiran progresivamente los drenajes torácicos e inicia suspensión de O₂. En este periodo el apoyo de kinesiólogos especializados es fundamental por la falta de reflejos pulmonares y la necesidad de rehabilitación motora progresiva. Es también en este periodo de gran importancia el manejo y educación nutricional de los pacientes que habitualmente posterior a una cirugía de esta envergadura se ve muy comprometido. Previo al alta se realiza revisión de las suturas bronquiales por medio de Fibrobroncoscopia (FBC). Se entrega además un microespirómetro portátil para medición diaria de espirometría.

SEGUIMIENTO

Los pacientes se mantienen en control semanal con exámenes generales, niveles plasmáticos de inmunosupresión, radiografía de tórax y espirometría.

Entre el segundo y tercer mes los controles se realizan cada 15 días y luego mensuales durante el primer año.

El objetivo es detectar complicaciones en etapa precoz y así determinar una mayor protección del injerto. En nuestro grupo, a la fecha existen pacientes en seguimiento con un periodo posterior al trasplante desde 3 meses a 9 años.

COMPLICACIONES:

En nuestra experiencia podríamos clasificarlas como inmediatas, precoces y tardías; si ocurren antes o después de 6 meses del trasplante.

Hemos observado que el mayor número de complicaciones se presenta el primer año con un 63%.

INMEDIATAS:

Ocurren desde el intraoperatorio y están relacionadas al acto quirúrgico en donde pueden presentarse los mayores sangramientos y se inicia la etapa de perfusión del pulmón injertado .

a.-Disfunción primaria de injerto (DPI):

Es una de las complicaciones precoces más temida y puede presentarse entre un 10-20% en diferentes grados de severidad, se caracteriza por infiltrados pulmonares difusos e insuficiencia respiratoria (7).

En nuestra experiencia la DPI severa se ha presentado en 8 de 56 pacientes que han requerido de apoyo con Circulación extracorpórea (ECMO), el 50% de los pacientes sobrevivió a esta complicación.

b.- Rechazo hiperagudo:

Se presenta en pacientes previamente sensibilizados (PRA alto), provoca fenómenos de trombosis vascular e insuficiencia respiratoria severa (8).

Esta complicación la hemos observado en 2 pacientes, en ellos se realizó plasmaféresis y apoyo con ECMO, sin embargo ambos fallecieron antes de 72 horas.

PRECOCES:

Ocurren después de la primera semana y las más frecuentes son: infecciones, rechazo celular agudo (RCA) y lesiones de sutura.

a.- Infecciones:

Las fuentes de infección pueden venir desde el donante (se encuentra en muerte cerebral conectado a ventilación mecánica), del receptor y facilitado por las múltiples líneas vasculares utilizadas en UCI y asociado a la inmunosupresión. Los gérmenes predominantes son bacterias (9).

En nuestra casuística de 56 pacientes hubo 33 episodios de infecciones en los tres primeros meses, con predominio de foco pulmonar y bacterias del tipo Pseudomonas a ver Tabla 2.

Las infecciones por hongos precoces se presentaron en 6 pacientes dos aspergilosis invasivas, 3 no invasivas y una candidiasis sistémica.

Las infecciones virales en este periodo fueron exclusivamente por CMV, en dos casos enfermedad invasora y en siete sólo reactivación del virus sin compromiso de otros órganos.

b.-Rechazo:

El rechazo celular agudo (RCA) se presenta en general después de la primera semana y puede alcanzar hasta el 50% de los pacientes en el primer año, este puede ir desde episodios asintomáticos a cuadros severos (10).

En 27 pacientes se identificaron 39 episodios de rechazo agudo (\bar{X} 1,4 episodios por paciente), 70% el primer año post trasplante.

TABLA 2. INFECCIONES EN 56 PACIENTES TRASPLANTADOS PULMONARES: TIPO DE GERMEN Y TIEMPO POST TRASPLANTE

GERMEN	0-3m	4-6m	7-12m	>12m	TOTAL
BACTERIAS: 36					
<i>Pseudomonas a.</i>	7	4	-	2	13
<i>Acinetobacter b.</i>	2	1	-	1	4
<i>Staphylococcus a.</i>	2	2	-	2	6
<i>E Coli.</i>	2	1	1	1	5
Otros Bacilos G (-)	5	3	-	-	8
HONGOS: 11					
Aspergillosis invasiva	2	-	1	1	4
Aspergillosis no invasiva	3	1	-	1	5
Candidiasis invasora	1	-	-	1	2
VIRUS: 29					
Viremia CMV	7	1	1	1	10
Enfermedad CMV	2	3	-	2	7
Influenza	-	-	-	9	9
Otros virus	-	2	-	1	3
MICOBACTERIAS: 4					
TBC pulmonar	-	1	-	3	4
TOTAL					80

Durante los tres primeros meses post trasplante se confirmó un episodio de RCA por biopsia transbronquial en 14 pacientes. El tratamiento consistió en Metilprednisolona 1g por 3 días.

c.-Lesiones de vía aérea:

La zona de anastomosis bronquial ha sido una de las principales causas de morbi-mortalidad en el trasplante pulmonar, asociado en general a la técnica quirúrgica y a la isquemia regional. Se describe que alrededor del 20% de los pacientes presentan alguna complicación (11).

En nuestro grupo en 7 pacientes ocurrieron en forma precoz, todos cercanos a la sutura, 5 de ellos con estenosis que requirieron FBC seriadas para realizar dilatación bronquial y en 3 de ellos instalación de Stent endobronquial y en un caso cirugía con reanastomosis bronquial con excelente resultado clínico.

TARDÍAS:

Son complicaciones manifestadas después del sexto mes, persistiendo aún el RCA, aparecen los episodios de rechazo crónico (SBO), algunas lesiones de vía aérea, infecciones y neoplasias.

a.-SBO:

Constituye la principal complicación a largo plazo y la que determina la sobrevida del injerto. En la evolución del trasplante pulmonar se describe la aparición de SBO en alrededor de hasta un 50% a 5 años (12-13), en diferente grado de severidad. Los factores descritos como de riesgo son el antecedente de RCA, infecciones de tipo CMV y actualmente asociado al RGE (14-15).

En nuestro grupo hemos identificado 18 pacientes (32%) quienes desarrollaron SBO. En 7 pacientes moderado y en 6 de ellos severo; con una sobrevida \bar{X} de 18,5 meses desde el momento del diagnóstico. De los factores de riesgo asociados al desarrollo de SBO: 13 pacientes (72%) presentaron RCA previo y 4 de ellos en dos oportunidades. En nuestra serie, la mitad de los pacientes tenía antecedentes de RGE demostrado por phmetría pretrasplante y en dos pacientes posterior al injerto.

b.-Lesiones de vía aérea tardía:

Se presentaron en dos pacientes con lesiones de tipo malacia en la

zona de sutura, lo que llevó a instalación de stent endobronquial corrigiendo completamente esta complicación.

c.- Infecciones :

Después de los seis primeros meses disminuyen los episodios de infección en forma progresiva con 24 casos a 9 años de seguimiento. En este periodo se demostraron 3 episodios de tuberculosis (un paciente portador de silicosis con 2 episodios), aparecen los virus comunitarios: 5 casos de influenza común y el año 2009, 4 casos de influenza AH1N1.

d.- Neoplasias:

El uso de inmunosupresión prolongada puede facilitar el desarrollo de enfermedades neoplásicas en forma tardía (16).

En nuestro grupo, siete pacientes (12,5%) desarrollaron enfermedad neoplásica de predominio cutáneo. Hubo tres pacientes con adenocarcinoma, uno de ellos gástrico al 5º año, uno pulmonar al 4º año y uno prostático al 5º año.

Otro paciente al quinto año desarrolló un Linfoma de células T que respondió favorablemente a la terapia y al año posterior desarrolló un Mieloma múltiple muy agresivo que le ocasionó la muerte.

En general las complicaciones del trasplante pulmonar disminuyen progresivamente en el curso del tiempo, presentándose en nuestra experiencia el 63% de ellas durante el primer año (17). Ver Figura 1.

CAPACIDAD FÍSICA POSTERIOR AL TRASPLANTE

Las patologías de base que culminan en un trasplante pulmonar lo hacen por la severa alteración del intercambio gaseoso que lleva a un deterioro progresivo de la capacidad física del paciente y dependencia absoluta de O₂ aún en reposo.

En esta etapa el paciente debe abandonar su trabajo, los estudios y limitar su actividad progresivamente.

Test de caminata de 6 minutos:

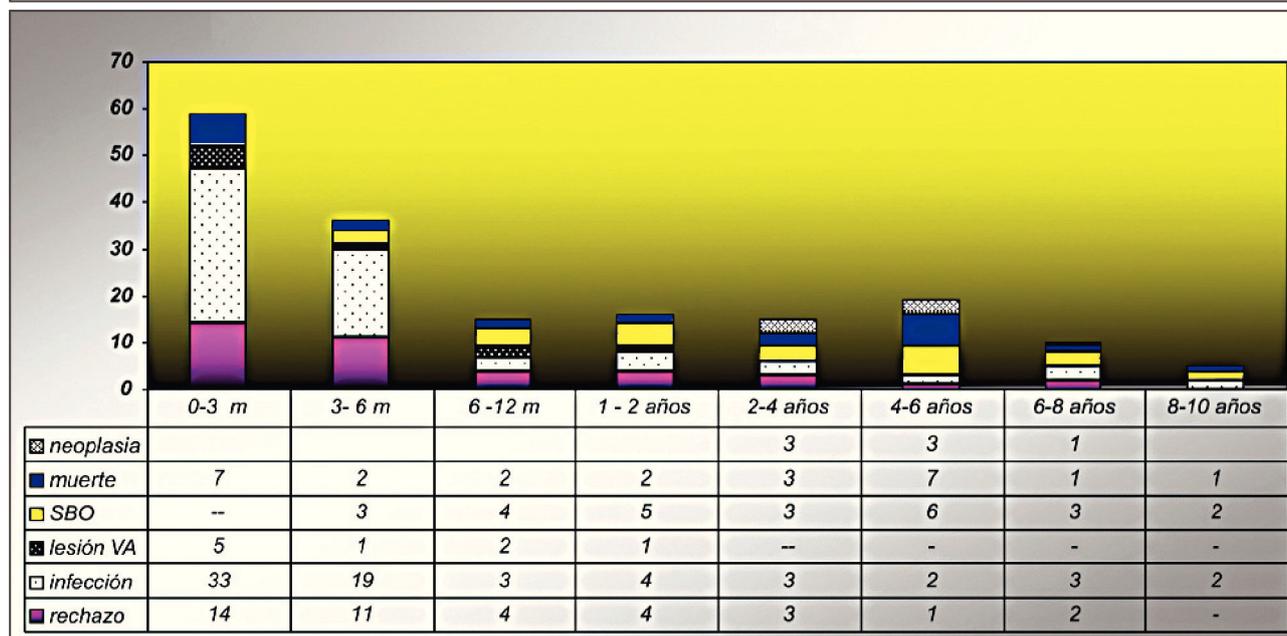
Si bien la espirometría ha sido considerada como el examen que puede llevar a la decisión de un trasplante, su deterioro es en general tardío en patologías como la fibrosis pulmonar. Es por esto que se ha incorporado la medición del test de caminata de 6 minutos (TC6 m) como un indicador de la severidad de la enfermedad (18). En este examen además de la distancia caminada es muy relevante observar el compromiso de la saturación de O₂ lo que permite establecer un pronóstico previo al deterioro espirométrico y a su vez realizar una derivación precoz a un equipo de trasplante (19).

Una vez que el paciente se ha trasplantado el TC6m es un importante indicador de la capacidad física y se correlaciona mejor con las actividades de la vida diaria que la espirometría.

En nuestros pacientes el TC6m pre trasplante fue en x 260 mts (no todos los pacientes logran realizarlo por su insuficiencia respiratoria).

En nuestro seguimiento a largo plazo el TC6m es mayor a 400 mts: a 1, 3 y 5 años en 22, 20 y 13 pacientes respectivamente.

FIGURA 1. TRASPLANTE PULMONAR Y COMPLICACIONES EN EL TIEMPO



ACTIVIDAD FÍSICA

Probablemente el principal efecto posterior al trasplante es la suspensión de oxígeno y la mejoría de la capacidad física en forma progresiva. En la primera etapa los pacientes se encuentran vinculados al Programa de Rehabilitación de Clínica Las Condes, lo que les permite un entrenamiento progresivo con monitorización cardiovascular.

De los pacientes en seguimiento a 1, 3, 5 y 7 años la actividad física, no se encuentra limitada en 26, 16, 6 y 4 pacientes respectivamente.

Sólo los pacientes que han presentado un SBO severo han requerido el uso de oxígeno nuevamente y en nuestro grupo lo han necesitado 7 pacientes.

Ver Figura 2 tipo de limitación post trasplante.

ACTIVIDAD LABORAL

Una vez superados los primeros 6 meses post trasplante, los pacientes en buenas condiciones pueden reinsertarse a su actividad laboral o estudiantil.

En nuestro grupo a los 6 meses posteriores, once pacientes realizan actividad laboral con jornada completa, siete de ellos lo hacen con jornada parcial y cinco jóvenes vuelven a estudiar.

En nuestro grupo han sido trasplantados 8 pacientes por Fibrosis quística y a la fecha 3 de ellos realizan estudios universitarios y otro ejerce jornada completa como kinesiólogo. Es importante destacar este grupo de pacientes, ya que la Fibrosis quística avanzada, requiere múltiples hospitalizaciones para terapia antibiótica con un alto costo económico, familiar y social.

SOBREVIDA

Un paciente candidato a trasplante es aquel cuya sobrevida estimada por su patología de base no sobrepasa los 2 años. Los resultados iniciales mostraron que menos del 50% de los pacientes superaban los 5 años posterior al trasplante (20). Con los nuevos esquemas inmunosupresores y el diagnóstico precoz de las complicaciones se ha observado una mejoría progresiva alcanzando alrededor de un 60% a 5 años, 30% a 10 años y 20 % a 20 años (21).

En nuestro grupo la sobrevida estimada por Kaplan Meier global al año, 3, 5 y 10 años es de 79%, 66%, 55% y 11% respectivamente, lo cual es muy semejante a lo reportado por la literatura. Ver figura 3.

CAUSAS DE MORTALIDAD

Considerando los tres los primeros meses como el periodo precoz posterior al trasplante nuestras principales causas de mortalidad fueron: dos pacientes con sepsis a gram negativo, dos pacientes con hemoptisis masiva (lesión aspergillar), dos disfunciones primarias de injerto y una hemorragia cerebral secundaria a un aneurisma no conocido previamente.

Entre las causas de mortalidad tardía, la principal fue la insuficiencia respiratoria secundaria a un SBO en etapa avanzada en ocho pacientes, tres pacientes con neumonia refractaria seguido de tres pacientes con enfermedad neoplásica.

COMENTARIO

El principal resultado observado en los pacientes trasplantados pulmonares es el cambio en su calidad de vida, permitiéndoles en su gran mayoría la independencia absoluta del oxígeno, lo que facilita la inserción familiar y laboral en forma evidente.

FIGURA 2. LIMITACIÓN DE ACTIVIDAD FÍSICA POSTERIOR AL TRASPLANTE

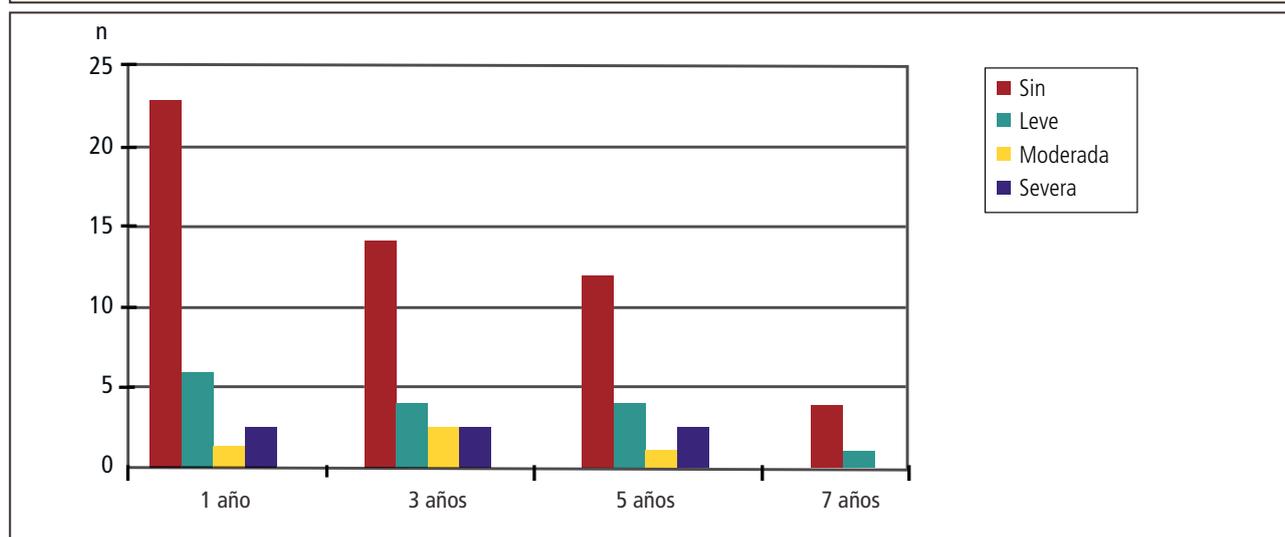
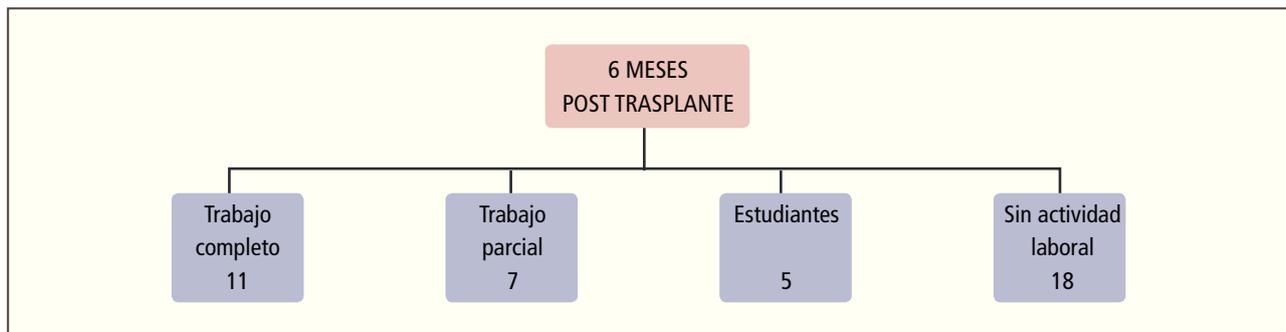


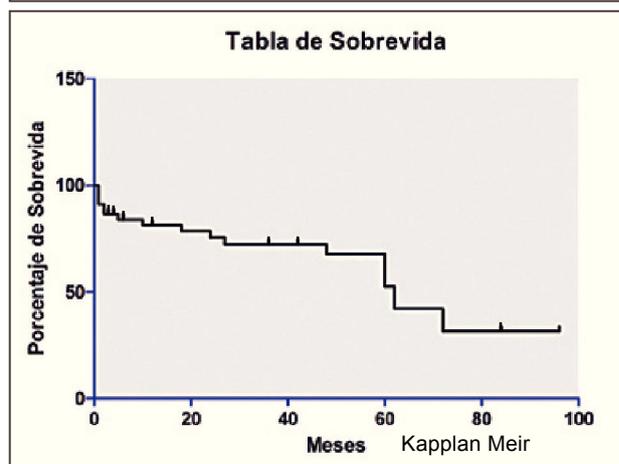
FIGURA 3. ACTIVIDAD LABORAL Y ESTUDIANTIL POSTERIOR AL TRASPLANTE PULMONAR

Los grandes problemas iniciales fueron las complicaciones asociadas a las lesiones de sutura que provocaron la muerte de muchos pacientes en los programas pioneros, pero con la mejoría de las técnicas quirúrgicas y principalmente por evolución de los nuevos inmunosupresores estos problemas se han superado en forma progresiva dando paso en la actualidad al gran dilema que es la escasez de donantes, esto último ha conducido a la priorización de pacientes en las listas de espera según puntaje de gravedad.

Es destacable que entre las indicaciones de trasplante pulmonar en nuestro grupo aparece la silicosis en seis pacientes, considerando el ambiente minero de nuestro país este puede ser un grupo de riesgo en un futuro próximo. En la literatura existen solo escasos reportes de trasplante pulmonar en esta patología (22).

En nuestro medio la tarea es aún ardua, debido principalmente a la falta de cobertura económica para la gran mayoría de los pacientes que requieren un trasplante pulmonar, la no existencia de programas de salud pública que consideren esta alternativa terapéutica, la limitación de exámenes para pacientes hipersensibilizados y la escasez progresiva de donantes efectivos.

A lo anterior debe mencionarse el muy escaso desarrollo de los programas de trasplante pulmonar pediátrico, principalmente en niños secuestrados por adenovirus o con Fibrosis quística avanzada, para este grupo el acceso a un donante en muerte cerebral es muy ocasional, y

FIGURA 4. CURVA DE SOBREVIVENCIA DE PACIENTES TRASPLANTADOS PULMONARES

debe plantearse en un futuro próximo el trasplante con donante vivo relacionado.

A pesar de las dificultades mencionadas, Clínica Las Condes cuenta con un programa de trasplante pulmonar pionero a nivel nacional, con resultados comparables a grandes centros internacionales y se basa principalmente en la conformación de un equipo multidisciplinario con un gran compromiso con los pacientes del programa.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Studer S, Levy R, McNeil K, Orens J. Lung transplant outcomes: a review of survival, graft function, physiology, health-related quality of life and cost-effectiveness. *Eur Respir J* 2004; 24: 674-685.
2. Corris P and Christie J. Update in Transplantation 2007. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1062-1067.
3. Gries CJ, Mulligan MS, Edelman JD, Raghu G, Curtis JR, Goss CH. Lung allocation score for lung transplantation: impact on disease severity and survival. *Chest* 2007;132:1954-1961.
4. Mason D. Lung transplantation 2007: we are making progress. *Current Opinion in Organ Transplantation* 2007; 12:451-452.
5. Fishman J. Infection in Solid-Organ Transplant Recipients. *N Engl J Med* 2007;357:2601-14.
6. Eid A and. Razonable R. Cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients advances lead to new challenges and opportunities: *Current Opinion in Organ Transplantation* 2007;12:610-617.
7. Hoffman S, Robinson N and Christie J. Primary graft dysfunction. *Current*

Opinion in Organ Transplantation 2007; 12:473-478.

8. Hadjiliadis D, Chaparro C, Reinsmoen N, Gutierrez C, Singer L, Hutcheon M, 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-S254.
9. Fischer S. Infections Complicating Solid Organ Transplantation *Surg Clin N Am* 2006; 86 : 1127-1145.
10. Snell GI, Boehler A, Glanville AR, et al. Eleven years on: a clinical update of key areas of the 1996 lung allograft rejection working formulation. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:423-30.
11. Murthy S. Anastomotic airway complications following lung transplantation *Current Opinion in Organ Transplantation* 2007: 12:453-458.
12. Estenne M, Hertz MI. Bronchiolitis obliterans after human lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:440-444.
13. Belperio J, Weigt S, Fishbein M, and Lynch J. Chronic Lung Allograft Rejection Mechanisms and Therapy. *Proc Am Thorac Soc* 2009 ; 6: 108-121, 2009.
14. Cantu E, Appel JZ, Hartwig MG, et al. Early fundoplication prevents chronic allograft dysfunction in patients with gastroesophageal reflux disease. *Ann Thorac Surg* 2004;78:1142-51.
15. Blondeau K, Mertens V, Vanaudenaerde B, Verleden G, Van Raemdonck D, Sifrim D. Nocturnal Weakly Acidic Reflux Promotes Aspiration of Bile Acids in Lung Transplant Recipients. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:141-8.
16. Paranjothi S, Yusef RD, Kraus MD, et al. Lymphoproliferative disease after lung transplantation: comparison of presentation and outcome of early and late cases. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20:1054-1063.
17. Parada MT, Mascaró J, Gil R, Undurraga A, Espinoza R, Herzog, C et al. Trasplante pulmonar: evolución y complicaciones. Experiencia de Clínica las Condes. *Rev Chil Enf Respir* 2003; 19: 84-92.
18. Lama VN, Flaherty KR, Toews GB, Colby TV, Travis WD, Long Q, et al. Prognostic value of desaturation during a 6-minute walk test in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1084-1090.
19. Lederer DJ, Arcasoy SM, Wilt JS, D'Ovidio F, Sonett JR, Kawut SM. Six-minute-walk distance predicts waiting list survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:659-664.
20. Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, et al. Effect of diagnosis on survival Benefit of lung transplantation for end-stage lung disease. *Lancet* 1998;351:24-27.
21. McCurry KR, Shearon TH, Edwards LB, et al. Lung transplantation in the United States, 1998–2007. *Am J Transplant* 2008; 9:942–958.
22. Parada MT, Aliste V, Rodríguez P, Fica M, , Herzog C, Calabrán L et al. Silicosis y trasplante pulmonar. *Rev Chil Enf Respir* 2007;23:99-105

La autora declara no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.