



Normativa SEPAR

## Normativa para la selección de pacientes candidatos a trasplante pulmonar

Antonio Román<sup>a,b,\*</sup>, Pietat Ussetti<sup>c</sup>, Amparo Solé<sup>d</sup>, Felipe Zurbano<sup>e</sup>, José M. Borro<sup>f</sup>, José M. Vaquero<sup>g</sup>, Alicia de Pablo<sup>h</sup>, Pilar Morales<sup>d</sup>, Marina Blanco<sup>i</sup>, Carlos Bravo<sup>a,b</sup>, José Cifrian<sup>e</sup>, Mercedes de la Torre<sup>f</sup>, Pablo Gámez<sup>j</sup>, Rosalía Laporta<sup>c</sup>, Víctor Monforte<sup>a,b</sup>, Roberto Mons<sup>k</sup>, Ángel Salvatierra<sup>l</sup>, Francisco Santos<sup>g</sup>, Joan Solé<sup>m</sup> y Andrés Varela<sup>j</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Neumología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

<sup>b</sup> CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

<sup>c</sup> Servicio de Neumología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, España

<sup>d</sup> Servicio de Neumología, Hospital Universitario La Fe, Valencia, España

<sup>e</sup> Servicio de Neumología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España

<sup>f</sup> Servicio de Cirugía Torácica, Hospital Juan Canalejo, A Coruña, España

<sup>g</sup> Servicio de Neumología, Hospital Reina Sofía, Córdoba, España

<sup>h</sup> Servicio de Neumología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

<sup>i</sup> Servicio de Neumología, Hospital Juan Canalejo, A Coruña, España

<sup>j</sup> Servicio de Cirugía Torácica, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, España

<sup>k</sup> Servicio de Cirugía Torácica, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Cantabria, España

<sup>l</sup> Servicio de Cirugía Torácica, Hospital Reina Sofía, Córdoba, España

<sup>m</sup> Servicio de Cirugía Torácica, Hospital Universitario Vall d'Hebrón, Barcelona, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 23 de marzo de 2011

Aceptado el 26 de marzo de 2011

On-line el 4 de mayo de 2011

#### Palabras clave:

Trasplante pulmonar

EPOC

Fibrosis pulmonar

Estudio Preoperatorio

### R E S U M E N

La presente normativa ha sido elaborada con el consenso de, al menos, un representante de cada uno de los hospitales con programa de trasplante pulmonar en España. Además, previamente a su publicación, ha sido revisada por un grupo de revisores destacados por su reconocida trayectoria en el campo del trasplante pulmonar. En las siguientes páginas, el lector encontrará los criterios de selección de pacientes candidatos a trasplante pulmonar, cuándo y cómo remitir un paciente a un centro trasplantador y, finalmente, cuándo incluir al paciente en lista de espera. Se ha atribuido un nivel de evidencia a las cuestiones más relevantes. Este documento pretende ser una guía práctica para los neumólogos que no participan directamente en el trasplante pulmonar pero que deben considerar este tratamiento para sus pacientes. Finalmente, se ha propuesto de una forma consensuada un documento que recoge de forma estructurada los datos del paciente potencial candidato a trasplante pulmonar que son relevantes para poder tomar la mejor decisión.

© 2011 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Guidelines for the Selection of Lung Transplantation Candidates

#### A B S T R A C T

The present guidelines have been prepared with the consensus of at least one representative of each of the hospitals with lung transplantation programs in Spain. In addition, prior to their publication, these guidelines have been reviewed by a group of prominent reviewers who are recognized for their professional experience in the field of lung transplantation. Within the following pages, the reader will find the selection criteria for lung transplantation candidates, when and how to remit a patient to a transplantation center and, lastly, when to add the patient to the waiting list. A level of evidence has been identified for the most relevant questions. Our intention is for this document to be a practical guide

#### Keywords:

Lung transplantation

COPD

Pulmonary fibrosis

Pre-operative study

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: aroman@vhebron.net (A. Román).

for pulmonologists who do not directly participate in lung transplantations but who should consider this treatment for their patients. Finally, these guidelines also propose an information form in order to compile in an organized manner the patient data of the potential candidate for lung transplantation, which are relevant in order to be able to make the best decisions possible.

© 2011 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

El trasplante pulmonar (TP) es una opción de tratamiento bien consolidada en pacientes con enfermedad respiratoria crónica avanzada. El TP está implantado en la mayor parte de los países desarrollados desde hace más de 15 años y muchos países en vías de desarrollo están iniciando sus propios programas. Los datos indican que es una actividad en crecimiento<sup>1</sup>. Se puede establecer un cálculo aproximado que sitúa la actividad mundial en alrededor de 2.900-3.000 TP por año. En España, líder en generación de órganos gracias a una sociedad concienciada y a un sistema de coordinación genuino, el TP ha tenido un desarrollo en consonancia. Nuestro país, que representa aproximadamente el 0,8% de la población mundial, realiza alrededor del 6% de los TP que se hacen anualmente en el mundo. Esta cifra, cercana a los 200 TP anuales, tiene buenas perspectivas de ser superada en el futuro cercano, dando a los pacientes en fallo respiratorio crónico una posibilidad de poder beneficiarse de un TP.

Qué pacientes son los candidatos adecuados y cuáles no, cuándo y cómo han de ser remitidos a un centro de TP para que tengan posibilidades reales de beneficiarse de este tratamiento son cuestiones que han ido evolucionando a lo largo del tiempo. Desde hace 11 años existen guías internacionales para la selección y estudio de potenciales candidatos a TP, la última de ellas fue publicada en 2006<sup>2</sup>. Este documento está concebido para que sea una guía práctica para los neumólogos que tratan pacientes adultos en insuficiencia respiratoria crónica, independientemente de si están o no involucrados en el TP.

Es importante reconocer que no existen datos que procedan de ensayos clínicos controlados para establecer las recomendaciones sobre la selección de candidatos a TP. De hecho, la mayor parte de las recomendaciones de este documento se basan en opiniones de expertos, estudios retrospectivos de un centro o multicéntricos y registros nacionales e internacionales. A todo ello hemos de añadir que están necesariamente matizadas por la experiencia genuinamente española y la disponibilidad de órganos.

La responsabilidad depositada por la comunidad en los grupos de trasplante incluye poner en lista a los candidatos en el momento oportuno y, eventualmente, retirarlos si es predecible que el TP no beneficie al paciente. Por ello, teniendo en cuenta la limitación que supone la disponibilidad de donantes, el TP se ha de indicar solamente a pacientes capaces de soportarlo, debiendo evitarse en los pacientes con escasas posibilidades de sobrevivir al procedimiento.

Desde un punto de vista metodológico, esta normativa ha sido realizada de la siguiente manera: 1) manuscrito inicial valorado de modo individual por los autores, 2) reunión de los autores para discutir el documento de trabajo, 3) segunda revisión con las modificaciones consensuadas en la reunión, 4) revisión por expertos externos y, finalmente, 5) aceptación por los autores del documento final.

## Selección de pacientes

### Indicaciones

El TP está indicado en pacientes con enfermedad respiratoria avanzada y progresiva a pesar del máximo tratamiento médico posible. Los candidatos potenciales han de ser capaces de entender

el procedimiento, someterse al proceso de selección, esperar el tiempo necesario en lista de espera y estar en una condición física que permita predecir que se beneficiará del TP.

El objetivo principal es mejorar la supervivencia de los pacientes y esto ha sido documentado en pacientes con fibrosis quística (FQ), fibrosis pulmonar (FP) e hipertensión arterial pulmonar (HAP)<sup>3</sup>. Esta mejora de la supervivencia no parece tan clara en los pacientes con enfisema<sup>4,6</sup>.

Cómo llegar a un equilibrio entre la mejora de la supervivencia y la ganancia en calidad de vida es una cuestión no totalmente resuelta. En esta normativa consideramos que el TP debe mejorar ambas<sup>5</sup>. Salvo en casos excepcionales, la inclusión de los pacientes en lista de espera sólo por criterios de calidad de vida no parece lo más adecuado<sup>2</sup>.

### Contraindicaciones absolutas al trasplante de pulmón

Las siguientes condiciones se consideran contraindicaciones absolutas, dado que hacen muy improbable que el paciente aumente su expectativa de vida con el TP.

1. Neoplasia en los 2 años previos, con la excepción del carcinoma basocelular y espinocelular. Se
2. recomienda un período libre de enfermedad entre 3 y 5 años. La neoplasia pulmonar contraindica el TP. No obstante, su indicación en el carcinoma bronquioloalveolar es controvertida y, en todo caso, ha de hacerse de manera individualizada.
3. Deterioro cardiaco, hepático y renal avanzado e irreversible. En estos casos se podría considerar la posibilidad de un trasplante combinado.
4. Cardiopatía isquémica con mala función ventricular. Son permisibles las lesiones coronarias tratables siempre que solucionen el problema, no presenten complicaciones y la función ventricular no esté afectada.
5. Infección extrapulmonar incurable que incluye la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y algunos casos de virus B y virus C de la hepatitis.
6. Deformidades importantes de la caja torácica o enfermedad neuromuscular progresiva.
7. Pacientes con demostrado y reiterado mal cumplimiento terapéutico que haga predecir la persistencia en esta conducta tras el TP.
8. Trastorno psiquiátrico mayor o desarraigo y ausencia de soporte social que haga prever dificultades en el seguimiento y tratamiento.
9. Adicción a tóxicos (alcohol, tabaco u otros). Los pacientes pueden ser aceptados siempre que hayan pasado un período de abstinencia suficiente que reduzca las posibilidades de recaer.

### Contraindicaciones relativas al trasplante de pulmón

Estas condiciones pueden suponer un incremento del riesgo para el TP, por lo que cada equipo trasplantador, en función de su experiencia, tomará sus propias decisiones.

1. Edad mayor de 65 años para el trasplante unipulmonar, mayor de 60 años para el bipulmonar y 55 años para el trasplante cardiopulmonar. El último consenso internacional aboga por que

la edad no sea una contraindicación absoluta al TP<sup>2</sup> y hacer una valoración individualizada, teniendo en cuenta que, sin ninguna comorbilidad y con buena condición física, puede no ser un argumento suficiente su no aceptación a sabiendas de que los pacientes de más edad tienen una supervivencia postoperatoria menor que los jóvenes.

2. Estado clínico en el momento de su notificación o remisión: inestabilidad hemodinámica, ventilación mecánica invasiva o soporte de oxigenador de membrana, en un paciente que previamente no ha sido evaluado para TP. La contraindicación por ventilación mecánica invasiva en un paciente previamente evaluado será decisión de cada equipo según las características del paciente. La ventilación mecánica no invasiva domiciliaria no se considera contraindicación al TP.
3. Deterioro físico excesivo que impida la realización de rehabilitación ambulatoria o atrofia muscular grave que haga prever el fracaso de la extubación tras el TP.
4. Colonización por bacterias, hongos o micobacterias multirresistentes o panresistentes.
5. Obesidad definida como un índice de masa corporal superior a 30 kg/m<sup>2</sup>.
6. Otros problemas médicos como la diabetes mellitus, la hipertensión arterial, el úlcus péptico, el reflujo gastroesofágico o la osteoporosis sintomática deben ser adecuadamente tratados antes del TP.

### Momento de remitir a un potencial candidato a un centro de trasplante pulmonar

Cuando un paciente con enfermedad respiratoria crónica grave presente un deterioro funcional importante y se pueda predecir que tiene un 50% o menos de posibilidad de sobrevivir los 2-3 próximos años, éste es el momento de contactar con un centro de TP. Las posibilidades reales de sobrevivir en lista de espera dependen de datos que son bien conocidos por los equipos de trasplante, pero no necesariamente por los neumólogos que refieren al paciente. Entre otros depende de la actividad trasplantadora de cada centro, de la disponibilidad de donantes, de la enfermedad de base del paciente, del tipo de trasplante y de algunas de sus características personales, como el grupo ABO y la talla.

En España, en general, esperan más los pacientes candidatos a un trasplante bipulmonar, los pacientes de baja estatura y los del grupo sanguíneo O. Por lo tanto, considerar el TP temprano mejor que tarde es lo más adecuado, ya que evitará decisiones precipitadas por parte del paciente o del equipo trasplantador. De hecho, la evaluación del posible candidato a TP incluye el estudio global del paciente por parte de un equipo multidisciplinar que analiza los detalles de la enfermedad respiratoria y las comorbilidades que sufre el paciente y, además, un proceso de educación que es de gran importancia y que se debe hacer con todo el tiempo necesario.

La decisión de remitir a un paciente para TP no se puede basar en un único factor. Siempre deben tenerse en cuenta datos como la frecuencia de las infecciones, el número de hospitalizaciones y su gravedad, la necesidad de oxígeno, la pérdida de peso, la presencia o no de hipercapnia, los datos del funcionalismo pulmonar, la capacidad de ejercicio y la opinión del paciente. Por todo ello consideramos de gran utilidad diferenciar unos criterios de derivación definidos, como aquellos que aconsejan remitir la información del paciente a un equipo de trasplante para iniciar adecuadamente su valoración y unos criterios de trasplante que son aquellos que identifican el momento ideal en que el paciente debe ser incluido en lista de espera por el equipo de trasplante correspondiente.

### Consideraciones específicas de cada enfermedad

Las evidencias disponibles para hacer recomendaciones de cuándo remitir a un paciente para TP no incluyen ensayos clínicos ni estudios de alta calidad. Por lo tanto, todas las recomendaciones del presente consenso se basan en estudios de registros, cohortes de pacientes y opiniones de expertos y tienen una calidad de evidencia moderada.

#### Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es la indicación más frecuente de TP en todo el mundo<sup>1</sup>. El TP en un paciente con EPOC debe considerarse cuando, a pesar del máximo tratamiento médico posible, el paciente continúa deteriorándose. En esta enfermedad, definir el tiempo adecuado para el TP es difícil, porque algunos pacientes muy sintomáticos pueden tener un buen pronóstico y otros pacientes, a pesar de valores espirométricos muy alterados, pueden presentar una calidad de vida muy aceptable.

Tras una hospitalización por una exacerbación aguda hipercápnica se ha descrito una supervivencia del 49% a los 2 años<sup>7</sup>. El ensayo clínico americano sobre cirugía de reducción de volumen pulmonar demostró que los pacientes con volumen espirado máximo en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) inferior al 20% y capacidad de difusión para el monóxido de carbono (DLCO) menor del 20% o enfisema homogéneo tenían una mediana de supervivencia de 3 años<sup>8</sup>. Está demostrado que las posibilidades de supervivencia en la EPOC decrecen con la edad del paciente y el grado de hipoxemia e hipercapnia. De la misma forma, se observa un aumento progresivo de la presión en la arteria pulmonar a medida que disminuye el FEV<sub>1</sub>, la DLCO y el peso corporal<sup>7</sup>. También la medida de la calidad de vida relacionada con la salud es capaz de predecir la mortalidad<sup>9</sup>. La aproximación más moderna al pronóstico de la EPOC se ha hecho mediante el índice *Body; Obstruction; Densitometry; Exercise* (BODE), una escala que analiza los parámetros de las siglas y va de 0 a 10 puntos. Se ha constatado que los pacientes con un BODE entre 7 y 10 tienen una mortalidad del 80% a 52 meses<sup>10</sup>.

No existen estudios prospectivos que evalúen el BODE en el TP. Un estudio retrospectivo en TP mostró que los pacientes candidatos a TP en nuestro medio presentan un BODE entre 7 y 10<sup>11</sup>. En otro estudio, casi el 30% de los pacientes trasplantados por EPOC sería excluido si el único criterio de TP hubiera sido un índice BODE igual o superior a 7<sup>12</sup>. Consideramos pues que el índice BODE ha supuesto un avance importante en la valoración multidimensional de la EPOC, pero no contempla algunos parámetros que también tienen importancia pronóstica como el número de exacerbaciones, especialmente si se acompañan de hipercapnia o la presencia de hipertensión pulmonar con signos de insuficiencia cardíaca derecha<sup>13</sup>.

Teniendo en cuenta estas observaciones indicamos en los pacientes con EPOC:

1. Remisión: recomendación consistente, calidad de evidencia moderada. BODE superior a 5.
2. Trasplante: recomendación consistente, calidad de evidencia moderada. BODE 7-10 y alguno de los siguientes:
  - Hospitalización con hipercapnia (pCO<sub>2</sub> > 50 mmHg) documentada.
  - *Cor pulmonale*.
  - FEV<sub>1</sub> < 20% y DLCO < 20% o enfisema homogéneo difuso.

#### Enfermedad pulmonar intersticial difusa

La enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) agrupa un conjunto de enfermedades entre las que la FP idiopática o neumonía intersticial usual (FPI o NIU) representa la segunda indicación de

TP<sup>1</sup>. Se calcula que los pacientes con FPI viven un promedio entre 2 y 4 años desde el diagnóstico y son el grupo de pacientes con mayor mortalidad en la lista de espera<sup>1</sup>. Es importante el diagnóstico histológico, ya que las formas de EPID distintas de la NIU presentan un mejor pronóstico. La histología de NIU identifica también a los pacientes con peor pronóstico<sup>14,15</sup>. Por contra, los pacientes con histología de neumonía intersticial no específica (NINE) tienen un mejor pronóstico que empeora a medida que la NINE presenta rasgos de NIU<sup>16</sup>. Por todo ello, la recomendación internacional<sup>2</sup> y de este consenso es que los pacientes con FPI sean remitidos a un centro de TP lo más precozmente posible.

Tanto la NIU como la NINE suelen ser idiopáticas pero también se observan asociadas a enfermedades del tejido conectivo como la esclerodermia, la artritis reumatoide o la enfermedad mixta de tejido conectivo. En este caso, el pronóstico es tan incierto como en el caso de las formas idiopáticas y, por tanto, el momento de remitir a un paciente con una enfermedad sistémica y afectación pulmonar sigue los mismos parámetros de gravedad que en las formas idiopáticas. En la práctica, la indicación de TP por enfermedad sistémica con afectación pulmonar representa un pequeño porcentaje del total<sup>1</sup> y, en consecuencia, los resultados publicados de TP en este grupo de pacientes son más escasos<sup>17</sup>.

Otro factor pronóstico importante es la función pulmonar y la capacidad de esfuerzo. La presencia de una FVC inferior al 60% se ha asociado a un incremento de la mortalidad<sup>18</sup>, aunque recientes estudios observan que la mortalidad de pacientes con buenos volúmenes pulmonares es similar a la observada en los pacientes con baja FVC<sup>19</sup>. Probablemente es mejor hacer un juicio pronóstico de las mediciones seriadas de función pulmonar de los pacientes. En este sentido, estudios recientes muestran que el descenso de la FVC u otros parámetros de función pulmonar, o la saturación de oxígeno (SaO<sub>2</sub>) se asocian a una mayor mortalidad. Un descenso de la FVC mayor del 10% en 6 meses identificaría a los pacientes con mayor mortalidad con un valor predictivo positivo del 31% y un valor predictivo negativo del 91%<sup>20</sup>. Es importante considerar que, en la práctica, algunos pacientes pueden presentar un rápido deterioro que los lleve a la muerte en poco tiempo<sup>21</sup>. Datos similares se han observado en pacientes con formas fibrosas de NINE. También la DLCO inferior al 40% se ha identificado como parámetro predictor de mayor riesgo de muerte<sup>22</sup>. La SaO<sub>2</sub> inferior al 88% durante la prueba de caminar seis minutos identificó a un subgrupo de pacientes con NIU de mal pronóstico<sup>23</sup>. La apariencia radiológica en la tomografía computarizada (TC) también ayuda a establecer el pronóstico, de tal forma que los pacientes que presentan imágenes claras de fibrosis tipo NIU tienen peor pronóstico<sup>24</sup>.

Los pacientes con NIU a día de hoy no tienen un tratamiento médico capaz de mejorar el curso de la enfermedad. Se han completado ensayos clínicos con prednisona<sup>25</sup>, prednisona más azatioprina<sup>26</sup>, colchicina<sup>25</sup>, interferón gamma<sup>27</sup>, perfenidona<sup>28</sup>, etanercept<sup>29</sup> y bosentan<sup>30</sup>. Además, están en curso múltiples ensayos que incluyen la terapia celular y de los que se esperan resultados en los próximos años. Mientras éstos llegan, los pacientes con NIU o con NINE deben ser remitidos sin demora a un centro de TP aunque participen en un ensayo clínico.

1. Remisión (recomendación consistente, calidad de evidencia moderada):
  - Evidencia histológica o radiológica de NIU, independientemente de la FVC.
  - Evidencia histológica de NINE fibrótica.
2. Trasplante (recomendación consistente, calidad de evidencia moderada):
  - Evidencia histológica o radiológica de NIU y alguno de los siguientes criterios:
    - DLCO inferior al 40%.

- Descenso del 10% o más de la FVC en 6 meses.
- Descenso de la SaO<sub>2</sub> por debajo del 88% en la prueba de caminar durante 6 min.
- Presencia de imágenes en panal en la TC de tórax.
- Evidencia histológica de NINE y algunos de los siguientes:
  - DLCO inferior al 35%.
  - Descenso del 10% o superior de la FVC o descenso del 15% de la DLCO en 6 meses.

### Fibrosis quística

La FQ es una de las tres indicaciones más frecuentes de TP<sup>1</sup>. El hecho diferencial más importante de este grupo de pacientes es la presencia de infección bronquial crónica con colonización de vía aérea superior y senos paranasales, hecho que probablemente aumenta el riesgo de infecciones por estos gérmenes en el postoperatorio. Además, la afectación multisistémica de la FQ hace que esta población sea peculiar. A pesar de todos estos problemas añadidos, se ha de constatar que la supervivencia de los pacientes trasplantados por FQ es muy buena, tanto en adultos como en niños<sup>4,31-39</sup>. Las infecciones por gérmenes resistentes a antibióticos pueden incrementar el riesgo del TP para estos pacientes aunque este hecho no constituye una contraindicación absoluta del TP. Se ha descrito que la colonización por *Pseudomonas aeruginosa* panresistente no influye en los resultados a corto plazo del TP<sup>37,40-42</sup>. Tampoco se considera una contraindicación la colonización por *Staphylococcus aureus* metilicilina resistente, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Alcaligenes xylosoxidans* o *Aspergillus fumigatus*<sup>2</sup>. La excepción parece estar en los pacientes que están colonizados por *Burkholderia cepacia* complex los cuales presentan una mayor mortalidad en el postoperatorio<sup>40,43</sup>, en particular el genotipo III<sup>44</sup>. El cuidado de los pacientes ha de incluir la realización de antibiogramas periódicos, en particular cuando están en lista de espera, para poder identificar la mejor combinación de antibióticos como profilaxis durante el proceso del TP.

La hepatopatía que acompaña a estos pacientes no suele ser lo suficientemente grave como para no poder realizar el TP en la mayor parte de casos. La presencia de la misma habitualmente no tiene impacto pronóstico en la supervivencia de los pacientes con FQ siempre que se trate de una hepatopatía no avanzada. En caso de un deterioro hepático severo, la valoración multidisciplinar con los equipos de trasplante hepático es la actitud adecuada.

La necesidad de ventilación mecánica invasiva en los pacientes que están en lista de espera y, por tanto, han sido evaluados y aceptados, no es una contraindicación absoluta para el TP, aunque el hecho de la ventilación supone probablemente aceptar un incremento del riesgo en la intervención<sup>1,45,46</sup>. Sea como fuere, es totalmente deseable intentar evitar esta situación. En el caso de que un paciente con FQ, en lista de espera para TP, necesite ventilación mecánica, ésta se ha de realizar solamente si se cumplen las siguientes premisas: a) paciente evaluado antes de la ventilación mecánica, ya que no existe ningún protocolo de evaluación de TP validado en pacientes en esta situación; b) el paciente y la familia deben conocer que el empeoramiento tras la ventilación puede obligar a la exclusión del paciente de la lista de espera; c) el paciente no debe tener otros órganos dañados que comprometan el éxito del TP y, por último, d) el paciente y la familia han de aceptar la ventilación mecánica.

Desde sus inicios hasta la actualidad, los estudios sobre factores pronósticos en la FQ han ido mejorando paulatinamente. De hecho, dos grandes estudios de cohorte en pacientes americanos han sido capaces de predecir la supervivencia a 2 y 5 años aunque con resultados discrepantes<sup>32,47</sup>. En el segundo estudio<sup>47</sup>, el modelo tiene un poder predictivo modesto, no superior a lo que puede predecir un FEV<sub>1</sub> inferior al 30%. Esta dificultad en desarrollar modelos pronósticos fiables probablemente radica en que el pronóstico de la FQ es

altamente variable entre diferentes individuos, como corresponde a una enfermedad compleja con afectación multisistémica.

En la práctica clínica, para tomar una decisión adecuada acerca de cuándo remitir al paciente a un centro de TP, se deben considerar tanto las variables pronósticas habituales como la opinión del paciente y la familia. Está claro que hay que remitir a los pacientes con un FEV<sub>1</sub> inferior al 30% o que empeoren rápidamente y tras el alta hospitalaria de un paciente ingresado en la UCI por una exacerbación grave<sup>48</sup>. Se ha de intentar referir más temprano a pacientes jóvenes de sexo femenino porque se acepta que presentan peor pronóstico<sup>49</sup>. La decisión final de TP va a tener en cuenta múltiples factores como el FEV<sub>1</sub>, las necesidades de oxígeno, la presencia o no de hipercapnia, la necesidad de ventilación no invasiva, el curso clínico del paciente y su historial de agudizaciones, el estado funcional y la situación del resto de la economía del paciente.

1. Remisión (recomendación consistente, calidad de evidencia moderada):
  - FEV<sub>1</sub> inferior al 30% o descenso rápido, en particular en mujeres jóvenes.
  - Exacerbación que requiera el ingreso en una UCI.
  - Incremento de la frecuencia de exacerbaciones que requieran antibióticos.
  - Neumotórax recurrente o refractario.
  - Hemoptisis recurrente no bien controlada con embolizaciones bronquiales.
  - Desnutrición incontrolable sin otra causa que la infección bronquial crónica.
2. Trasplante (recomendación consistente, calidad de evidencia moderada):
  - Insuficiencia respiratoria que precisa oxigenoterapia continua.
  - Presencia de hipercapnia.
  - Presencia de HAP.

#### Hipertensión arterial pulmonar

La HAP es una enfermedad grave y de curso progresivo que, en sus fases finales, cursa con insuficiencia ventricular derecha como causa fundamental de muerte de estos pacientes. La historia natural de la enfermedad sin tratamiento, descrita en los años ochenta<sup>50</sup>, objetivó una supervivencia media de 2,8 años. Durante los años ochenta y noventa, el TP era el único tratamiento disponible y un número significativo de pacientes en Europa recibió un trasplante cardiopulmonar, unipulmonar o, fundamentalmente, bipulmonar<sup>51</sup>. Lo mismo ocurrió en nuestro país<sup>52</sup>. A finales de los años noventa, la esperanza de vida de estos pacientes experimentó una clara mejoría, gracias a la combinación de tres familias de fármacos. Esto hizo que el 10% de TP indicados por hipertensión pulmonar se redujera al 3% en la actualidad<sup>1</sup>. Sin embargo, a pesar de estos avances tan importantes, no se ha logrado curar la enfermedad y hemos de considerar que el TP continúa siendo una herramienta muy importante para el tratamiento de los pacientes que evolucionan mal, tal como reflejan los consensos internacionales de diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad<sup>53,54</sup>.

Cuándo considerar el TP en los pacientes con HAP es una cuestión de gran dificultad en la práctica clínica. Aunque se conocen factores pronósticos que ayudan a tomar decisiones, elegir el momento adecuado de la remisión a un centro de trasplante y, especialmente, decidir el momento en el que el paciente debe trasplantarse son dos cuestiones que no han sido bien resueltas en la literatura. Dentro de los factores pronósticos, es bien conocido que los pacientes con HAP asociada a esclerodermia tienen peor pronóstico que los pacientes con HAP asociada a una cardiopatía congénita o los pacientes con HAP idiopática. Tanto la clase funcional como la distancia recorrida en la prueba de caminar durante 6 min se correlaciona bien con la supervivencia en los pacientes con

HAP idiopática. La hemodinámica pulmonar puede identificar a un pequeño porcentaje de pacientes que son capaces de responder a una prueba vasodilatadora y que presentan un buen pronóstico. En el artículo clásico de D'Alonzo et al<sup>50</sup> ya se describía que la presencia de un índice cardíaco inferior a 2 l/min/m<sup>2</sup> y una presión media de aurícula derecha superior a 20 mmHg identificaba a los pacientes de peor pronóstico. La presencia de estos datos hemodinámicos no permite predecir la respuesta al tratamiento médico, el cual debe instaurarse siempre y maximizarse de acuerdo con las guías internacionalmente establecidas<sup>53-55</sup>. El contacto estrecho entre la unidad de referencia de hipertensión pulmonar y el centro trasplantador es de gran importancia para poder ofrecer el TP en el momento más adecuado.

1. Remisión (recomendación consistente, calidad de evidencia moderada):
  - Clase funcional III o IV (NYHA) y mala respuesta al tratamiento.
  - Enfermedad rápidamente progresiva.
  - Necesidad de tratamiento con prostaciclina endovenosa.
2. Trasplante (recomendación consistente, calidad de evidencia moderada):
  - Persistencia de clase III o IV a pesar del máximo tratamiento médico posible.
  - Prueba de caminar durante 6 min < 300 m o empeoramiento progresivo.
  - No respuesta a epoprostenol o pauta equivalente.
  - Signos hemodinámicos de mal pronóstico.

#### Otras patologías respiratorias

El TP es factible en toda enfermedad respiratoria crónica que evoluciona a insuficiencia respiratoria progresiva e invalidante. Entre estas enfermedades podemos destacar por su frecuencia, las bronquiectasias, la sarcoidosis, la linfangioleiomiomatosis y la histiocitosis de células de Langerhans. La neoplasia pulmonar contraindica el TP, aunque es controvertida la eventual indicación de TP en pacientes con carcinoma bronquioloalveolar localizado. En general, consideramos en este consenso que se deben aplicar los mismos principios generales de indicación de TP para estas patologías menos prevalentes, cuando se pueda establecer un mal pronóstico del paciente a 1-2 años y no exista contraindicación para el TP.

1. Remisión (recomendación consistente, calidad de evidencia baja):
  - Disnea de pequeños-medianos esfuerzos.
  - Discusión con el equipo de TP de la indicación.
2. Trasplante (recomendación consistente, calidad de evidencia baja):
  - Mala función pulmonar y disnea de pequeños esfuerzos.
  - En general, cuando exista necesidad de oxigenoterapia continua.

#### Cómo plantear el trasplante pulmonar y cómo remitir a los pacientes

La decisión final sobre la indicación o no del TP en cada paciente concreto será establecida necesariamente por el equipo multidisciplinar del hospital dedicado al TP, que gestionará también el momento de la inclusión y eventual exclusión de la lista de espera. Por todo ello, cuando un neumólogo no perteneciente a un grupo de TP se plantea esta posibilidad para uno de sus pacientes, le debe proponer la derivación a un centro de TP, solamente si está convencido de que puede cumplir los criterios definidos en esta normativa. En caso de duda, es altamente aconsejable el contacto

directo con el centro trasplantador para discutir las posibilidades del paciente. El propósito de este proceder es evitar la creación de falsas expectativas a algunos pacientes.

El TP se debe plantear como una posibilidad que compite con el tratamiento médico óptimo que ya lleva el paciente y la decisión final, sea cual sea, será la más adecuada para ayudarle al máximo. Ciertamente, se ha de animar al paciente a aceptar el reto de aproximarse al TP, pero no es adecuado plantear en ningún caso el TP como una «tabla de salvación para un naufrago» o como la «única posibilidad de seguir viviendo». Una de las cosas más desagradables para los médicos dedicados al TP es tener que informar al paciente de la desestimación del mismo. Después de casi 30 años de TP en el mundo, esta técnica continúa siendo un tratamiento para pacientes seleccionados que, adecuadamente informados, son capaces de aceptar el procedimiento y tienen capacidad de superar la espera y la intervención.

El paciente ha de ser remitido con un informe clínico completo que ha de incluir todos los datos de filiación y clínicos fundamentales (Anexo 1).

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Anexo 1.

#### A.1. Datos de filiación y clínicos

##### Datos de filiación:

Nombre:  
Domicilio:  
Teléfonos (fijo/móvil):  
Médico remitente:  
Sexo:  
Edad:  
Peso:  
Talla:  
BMI:

##### Diagnóstico y parámetros de función pulmonar

Clase funcional (NYHA):  
OCD (sí/no): fecha de inicio:  
VMNI (sí/no): fecha de inicio:  
FVC (ml%):  
FEV<sub>1</sub> (ml%):  
DLCO (%):  
Gasometría arterial (FiO<sub>2</sub>): PaO<sub>2</sub>: PaCO<sub>2</sub>: pH:

##### Antecedentes

Alergias (sí/no): Tipo:  
Tabaquismo (paquetes/año): Fecha en que dejó de fumar:  
Hipertensión arterial sistémica (sí/no): Tratamiento:  
Tuberculosis (sí/no): Tratamiento:  
Diabetes (sí/no): Tratamiento:  
Dislipidemia (sí/no): Tratamiento:  
Hiperuricemia (sí/no): Tratamiento:  
Antecedentes cardiológicos (sí/no): Tipo y tratamiento:  
Neoplasias previas (fecha diagnóstico y tiempo libre de enfermedad):  
Cirugía torácica previa (sí/no): describir el tipo de intervención y las secuelas en la TC.

#### A.2. Otros antecedentes médicos o quirúrgicos destacables

##### Datos analíticos

Glucosa	Creat	Urea	AST	ALT
Hb	Leucocitos	Plaquetas	Protrombina	
HBsAg	Virus C	VIH		

### Bibliografía

- Christie JD, Edwards LB, Aurora P, Dobbels F, Kirk R, Rahmel AO, 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;28:1031-49.
- 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.
- Charman SC, Sharples LD, McNeil KD, Wallwork J. Assessment of survival benefit after lung transplantation by patient diagnosis. *J Heart Lung Transplant.* 2002;21:226-32.
- 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.
- Gerbasi MW, Spiliopoulos A, Rochat T, Archinard M, Nicod LP. Health-related quality of life following single or bilateral lung transplantation: a 7-year comparison to functional outcome. *Chest.* 2005;128:1371-8.
- Geertsma A, ten Vergert EM, Bonsel GJ, de Boer WJ, van der BW. Does lung transplantation prolong life? A comparison of survival with and without transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 1998;17:511-6.
- Connors Jr AF, Dawson NV, Thomas C, Harrell Jr FE, Desbiens N, Fulkerson WJ, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154:959-67.
- Fishman A, Martinez F, Naunheim K, Piantadosi S, Wise R, Ries A, et al. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med.* 2003;348:2059-73.
- Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity and health status. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:544-9.
- Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes DO, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2004;350:1005-12.
- Ussetti P, Laporta R. Predicting outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2004;350:2308-10.
- Cobos MJ, Navas B, Vaquero JM, Santos F. Índice de BODE en pacientes trasplantados de pulmón por EPOC. *Neumosur.* 2008;20:199-203.
- Egan TM, Bennett LE, Garrity ER, Grover FL, Ring WS, Robbins RC, et al. Predictors of death on the UNOS lung transplant waiting list: results of a multivariate analysis. *J Heart Lung Transplant.* 2001;20:242.
- 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.
- Flaherty KR, Travis WD, Colby TV, Toews GB, Kazerooni EA, Gross BH, et al. Histopathologic variability in usual and nonspecific interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:1722-7.
- Katzenstein AL, Fiorelli RF. Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis. Histologic features and clinical significance. *Am J Surg Pathol.* 1994;18:136-47.
- Rosas V, Conte JV, Yang SC, Gaine SP, Borja M, Wigley FM, et al. Lung transplantation and systemic sclerosis. *Ann Transplant.* 2000;5:38-43.
- Alhamad EH, Lynch JP, Martinez FJ. Pulmonary function tests in interstitial lung disease: what role do they have? *Clin Chest Med.* 2001;22:715-50.
- King Jr TE, Safrin S, Starko KM, Brown KK, Noble PW, Raghu G, et al. Analyses of efficacy end points in a controlled trial of interferon-gamma1b for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2005;127:171-7.
- Collard HR, King Jr TE, Bartelson BB, Vourlekis JS, Schwarz MI, Brown KK. Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168:538-42.
- Martinez FJ, Safrin S, Weycker D, Starko KM, Bradford WZ, King Jr TE, et al. The clinical course of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med.* 2005;142:963-7.
- Latsi PI, du Bois RM, Nicholson AG, Colby TV, Bisirtzoglou D, Nikolakopoulou A, et al. Fibrotic idiopathic interstitial pneumonia: the prognostic value of longitudinal functional trends. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168:531-7.
- 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;168:1084-90.
- 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.
- Douglas WW, Ryu JH, Schroeder DR. Idiopathic pulmonary fibrosis: Impact of oxygen and colchicine, prednisone, or no therapy on survival. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:1172-8.

26. Raghu G, Depaso WJ, Cain K, Hammar SP, Wetzel CE, Dreis DF, 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;144:291–6.
27. Raghu G, Brown KK, Bradford WZ, Starko K, Noble PW, Schwartz DA, et al. A placebo-controlled trial of interferon gamma-1b in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2004;350:125–33.
28. Raghu G, Johnson WC, Lockhart D, Mageo 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;159:1061–9.
29. 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.
30. King Jr TE, Behr J, Brown KK, du Bois RM, Lancaster L, de Andrade JA, et al. BUILD-1: a randomized placebo-controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:75–81.
31. Egan TM, Dettlerbeck FC, Mill MR, Bleiweis MS, Aris R, Paradowski L, et al. Long term results of lung transplantation for cystic fibrosis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002;22:602–9.
32. Liou TG, Adler FR, Huang D. Use of lung transplantation survival models to refine patient selection in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:1053–9.
33. Liou TG, Adler FR, Cahill BC, FitzSimmons SC, Huang D, Hibbs JR, et al. Survival effect of lung transplantation among patients with cystic fibrosis. *JAMA.* 2001;286:2683–9.
34. Liou TG, Adler FR, Cox DR, Cahill BC. Lung transplantation and survival in children with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 2007;357:2143–52.
35. Morton J, Glanville AR. Lung transplantation in patients with cystic fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2009;30:559–68.
36. Hofer M, Benden C, Inci I, Schmid C, Irani S, Speich R, et al. True survival benefit of lung transplantation for cystic fibrosis patients: the Zurich experience. *J Heart Lung Transplant.* 2009;28:334–9.
37. Weiss ES, Allen JG, Modi MN, Merlo CA, Conte JV, Shah AS. Lung transplantation in older patients with cystic fibrosis: analysis of UNOS data. *J Heart Lung Transplant.* 2009;28:135–40.
38. Corris PA. Lung transplantation for cystic fibrosis. *Curr Opin Organ Transplant.* 2008;13:484–8.
39. Algar FJ, Cano JR, Moreno P, Espinosa D, Cerezo F, Alvarez A, et al. Results of lung transplantation in patients with cystic fibrosis. *Transplant Proc.* 2008;40:3085–7.
40. De Soyza A, Morris K, McDowell A, Doherty C, Archer L, Perry J, et al. Prevalence and clonality of *Burkholderia cepacia* complex genomovars in UK patients with cystic fibrosis referred for lung transplantation. *Thorax.* 2004;59:526–8.
41. Aris RM, Gilligan PH, Neuringer IP, Gott KK, Rea J, Yankaskas JR. The effects of panresistant bacteria in cystic fibrosis patients on lung transplant outcome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;55:1699–704.
42. Dobbin C, Maley M, Harkness J, Benn R, Malouf M, Glanville A, et al. The impact of pan-resistant bacterial pathogens on survival after lung transplantation in cystic fibrosis: results from a single large referral centre. *J Hosp Infect.* 2004;56:277–82.
43. Chaparro C, Maurer J, Gutierrez C, Krajden M, Chan C, Winton T, et al. Infection with *Burkholderia cepacia* in cystic fibrosis: outcome following lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:43–8.
44. Aris RM, Routh JC, LiPuma JJ, Heath DG, Gilligan PH. Lung transplantation for cystic fibrosis patients with *Burkholderia cepacia* complex. Survival linked to genomovar type. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:2102–6.
45. Flume PA, Egan TM, Westerman JH, Paradowski LJ, Yankaskas JR, Dettlerbeck FC, et al. Lung transplantation for mechanically ventilated patients. *J Heart Lung Transplant.* 1994;13:15–21.
46. Bartz RR, Love RB, Levenson GE, Will LR, Welter DL, Meyer KC. Pre-transplant mechanical ventilation and outcome in patients with cystic fibrosis. *J Heart Lung Transplant.* 2003;22:433–8.
47. Mayer-Hamblett N, Rosenfeld M, Emerson J, Goss CH, Aitken ML. Developing cystic fibrosis lung transplant referral criteria using predictors of 2-year mortality. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:1550–5.
48. Ellaffi M, Vinsonneau C, Coste J, Hubert D, Burgel PR, Dhainaut JF, et al. One-year outcome after severe pulmonary exacerbation in adults with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:158–64.
49. Davis PB. The gender gap in cystic fibrosis survival. *J Gend Specif Med.* 1999;2:47–51.
50. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med.* 1991;115:343–9.
51. Kamler M, Pizanis N, Aleksic I, Ragette R, Jakob HG. Pulmonary hypertension and lung transplantation. *Herz.* 2005;30:281–5.
52. López-Meseguer M, Román A, Monforte V, Bravo C, Sole J, Morell F. Double-lung transplantation in 15 patients with pulmonary hypertension. *Arch Bronconeumol.* 2009;45:366–70.
53. Barberà JA, Escribano P, Morales P, Gómez MA, Oribe M, Martínez A, et al. [Standards of care in pulmonary hypertension. Consensus Statement of the Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR) and the Spanish Society of Cardiology (SEC)]. *Arch Bronconeumol.* 2008;44:87–99.
54. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J.* 2009;34:1219–63.
55. Barst RJ, Gibbs JS, Ghofrani HA, Hoeper MM, McLaughlin VV, Rubin LJ, et al. Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:S78–84.