



Original

## Trasplante pulmonar en la fibrosis pulmonar idiopática y otras enfermedades pulmonares intersticiales

Cristina Berastegui<sup>a</sup>, Víctor Monforte<sup>a</sup>, Carlos Bravo<sup>a</sup>, Joan Sole<sup>b</sup>, Joan Gavalda<sup>c</sup>, Luis Tenório<sup>d</sup>, Ana Villar<sup>a</sup>, M. Isabel Rochera<sup>e</sup>, Mercè Canela<sup>b</sup>, Ferran Morell<sup>a</sup> y Antonio Roman<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Servei de Pneumologia, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Hospital General Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

<sup>b</sup> Servei de Cirurgia Toràctica, Hospital General Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

<sup>c</sup> Servei de Malalties Infeccioses, Hospital General Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

<sup>d</sup> Servei de Cures Intensives, Hospital General Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

<sup>e</sup> Servei d'Anestesiologia, Hospital General Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 9 de enero de 2013

Aceptado el 20 de junio de 2013

On-line el xxx

#### Palabras clave:

Trasplante pulmonar

Enfermedad pulmonar intersticial

Fibrosis Pulmonar

### RESUMEN

**Fundamento y objetivo:** Las enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) constituyen, después del enfisema, la segunda indicación de trasplante pulmonar (TP). El objetivo del presente estudio es la revisión de los resultados del TP en la EPI en el Hospital Vall d'Hebron (Barcelona).

**Pacientes y método:** Se estudian retrospectivamente 150 pacientes, 87 (58%) varones, con una edad media de 48 años (extremos 20-67), en los que se indicó un TP por una EPI entre agosto de 1990 y enero de 2010, y que representan el 30% del total de TP (150/496) realizados en Cataluña. Ciento cuatro (69%) fueron trasplantes unipulmonares (TUP), y 46 (31%), trasplantes bipulmonares (TBP). Los diagnósticos postoperatorios fueron: 94 (63%) neumonía intersticial usual, 23 (15%) neumonía intersticial no específica, 11(7%) neumonía intersticial no clasificable y un 15% miscelánea. Se describen los resultados funcionales, las complicaciones y la supervivencia.

**Resultados:** La supervivencia actuarial fue del 87, 70 y 53% a uno, 3 y 5 años, respectivamente. Las causas de muerte más frecuentes incluyen la disfunción precoz del injerto y el desarrollo de rechazo crónico en forma de bronquiolitis obliterante (BOS). El incremento medio postoperatorio de la capacidad vital forzada y del *forced expiratory volume in the first second* (FEV<sub>1</sub>, «volumen espiratorio forzado en el primer segundo») fue similar en el TUP y el TBP. El mejor FEV<sub>1</sub> posterior al TP se alcanzó al décimo mes (extremos 1-36). El 16% de los pacientes se reintegró al trabajo. En algún momento de la evolución se diagnosticó rechazo agudo, confirmado histológicamente en 53 (35%) pacientes. La prevalencia de BOS entre los supervivientes fue del 20% al año, 45% a los 3 años y del 63% a los 5 años.

**Conclusión:** El TP es hasta ahora el único tratamiento capaz de alargar la vida de los pacientes con EPI avanzada y en nuestro medio ha permitido que uno de cada 6 pacientes haya vuelto a trabajar. Sin embargo, el rechazo crónico sigue siendo el principal problema a resolver en el futuro.

© 2013 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Lung transplantation in pulmonary fibrosis and other interstitial lung diseases

### ABSTRACT

#### Keywords:

Lung transplantation

Interstitial lung disease

Pulmonary fibrosis

**Background and objective:** Interstitial lung disease (ILD) is the second indication for lung transplantation (LT) after emphysema. The aim of this study is to review the results of LT for ILD in Hospital Vall d'Hebron (Barcelona, Spain).

**Patients and methods:** We retrospectively studied 150 patients, 87 (58%) men, mean age 48 (r: 20-67) years between August 1990 and January 2010. One hundred and four (69%) were single lung transplants (SLT) and 46 (31%) bilateral-lung transplants (BLT). The postoperative diagnoses were: 94 (63%) usual

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [aroman@vhebron.net](mailto:aroman@vhebron.net) (A. Roman).

interstitial pneumonia, 23 (15%) nonspecific interstitial pneumonia, 11 (7%) unclassifiable interstitial pneumonia and 15% miscellaneous. We describe the functional results, complications and survival. **Results:** The actuarial survival was 87, 70 and 53% at one, 3 and 5 years respectively. The most frequent causes of death included early graft dysfunction and development of chronic rejection in the form of bronchiolitis obliterans (BOS). The mean postoperative increase in forced vital capacity and forced expiratory volume in the first second (FEV<sub>1</sub>) was similar in SLT and BLT. The best FEV<sub>1</sub> was reached after 10 (r: 1-36) months. Sixteen percent of patients returned to work. At some point during the evolution, proven acute rejection was diagnosed histologically in 53 (35%) patients. The prevalence of BOS among survivors was 20% per year, 45% at 3 years and 63% at 5 years. **Conclusions:** LT is the best treatment option currently available for ILD, in which medical treatment has failed.

© 2013 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

Las enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) son un grupo heterogéneo de enfermedades que tiene como denominador común la desestructuración progresiva del parénquima pulmonar y la consecuente evolución de los que las padecen a insuficiencia respiratoria crónica<sup>1</sup>. La incidencia de EPI 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<sup>2-4</sup>. En general, este grupo de enfermedades tiene mal pronóstico, especialmente en el caso de la neumonía intersticial usual (NIU) o fibrosis pulmonar idiopática (FPI), donde la media de supervivencia oscila entre 2,8-3,2 años desde el momento del diagnóstico<sup>5</sup>. Los ensayos clínicos con fármacos antifibróticos que se han estudiado no han demostrado una mejoría de la supervivencia de los pacientes con FPI<sup>6-8</sup>, si bien con la pirfenidona hay datos que apuntan a una disminución del 30% en su progresión<sup>9,10</sup>. Ante esta situación, el trasplante pulmonar (TP) ha sido considerado desde hace 2 décadas como la mejor posibilidad de alargar la vida y de incrementar la capacidad de esfuerzo y la calidad de vida de estos pacientes<sup>11</sup>. En efecto, el TP ha demostrado mejorar la supervivencia de los pacientes con FPI comparado con los pacientes que permanecen en lista de espera<sup>11</sup>. Por ello, el Consenso Internacional de TP actualmente vigente<sup>12</sup> especifica que este procedimiento quirúrgico debería considerarse desde el momento del diagnóstico. Esta conducta es especialmente trascendente, porque estos pacientes tienen un pronóstico muy incierto, pudiendo presentar empeoramientos súbitos hacia la insuficiencia respiratoria<sup>13</sup>, y además sabiendo que el tiempo de espera para el TP es habitualmente largo. 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 Eurotransplant<sup>14</sup>, que llega al 33% en el caso de los programas americanos<sup>15</sup>. En España, la mortalidad global en lista de espera ha oscilado entre el 6 y el 10%, siendo mucho mayor la de los pacientes con EPI, que en 2009 representó el 43% de la mortalidad global en lista de espera<sup>16</sup>.

Existen datos firmes de actividad y supervivencia de los pacientes que reciben un TP por FPI provenientes, en especial, del Registro Internacional de Trasplante Pulmonar y de algunas pocas series de pacientes<sup>17-19</sup>. Sin embargo, no existe una descripción clínica detallada y contrastable en el preoperatorio y postoperatorio, lo cual hace que sea 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 EPI que fueron tratados mediante este procedimiento a lo largo de 20 años desde el inicio del programa y en un solo centro.

## Pacientes y método

Se recogieron retrospectivamente los datos de los pacientes adultos (> 18 años) que recibieron un TP por EPI realizado en Cataluña durante un período de 20 años, desde agosto de 1990 a

enero de 2010. 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 EPI. Los pacientes fueron considerados candidatos a TP por presentar un estado avanzado de la enfermedad con escasas expectativas de vida, edad inferior a 65 años para el trasplante unipulmonar (TUP) e inferior a 60 para el bipulmonar (TBP), ausencia de enfermedad progresiva e irreversible en otros órganos y de otras contraindicaciones médicas o quirúrgicas. Para la inclusión en la lista de espera se siguieron los consensos establecidos<sup>12,17,20</sup>.

En el caso de los pacientes con EPI como primera elección se indicó un TUP. Se trasplantó preferentemente el pulmón con peor perfusión demostrada por gammagrafía pulmonar y con una diferencia > 10% entre los 2 pulmones. A los pacientes colonizados por bacterias o que presentaran expectoración crónica les fue indicado un TBP, técnica que también se consideró como de primera elección en aquellos con edad < 50 años.

El tratamiento inmunodepresor postoperatorio se realizó en todos los pacientes mediante la combinación de ciclosporina o tacrolimus, azatioprina, micofenolato mofetil o ácido micofenólico, y glucocorticoides. El diagnóstico de rechazo agudo se estableció por el estudio anatomopatológico de biopsias pulmonares, lo que se conoce en la nomenclatura de trasplante como rechazo agudo demostrado por biopsia (RADB), utilizándose la nomenclatura internacional para la graduación del rechazo agudo, que va incrementándose en gravedad desde A0 (ausencia) a A4 (rechazo agudo celular grave)<sup>21,22</sup>. Se realizó profilaxis antibacteriana perioperatoria, antiviral y antifúngica. Desde junio de 1993 se realizó profilaxis con ganciclovir intravenoso para prevenir la infección por citomegalovirus (CMV) en todos los pacientes seropositivos. De 2000 a 2002 se utilizó ganciclovir oral con la misma indicación, y desde 2003 hasta el momento del cierre del estudio, valganciclovir durante los primeros 4 a 6 meses del postoperatorio<sup>23,24</sup>. Todos los pacientes recibieron profilaxis con cotrimoxazol y anfotericina B nebulizada de por vida<sup>25</sup>.

## Análisis estadístico

Los datos 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 intervalo 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  $p < 0,05$ . Para los cálculos de la supervivencia se utilizó el método de Kaplan-Meier y el log rank para las comparaciones entre grupos. Se definió como mortalidad perioperatoria la que ocurre desde la intervención al día 30 del postoperatorio, y como mortalidad tardía, aquella desde el día 30 en adelante.

**Resultados**

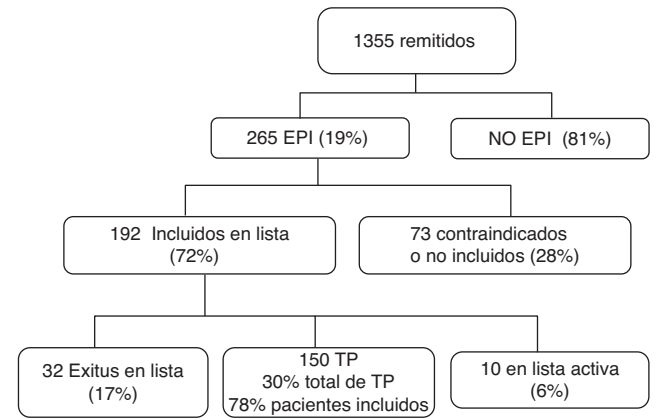
*Población y diagnósticos*

Durante el período estudiado fueron remitidos al programa 1.355 pacientes adultos con diferentes enfermedades respiratorias como potenciales candidatos a TP. De ellos, al cierre del estudio, 496 (36%) pacientes habían sido trasplantados y 27 permanecían en lista de espera. Del total de pacientes remitidos, 265 (19%) estaban afectados de EPI, tal como se puede ver en la **figura 1**. El tiempo medio de evolución desde el diagnóstico de EPI a la inclusión en lista de trasplante fue de 3,5 años (extremos 1-16) que, en el caso de los pacientes afectados de NIU, fue de 2,5 años (extremos 2-4,8).

En el estudio preoperatorio todos los pacientes presentaban disnea de pequeños esfuerzos que les limitaba gravemente la vida. Ciento cuarenta y dos (95%) de los pacientes se trataban con oxigenoterapia continua domiciliaria. En 32 (21%) pacientes se observó una colonización por bacterias del tracto respiratorio, hecho que motivó la indicación de TBP. Se realizó angioplastia sobre lesión coronaria única antes de proceder al TP en 2 pacientes. Los diagnósticos definitivos, una vez realizado el estudio anatómopatológico del pulmón explantado, fueron: NIU en 94 (63%), neumonía intersticial no específica (NINE) en 23 (15%), neumonía intersticial no clasificable en 11 (7%), histiocitosis de células de Langerhans en 8 (5%), neumonitis por hipersensibilidad en 4 (3%), sarcoidosis en 4, neumonía intersticial descamativa en 2, neumonías intersticiales agudas en 2, neumonitis posradioterapia en uno y neumonía de células gigantes en otro.

*Intervención y complicaciones*

Se realizó un TUP en 104 (69%) pacientes (derecho en 43 e izquierdo en 61) y un TBP en 46 (31%). Se aplicó una estrategia de trasplante urgente en 10 (6,6%) pacientes. La mortalidad intraoperatoria fue del 3,3% (5/150) y acació únicamente en los TUP. La mortalidad perioperatoria a los 30 días fue del 21% (32 pacientes). Las características demográficas de los pacientes y las complicaciones perioperatorias y postoperatorias más relevantes se recogen en la **tabla 1**. Globalmente, un 28% de los pacientes presentó algún episodio de infección tras el TP. La media de episodios de infección bacteriana fue de 2,8 por paciente (extremos 1-11). Sesenta y cinco (35%) de los episodios de infección bacteriana ocurrieron durante los primeros 100 días del trasplante. El 29% (44/150) de los pacientes presentaron al menos un episodio de viremia por CMV. En 16 (11%) de estos pacientes se diagnosticó enfermedad por CMV. Se presentó infección fúngica invasora en 3 (2%) pacientes.



**Figura 1.** Pacientes con diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial remitidos para trasplante pulmonar durante un período de 20 años. EPI: enfermedad pulmonar intersticial.

Se sospechó rechazo agudo en 89 pacientes; en 53 de ellos (35%) se diagnosticó mediante RADB. La incidencia de RADB temprano (45 días) fue del 26%, y la del tardío, del 9%. En 48 (91%) pacientes el grado histológico de rechazo agudo fue inferior a A3 y en 5 (9%) la gradación fue A3 o superior. El 93% de los RADB ocurrieron durante los primeros 6 meses del trasplante, con una media de 28 días transcurridos desde el TP a su diagnóstico. En 16 (30%) de estos 53 pacientes se diagnosticó más de un episodio de RADB. En 14 de ellos el segundo episodio tuvo lugar durante el primer año del TP, con una media de 164 días desde el TP al segundo episodio de RADB. El rechazo crónico o disfunción crónica del injerto (bronquiolitis obliterante [BOS]) representa la primera causa de mortalidad a largo plazo y su prevalencia aumenta con el tiempo de seguimiento entre los supervivientes (**tabla 1**). Fue más frecuente la incidencia y más precoz la aparición de BOS en los TUP (**tabla 1**).

Todos los pacientes que consiguieron superar el postoperatorio presentaron una mejoría funcional: los mejores valores de la espirometría se observaron a una media (DE) de 10,8 (9,6) meses de la intervención (**tabla 2**). Durante el seguimiento todos los pacientes que superaron el postoperatorio presentaron una mejoría de su calidad de vida que permitió la retirada de la oxigenoterapia y la recuperación de la capacidad física hasta un nivel que posibilitó el retorno a una vida normal en la mayoría de ellos. Se observó un incremento de la *forced vital capacity* (FVC, «capacidad vital forzada») y del *forced expiratory volume in the first second* (FEV<sub>1</sub>, «volumen espiratorio forzado en el primer segundo»)

**Tabla 1**

Comparación entre trasplantes unipulmonar y bipulmonar de las complicaciones perioperatorias (30 días) y a largo plazo más relevantes

Variable	TP en EPI	TUP	TBP	p
Pacientes	150	103	47	
Edad media (extremos), años	48 (20-67)	52 (51-67)	44 (20-60)	0,0001
Sexo varón	87	59	28	0,53
CEC	16 (15%)	7 (9,8%)	9 (28%)	0,017
Reintervenciones	13 (12%)	5 (7%)	8 (25%)	0,011
Resecciones	4	3	1	0,78
Estenosis bronquiales tratadas	11 (11%)	7 (9,8%)	4 (12,5%)	0,68
Dehiscencia sutura	3	0	3	
DPI	34 (23%)	18	16	0,3
Episodios de infección	2,8 (extremos 1-11)			
RADB	53	29	24	0,103
Supervivencia 5 años	53%	49%	57%	0,35
BOS (5 a)	63%	79%	43%	0,03
Media meses del TP al BOS	39 (20)	23 (15)	51 (11)	0,021

BOS: rechazo crónico o disfunción crónica del injerto (bronquiolitis obliterante); CEC: circulación extracorpórea; DPI: disfunción primaria del injerto; EPI: enfermedad pulmonar intersticial; RADB: rechazo agudo demostrado por biopsia.

**Tabla 2**  
Comparación de la evolución de la función pulmonar entre trasplantes unipulmonar y bipulmonar en pacientes supervivientes durante más de 180 días

Variable	TP en EPI	TUP	TBP	P
Pacientes	103	71	32	
Edad media (extremos), años	49 (25-67)	52 (27-67)	44 (25-61)	0,05
Sexo varón	65 (63%)	43 (60,5%)	22 (68,7%)	0,42
Talla (cm)	165	163	167	
FVC preoperatoria (ml)	1.511 (575)	1.511 (575)	1.730 (761)	0,19
FVC preoperatoria (%)	40	41	38	
FEV <sub>1</sub> preoperatoria (ml)	1.392 (516)	1.329 (516)	1.292 (513)	0,75
Mejor FVC postoperatoria (ml)	2.390 (725)	2.412 (799)	2.749 (873)	0,06
Mejor FEV <sub>1</sub> postoperatoria (ml)	1.920 (632)	1.955 (526)	2.190 (799)	0,15
Meses del TP al mejor FEV <sub>1</sub>	10,8 (9,6)	9,13 (7)	14 (11)	0,05

FVC: *forced vital capacity* («capacidad vital forzada»); FEV<sub>1</sub>: *forced expiratory volume in the first second* («volumen espiratorio forzado en el primer segundo»); TBP: trasplante bipulmonar; TP: trasplante pulmonar; TUP: trasplante unipulmonar.

que fue similar entre los TUP y los TBP (tabla 2). El 16% de los pacientes volvió a su trabajo previo.

### Supervivencia

La supervivencia actuarial (Kaplan-Meier) fue del 87% al año, 70% a los 3 años y del 53% a los 5 años. No se observaron diferencias significativas en la supervivencia de los TBP respecto a los TUP, tal como se observa en la figura 2. Las causas de muerte precoz fueron la mortalidad intraoperatoria (3%) y la disfunción primaria del injerto (23%); las causas de muerte tardías fueron el desarrollo de BOS (38%) y las infecciones (19%). Refiriéndonos exclusivamente a los pacientes afectados de NIU y haciendo un análisis comparativo con el grupo no NIU, solo se observaron diferencias significativas en el tiempo en lista activa de TP, de tal forma que los pacientes con NIU esperaron de media 84 días menos.

### Discusión

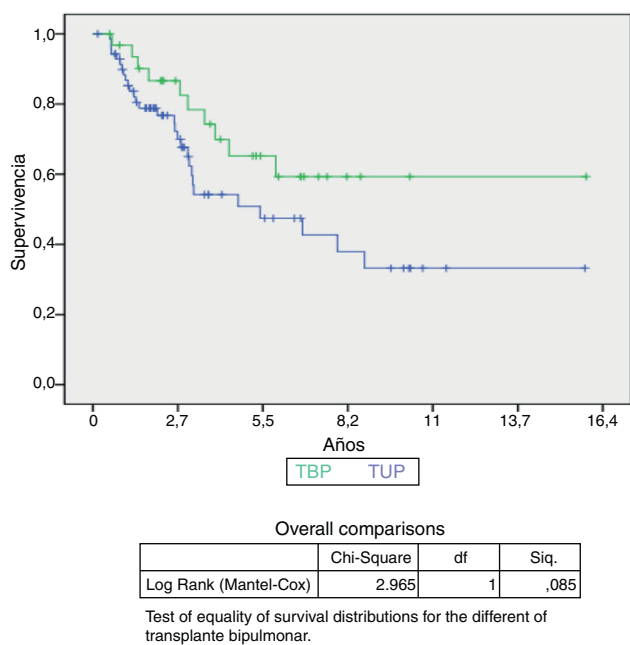
El TP es el único tratamiento que ha demostrado ser capaz de alargar la supervivencia en pacientes afectados de EPI, especialmente en los que tienen FPI<sup>18</sup>. Hace ya 14 años que se demostró

que el riesgo de muerte de estos pacientes es menor a partir del tercer mes del postoperatorio del TP comparado con su permanencia en lista de espera<sup>11</sup>. Sin embargo, solo un reducido número de pacientes llegan al TP. Se podría establecer una aproximación de que no más del 2-3% de los casos incidentes reciben un TP como tratamiento. En general, esto se debe a que un porcentaje alto de los pacientes podrían encontrarse en una edad que no los haga elegibles para TP y, por lo tanto, los pacientes mayores no hayan sido remitidos para TP en nuestro centro. En el presente estudio, el 56% de los pacientes con EPI considerados para TP son finalmente trasplantados. Este dato es mejor que el observado en otras series, en que oscila entre el 8 y el 20%<sup>26</sup>.

En la presente serie uno de cada 3 pacientes trasplantados lo fue por una EPI. Este número es superior si se compara con los datos del RISH&LT<sup>18</sup>, en donde el 20% de los TP realizados se hicieron en pacientes con FPI, a lo que se añade un 3,8% más de una miscelánea de sarcoidosis y otras EPI más raras. Esto mismo ocurre en la serie de pacientes de St. Louis donde la fibrosis pulmonar representa tan solo un 10% del total de TP<sup>19</sup>. Estas diferencias en el porcentaje de pacientes trasplantados parecen evidenciar disparidades en el acceso de los pacientes al TP en distintas partes del mundo. En cualquier caso, la actividad trasplantadora a nivel mundial ha ido incrementando progresivamente el porcentaje de pacientes con EPI y disminuyendo el de otras afecciones, en especial la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la hipertensión arterial pulmonar<sup>18</sup>.

Uno de los resultados relevantes y no descritos previamente de la presente serie es el detalle de los distintos diagnósticos de EPI que han motivado el TP. Esto es importante ya que su pronóstico está claramente relacionado con el tipo de afectación histológica<sup>5</sup>, teniendo mejor pronóstico las formas de NINE. En el caso de la NIU, los consensos vigentes actuales consideran que se debería plantear el TP inmediatamente tras el diagnóstico de FPI, y no existen guías claras para otras formas de EPI<sup>12,20</sup>. En nuestra experiencia, la única diferencia significativa es un mayor tiempo de espera para los pacientes con EPI no NIU. Este es un tema de gran importancia, ya que se ha calculado que la oportunidad real para el TP no va más allá de unos 22 meses en el caso de la FPI<sup>27</sup>.

En el momento de ser remitidos para TP, la FVC media fue del 40%. Estos valores son inferiores a los que se recomiendan como límite para la remisión al TP en los consensos vigentes y también contrastan con los publicados en otras series<sup>19</sup>. Así, el grupo de St. Louis<sup>19</sup> describe unos valores de FVC en el preoperatorio de los pacientes con FPI sensiblemente superiores. Este hecho también puede impactar en una mayor mortalidad en lista de espera. Esta última fue del 17%, cifra relativamente baja en comparación con los datos publicados en la literatura médica<sup>14,19,28</sup>. Este resultado probablemente se debe a un tiempo de espera relativamente bajo para TP en nuestro medio. En definitiva, la ausencia de un tratamiento médico eficaz y una evolución impredecible hacen que sea de extrema importancia la



**Figura 2.** Análisis de supervivencia (Kaplan-Meier) en 103 pacientes sometidos a trasplante bipulmonar y unipulmonar por enfermedad pulmonar intersticial. EPI: enfermedad pulmonar intersticial; TBP: trasplante bipulmonar; TUP: trasplante unipulmonar.

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 tratamientos celulares emergentes, pero el médico que diagnostica a un paciente de EPI 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 afecta a sus posibilidades de supervivencia.

En la presente serie, 2 de cada 3 pacientes recibieron un TUP y uno de cada 3 un TBP. Este dato es similar al publicado por Meyers et al.<sup>19</sup>, en donde el 29% de los pacientes trasplantados por EPI recibieron un TBP, fundamentalmente por la presencia de infección bronquial persistente. En la presente serie, además de la infección, se consideró indicación de TBP la edad inferior a 50 años. Esto se hizo por considerar que un TBP supone una reserva de función pulmonar de mayor calidad para un grupo de pacientes con mayor expectativa de vida. En nuestro medio, esta política tiene algunas consecuencias importantes. Por una parte, el tiempo de espera para un TBP llega habitualmente a ser el doble que para un TUP. Por otra parte, el TUP representa una mejor distribución de recursos y una intervención de potencial menor riesgo para el paciente. Sin embargo, globalmente, nuestros resultados en términos de supervivencia y prevalencia de BOS apuntan a la idea de que esta estrategia es adecuada.

Los pacientes con EPI presentan una curva de supervivencia algo peor que la de otras enfermedades<sup>18</sup>, y en este dato podrían incidir factores confusores como la mayor edad y mayor comorbilidad en este grupo de pacientes. La supervivencia observada fue similar entre el TUP y el TBP, y sus cifras están en consonancia con los datos existentes en la bibliografía. Así, Meyers et al.<sup>19</sup> no encontraron diferencias en la supervivencia entre 32 TUP y 13 TBP. Sin embargo, Meyer et al.<sup>29</sup> compararon 636 TUP frente a 185 TBP procedentes de la base de datos de la *United Network Organ Sharing* y observaron que los pacientes < 60 años tienen mayor supervivencia si han recibido un TUP. En este sentido, Whelan et al.<sup>30</sup>, con datos de 830 pacientes afectados de EPI, identificaron que el TBP era un factor de riesgo independiente de mortalidad a 90 días. Por el contrario, otro estudio<sup>31</sup> encontró que el TUP tenía peor supervivencia en una serie de un solo centro. El trabajo, con una metodología mejor, fue publicado por Thabut et al.<sup>15</sup>, quienes, en un estudio sobre 3.327 pacientes sometidos a TP por EPI, no encuentran diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia entre ambos tipos de TP, después de corregir los factores confusores.

Otro resultado relevante es la mejoría funcional que ofrece el TP, que es notable y sin diferencias entre el TUP y el TBP. Este hecho ya es conocido, aunque su cuantificación no está claramente determinada. En un único estudio publicado no se encontraron diferencias<sup>19</sup> entre TUP y TBP en 45 pacientes con EPI, y se observó una mejora del FEV<sub>1</sub> de alrededor de 600 cc, cifra inferior a la observada por nosotros. Serán necesarios más estudios para establecer la mejoría funcional de los distintos tipos de TP en EPI y sus potenciales variaciones regionales.

Las complicaciones infecciosas e inmunológicas del postoperatorio fueron frecuentes, hecho bien conocido. La BOS representa la primera causa de muerte durante el seguimiento a largo plazo, compitiendo con las infecciones, tal como está descrito en la bibliografía<sup>18</sup>. Sin embargo, Thabut et al.<sup>15</sup>, en el análisis realizado en pacientes con EPI del registro internacional, observaron que los episodios de infección representaron la primera causa de muerte. La complicación más relevante fue la BOS, que representa en la serie descrita la principal causa de muerte, observándose una aparición más precoz en los TUP.

Por último, destaca la incidencia de neoplasias como causa de muerte durante la evolución y seguimiento de estos pacientes. En

datos previamente publicados ya se observa una mortalidad relevante por neoplasias, que se cifra en torno al 6-12% en función de las series<sup>15</sup>. Esto se ha relacionado con el tabaquismo previo al TP o incluso con algunas infecciones virales, como el virus herpes 8, asociadas al estado de inmunodepresión del paciente.

Sin embargo, la principal limitación del estudio se debe a su carácter retrospectivo. A pesar de dicha limitación, los datos epidemiológicos de TP en EPI, la situación de los pacientes al ser remitidos para TP, así como el análisis de la mejora de la función pulmonar, la calidad de vida y las complicaciones 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 aportan información relevante del TP para las EPI en nuestro medio, que están en consonancia con otras escasas series de pacientes publicadas, tanto en la supervivencia como en las complicaciones. El TP, cuando es posible, es el tratamiento con más ventajas para los pacientes con EPI mientras no exista un tratamiento médico efectivo. Estos resultados apoyan definitivamente el uso del TP como tratamiento de elección en pacientes seleccionados afectados de enfermedades pulmonares difusas.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

1. Antó JM, Cullinan P. Clusters, classification and epidemiology of interstitial lung diseases: Concepts, methods and critical reflections. *Eur Respir J Suppl.* 2001;32:101s-6s.
2. Fernández Pérez ER, Daniels CE, Schroeder DR, St Sauver J, Hartman TE, Bartholmai BJ, et al. Incidence, prevalence, and clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis: A population-based study. *Chest.* 2010;137:129-37.
3. Demedts M, Thomeer M. New classifications and concepts of pathogenesis and management of diffuse interstitial lung diseases. *Verh K Acad Geneeskd Belg.* 2003;65:337-50.
4. Xaubet A, Ancochea J, Morell F, Rodríguez-Arias JM, Villena V, Blanquer R, et al. Report on the incidence of interstitial lung diseases in Spain. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2004;21:64-70.
5. Flaherty KR, Toews GB, Travis WD, Colby TV, Kazerooni EA, Gross BH, et al. Clinical significance of histological classification of idiopathic interstitial pneumonia. *Eur Respir J.* 2002;19:275-83.
6. Raghu G, Brown KK, Costabel U, Cottin V, du Bois RM, Lasky JA, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with etanercept: An exploratory, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178:948-55.
7. King TE, Safrin S, Starko KM, Brown KK, Noble PW, Raghu G, et al. Analyses of efficacy end points in a controlled trial of interferon-gamma 1b for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2005;127:171-7.
8. Raghu G, King Jr TE, Behr J, Brown KK, du Bois RM, Leconte I, et al. Quality of life and dyspnoea in patients treated with bosentan for idiopathic pulmonary fibrosis (BUILT-1). *Eur Respir J.* 2010;31:118-23.
9. Azuma A. Pirfenidone treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Ther Adv Respir Dis.* 2012;6:107-14.
10. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): Two randomised trials. *Lancet.* 2011;377:1760-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60405-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60405-4).
11. 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;351:24-7.
12. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan JJ, et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update—A consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2006;25:745-55.
13. Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, Brown KK, Kaner RJ, King Jr TE, et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:636-43.
14. De Meester J, 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;20:518-24.
15. Thabut G, Christie JD, Ravaud P, Castier Y, Dauriat G, Jebrak G, et al. Survival after bilateral versus single-lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med.* 2009;151:767-74.
16. Organización Nacional de Trasplantes. Trasplante pulmonar. España 2009. ONT; 2013. Disponible en: <http://www.ont.es>

17. Roman A, Ussetti P, Sole A, Zurbano F, Borro JM, Vaquero JM, et al. Guidelines for the selection of lung transplantation candidates. *Arch Bronconeumol*. 2011;47:303–9.
18. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dobbels F, Kirk R, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-eighth Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report–2011. *J Heart Lung Transplant*. 2011;30:1104–22.
19. 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;120:99–107.
20. 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;17:703–9.
21. Yousem SA, Berry GJ, Cagle PT, Chamberlain D, Husain AN, Hruban RH, 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.
22. Stewart S, Fishbein MC, Snell GI, Berry GJ, Boehler A, Burke MM, et al. Revision of the 1996 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of lung rejection. *J Heart Lung Transplant*. 2007;26:1229–42.
23. Monforte V, Lopez C, Santos F, Zurbano F, de la Torre M, Sole A, et al. A multicenter study of valganciclovir prophylaxis up to day 120 in CMV-seropositive lung transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009;9:1134–41.
24. Monforte V, Roman A, Gavalda J, Bravo C, Gispert P, Pahissa A, et al. Preemptive therapy with intravenous ganciclovir for the prevention of cytomegalovirus disease in lung transplant recipients. *Transplant Proc*. 2005;37:4039–42.
25. Monforte V, Ussetti P, López R, Gavalda J, Bravo C, de Pablo A, et al. Nebulized liposomal amphotericin B prophylaxis for *Aspergillus* infection in lung transplantation: Pharmacokinetics and safety. *J Heart Lung Transplant*. 2009;28:170–5.
26. Demedts M, Wells AU, Antó JM, Costabel U, Hubbard R, Cullinan P, et al. Interstitial lung diseases: An epidemiological overview. *Eur Respir J Suppl*. 2001;32:2s–16s.
27. Mogulkoc N, Brutsche MH, Bishop PW, Greaves SM, Horrocks AW, Egan JJ. Pulmonary function in idiopathic pulmonary fibrosis and referral for lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:103–8.
28. Bjoraker JA, Ryu JH, Edwin MK, Myers JL, Tazelaar HD, Schroeder DR, et al. Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:199–203.
29. 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;79:950–8.
30. Whelan TP, Dunitz JM, Kelly RF, Edwards LB, Herrington CS, Hertz MI, et al. Effect of preoperative pulmonary artery pressure on early survival after lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24:1269–74.
31. Mason DP, Brizzio ME, Alster JM, McNeill AM, Murthy SC, Budev MM, et al. Lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Thorac Surg*. 2007;84:1121–8.