

Vidre i mirall: trasplantaments d'òrgans i teixits a Catalunya (1)

Història del programa de trasplantament de pulmó a Catalunya des de la pneumologia

Antonio Roman, Carles Bravo, Víctor Monforte, Antonio Moreno¹, Ferran Morell

Servei de Pneumologia, ¹Servei de Pneumologia Pediàtrica. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona; Universitat Autònoma de Barcelona; CIBERES.

Introducció

La història del trasplantament de pulmó (TP) a Catalunya comença l'any 1986, després de la primera publicació, el maig d'aquell any, dels dos primers pacients que havien rebut un trasplantament d'un sol pulmó a Toronto tres anys abans. Al món, i també a Catalunya, aquest era un moment en què la pneumologia i, amb menys intensitat, la cirurgia toràcica estaven buscant el seu lloc com a especialitats ben diferenciades. L'aparició de la possibilitat del TP com a realitat clínica va ser interpretada com una oportunitat en aquest progrés de la medicina respiratòria. És per això que, a partir de l'any 1986, van ser molts els hospitals d'arreu del món que, d'una manera més o menys intensa, van dedicar esforços envers el desenvolupament dels programes de TP. En aquell any, als Estats Units i Canadà, on van ser els pioners, ja portaven una activitat que anava creixent i a Europa ja s'havia començat a fer trasplantament de pulmó al Regne Unit i a França. A Catalunya es va despertar molt interès, en concret en el Servei de Pneumologia de l'Hospital Vall d'Hebron. Inicialment, les dificultats eren grans, amb l'obligació d'incorporar nous coneixements en el camp de la immunologia, les infeccions, la patologia, etc. i, el que és més important, noves maneres de treballar amb una cultura d'equip en la qual havien de participar diferents serveis i professionals. Certament, aquesta manera de treballar, que avui sembla normal, encara s'havia de desenvolupar fa vint anys. Finalment, amb el pas del temps i superades moltes dificultats, avui l'activitat del TP està integrada a la nostra societat com un recurs terapèutic del qual es poden beneficiar els pacients amb total normalitat. Amb la perspectiva

d'avui, pensem que el TP passarà a la història com un dels avenços més importants en la medicina respiratòria dels últims 50 anys.

L'objectiu d'aquest article és resumir la història del TP a Catalunya, que va començar fa ja 26 anys, que va poder beneficiar la primera pacient fa 22 anys i, avui en dia, compta amb un dels deu programes de trasplantament més actius del món, que ha assolit una activitat total de més de 650 trasplantaments pulmonars de totes les edats. Durant aquest període, el programa català de TP, degà i de referència a Espanya, ha estat protagonista o bé ha contribuït a moltes millores d'aquesta terapèutica.

Els primers temps del programa de TP. Context del trasplantament d'òrgans

La idea de substituir un òrgan malalt i deteriorat per un altre ha estat al cap dels metges durant milers d'anys. Només a la segona meitat del segle XX s'ha pogut fer realitat aquest somni i els metges que ens ha tocat desenvolupar la medicina en aquest temps hem estat els protagonistes afortunats de poder oferir noves possibilitats als nostres malalts. Primer va ser el ronyó, després el fetge i el cor i, finalment, el pulmó per després seguir amb el budell prim, el pàncrees i tota mena de teixits tous, que fan que avui dia la medicina dels trasplantaments estigui present a la major part de les especialitats mèdiques i quirúrgiques.

Tornant als anys vuitanta, van ocórrer una sèrie de fets que van influir en el desenvolupament dels programes de trasplantament, entre ells el de pulmó. Dos decisions polítiques molt importants van facilitar els esdeveniments: l'aprovació de la Llei de Trasplantament, l'any 1979, i el traspàs de competències en salut del *Ministerio de Sanidad y Consumo* a la Generalitat de Catalunya, l'any 1980. Aquests fets van donar la possibilitat de començar el model organitzatiu català de trasplantament cap a l'any 1982. En aquell moment, el trasplantament renal era el protagonista i, per això, el Conseller de Sanitat, el Dr. Josep Laporte, va crear el *Programa d'atenció a la insuficiència renal crònica* que va desenvolupar el *Registre de malalts renals de Catalunya*. Una mica més tard, l'any 1987, es creà l'Oficina de Coordinació de Trasplantaments de Catalunya i es van regular els requisits que havien de com-

Correspondència: Dr. Ferran Morell
Servei de Pneumologia
Hospital Universitari Vall d'Hebron
Passeig de la Vall d'Hebron, 119-129
08035 Barcelona
Tel. 93 274 61 57
Fax 93 274 60 83
Adreça electrònica: fmorell@vhebron.net

plir els hospitals generadors i trasplantadors d'òrgans a Catalunya. La creació als anys vuitanta del *Programa de trasplantament d'òrgans* del Departament de Sanitat i Seguretat Social, l'establiment d'un laboratori central d'histocompatibilitat i la creació de la figura del coordinador de trasplantaments han estat fets importants per al desenvolupament amb èxit dels programes de trasplantament.

Totes aquestes mesures polítiques i organitzatives anaven simultàniament al creixement de l'activitat de trasplantament renal i al naixement de nous programes d'altres òrgans.

A Catalunya es va començar a fer trasplantaments renals a l'Hospital Clínic l'any 1965 i, en pocs anys, tots els grans hospitals de Barcelona havien incorporat aquest tractament. Es va fer el primer trasplantament hepàtic a l'Hospital de Bellvitge l'any 1984, el primer trasplantament de cor a l'Hospital de Sant Pau el 1984 i el primer de pàncrees a l'Hospital Clínic el 1985. Posteriorment, es van iniciar programes de trasplantament hepàtic a l'Hospital Vall d'Hebron i a l'Hospital Clínic l'any 1988. Finalment, el dia 1 d'agost de 1990 es va efectuar el primer trasplantament pulmonar amb èxit de l'Estat espanyol a l'Hospital Vall d'Hebron. L'any 1996 es va començar el programa de TP pediàtric al mateix hospital. Amb posterioritat a aquesta data encara s'han iniciat altres programes de trasplantament de cor, budell i pàncrees.

La possibilitat seriosa de fer trasplantaments pulmonars va sorgir per primera vegada a l'Hospital Vall d'Hebron l'any 1986, després de la publicació dels primers resultats a Toronto. Així es va formar un primer nucli de treball i de preparació. Aquesta preparació va passar per un període de formació a centres especialitzats de fora del país i per un entrenament en un model quirúrgic experimental d'animal gran. Simultàniament es van escriure els protocols inicials d'aplicació clínica i finalment l'hospital va obtenir l'autorització, des de la conselleria regentada pel Dr. Xavier Trias, per tal de fer trasplantaments pulmonars l'any 1990. Es va dur a terme el primer trasplantament d'un sol pulmó amb èxit de l'Estat el dia 1 d'agost del mateix any¹ i el primer trasplantament de dos pulmons a Espanya l'any 1994. També es va iniciar el primer programa pediàtric de l'Estat l'any 1996. En aquest programa s'inclouen nens de totes les edats, fins i tot lactants de menys d'un any d'edat, essent un dels pocs centres d'Europa i l'únic de l'Estat espanyol que realitza aquest tipus de TP.

L'activitat clínica al programa de TP de l'Hospital Vall d'Hebron ha anat creixent progressivament fins assolir una activitat anual per sobre dels 50 TP entre nens i adults; això representa que a Catalunya l'any 2010 van rebre un TP com a tractament 8,1 pacients per milió d'habitants, xifra que ens situa entre els més actius del món i que no

més superen dos països, Bèlgica i Àustria. Tot i aquest lideratge en activitat, des d'un punt de vista epidemiològic, el TP es pot aplicar només a un petit nombre de pacients que està al voltant de l'1%-2% dels que pateixen insuficiència respiratòria crònica. Per això, necessàriament els pacients han de ser seleccionats adequadament per tal que la gestió d'aquests recursos cars i escassos pugui beneficiar el màxim nombre de malalts, amb els millors resultats possibles.

Indicació del TP i resultats

El TP està indicat en malalts que pateixen d'insuficiència respiratòria crònica progressiva i irreversible que no tinguin contraindicació per debilitat extrema, càncer o malaltia greu d'alguna altra òrgan. Els consensos, tant internacionals com nacionals, i la major part de grups al món consideren que es pot indicar un TP d'un sol pulmó fins als 65 anys i dels dos pulmons fins als 60 anys, això després de superar un rigorós estudi que garanteixi l'adequada salut de la resta d'òrgans i no hi hagi dificultats quirúrgiques o contraindicacions anestèsiques que facin impossible la intervenció. Quan mirem les malalties respiratòries en què ha estat indicat el trasplantament veiem que les malalties més freqüents són la malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC), que aplega el 41% dels malalts del registre de la Societat Internacional de Trasplantament de Cor i Pulmó (ISHLTR) i el 36% en el cas de Catalunya, la fibrosi pulmonar idiopàtica (FPI) amb el 25,8% a l'ISHLTR i el 28% a Catalunya, la fibrosi quística amb el 16,8% a nivell internacional i el 18% en el cas de Catalunya i la hipertensió arterial pulmonar amb el 3,2% a l'ISHLTR i el 6% a Catalunya. Quedaria una miscel·lània, entre el 15% i el 20%, de diverses malalties que cursen amb insuficiència respiratòria crònica progressiva i irreversible que també han estat motiu d'indicació de trasplantament pulmonar.

És cert que el TP pot allargar la vida i també pot incrementar de forma molt important la qualitat de vida, tal i com ha estat demostrat en alguns estudis. Als Estats Units fa uns anys es va portar a terme un intens debat per tal de resoldre si aquest recurs s'ha de destinar a allargar la supervivència o bé a millorar la qualitat de vida. La decisió final va ser que ha de ser fonamentalment per allargar la vida. Per exemple, entre d'altres debats sobre el tema, es va discutir la possibilitat que algunes indicacions de TP poguessin escurçar la vida dels malalts. Aquet va ser el cas, per exemple, dels nens amb fibrosi quística als Estats Units, on es va veure que s'havien fet TP en nens que no estaven suficientment greus com perquè aquest tractament incrementés la seva esperança de vida. Això va contrastar amb la pràctica de molts centres europeus d'incloure només nens amb una esperança de vida per sota dels 2 anys o amb una qualitat de vida molt dolenta².

Aquesta conclusió sobre l'exigència que el TP hauria d'allargar la vida ha estat fonamental per tal d'organitzar el sistema de distribució d'òrgans a Estats Units. Aquest concepte també ha impactat a la resta del món en el procés de presa de decisions en la selecció de candidats a TP. Si parlem de supervivència, els últims 20 anys ha anat millorant progressivament, fonamentalment perquè la major part dels equips de trasplantament han completat la seva corba d'aprenentatge. Malgrat les millores, la supervivència després d'un TP és una mica inferior a la que es pot assolir amb un trasplantament de cor o de fetge. La mitjana de supervivència amb una anàlisi sobre més de 28.000 TP es troba globalment en 5,5 anys (4,7 en el cas del trasplantament d'un sol pulmó i 6,8 en el cas del trasplantament bipulmonar). Quan analitzem aquesta dada entre els malalts que estan vius a l'any del trasplantament, la mitjana puja globalment a 7,8 anys; és de 6,5 anys en el cas del trasplantament d'un sol pulmó i de 9,3 en el cas del trasplantament bipulmonar. Si es fa una anàlisi de la supervivència actuarial global i no ajustada es troben supervivències a tres mesos del 88%, 79% a l'any, 64% als tres anys, 53% als 5 anys i 30% als deu anys, xifres que han anat millorant només discretament al llarg dels últims 25 anys. Segons dades del recentment creat registre català de trasplantaments, els últims 5 anys a Catalunya la supervivència a l'any del trasplantament és del 79% i als tres anys del 69%. Globalment, les causes més importants de mort en el postoperatori són les infeccions i la disfunció crònica de l'empelt que representen al voltant del 60% del total. Quan fem una anàlisi de factors de risc de mortalitat a l'any destaquen el diagnòstic del receptor d'hipertensió arterial pulmonar (risc relatiu [RR] = 2,06), la necessitat de diàlisi en el postoperatori (RR = 2,66) i l'època en què es va fer el trasplantament (si es compara amb l'actualitat, el risc de les èpoques prèvies ha anat disminuint des d'un RR d'1,89 als anys noranta fins a l'actualitat).

Un altre aspecte dels resultats assolibles amb el TP és una millora molt important dels diferents paràmetres de la funció pulmonar. En aquest sentit, durant els primers deu anys després d'iniciat el TP es van descriure tots els canvis de la fisiologia pulmonar causats pel trasplantament. Dintre dels mecanismes de control de la respiració es va descriure que el TP preservava la ventilació minut, el volum corrent i la freqüència respiratòria en repòs i també la resposta d'hiperventilació durant l'exercici. També estava preservat el *drive* inspiratori, la freqüència respiratòria durant el son i la saturació nocturna d'oxigen. Respecte a l'intercanvi gasós, es va veure que estaven preservats la vasoconstricció pulmonar hipòxica, l'intercanvi gasós en repòs i exercici, i també la hiperreactivitat bronquial inespecífica. A Catalunya també s'han dedicat recursos i esforços al coneixement de la nova fisiologia pulmonar relacionada amb TP amb l'estudi de les relacions venti-

lació-perfusió, l'intercanvi gasós i el comportament de la fisiologia vascular en pacients amb MPOC candidats a TP, dades que actualment estan en procés de publicació. Es va constatar una clara disminució del reflex tussigen, fruit de la denervació que implica el TP. A més a més, els malalts portadors de TP incrementen de forma notable la seva capacitat d'esforç, que pot normalitzar-se però que globalment assoleix xifres entre el 60% i el 70% del seu valor teòric quan es mesuren amb una prova d'esforç incremental.

Finalment, en els pacients que superen la intervenció i el postoperatori immediat del TP millora considerablement la qualitat de vida. En efecte, diferents autors han demostrat que la qualitat de vida millora de forma important en aquesta població de pacients, això també s'ha descrit en la població catalana de trasplantats d'òrgan sòlid, inclòs el TP. Per últim, s'ha quantificat la pèrdua de qualitat de vida que suposa el diagnòstic de disfunció crònica de l'empelt com a complicació més important a llarg termini.

Medicina dels trasplantaments. El cas del TP

El fet que el TP hagi estat incorporat a la medicina respiratòria ha constituït per si mateix un fet excepcional i d'extraordinària importància pel que fa al desenvolupament de la medicina respiratòria. En aquest sentit, els metges dedicats al TP han hagut d'aprofundir en el coneixement de tot un reguitzell de complicacions i patologies noves, a més a més d'assolir experiència en noves estratègies de profilaxi i tractament, i implantació de tècniques complementàries, entre d'altres. Tots aquests nous coneixements són fonamentals per a l'adequat maneig de les complicacions del postoperatori del TP. Entre d'altres, les complicacions postoperatories més importants són la disfunció primària de l'empelt, el rebuig agut cel·lular i humoral, la disfunció crònica de l'empelt, les infeccions oportunistes, les complicacions de la via aèria, l'aparició de tumors i l'abordatge d'un possible segon TP en alguns pacients.

Els avenços científics més importants s'han produït fonamentalment en el tractament immunosuppressor, el desenvolupament de pautes de profilaxi antiinfecciosa i les millores del maneig perioperatori i postoperatori a llarg termini.

Un camp absolutament nou per a la medicina respiratòria ha estat el coneixement, maneig i millora del tractament immunosuppressor. Al principi dels anys vuitanta es va definir com a patró or la combinació de ciclosporina A, azatioprina i corticosteroides en el trasplantament d'òrgans sòlids i, amb aquest pressupost teòric, es van començar a fer trasplantaments pulmonars. Al llarg dels últims 30 anys, aquest tractament ha anat millorant i evolucionant a mesura que s'han anat publicant diferents estudis. El primer gran assaig clínic multinacional fet en TP

va comptar amb una participació catalana molt rellevant i va estudiar la comparació entre el micofenolat de mofetil i l'azatioprina, amb resultat negatiu. Els següents grans assajos clínics internacionals també han tingut una participació catalana destacada. Entre d'altres, hem d'esmentar l'assaig clínic per comparar l'azatioprina amb l'everolimús i recentment s'ha publicat el resultat de la comparació entre ciclosporina i tacrolimús a la pauta immunosupressora del TP³. A més a més dels assajos clínics multinacionals, des de Catalunya s'han aportat altres estudis en el terreny del tractament immunosupressor. Un capítol important ha estat la millora de les pautes immunosupressores relacionades amb l'aparició del rebuig crònic⁴ i altres aspectes farmacocinètics del tractament immunosupressor.

Un altre gran camp de recerca i millora ha estat el desenvolupament d'estratègies de profilaxi antiinfecciosa en el TP. En aquest sentit, als anys 80 vàrem començar per intuir que algunes de les estratègies que es feien servir als malalts immunodeprimits per a la infecció pel virus de la immunodeficiència humana podrien ser útils en el TP. Així, es va establir un ampli consens internacional –que encara hi és– d'utilització de profilaxi amb cotrimoxazole en el postoperatori del TP a llarg termini. Això no està recolzat per cap estudi formal i no hi ha un consens absolut sobre si la profilaxi amb cotrimoxazole es pot o no aturar al llarg del seguiment. Malgrat tot, aquesta estratègia ha permès que els metges que cuidem dels pacients amb TP no hàgim viscut pneumònies produïdes per *Pneumocystis jiroveci*, salmonel·losi o infeccions per *Nocardia spp.*

Un altre punt de preocupació des de l'inici del TP va ser el possible impacte que la tuberculosi podria tenir en aquest grup de pacients. Un dels fets de partida va ser que ens trobàvem a Catalunya en una àrea del món amb una alta prevalença de tuberculosi a la població general; per tant, es va considerar des de l'inici la necessitat d'incloure un esquema de profilaxi antituberculosa amb l'assessorament de reconeguts pneumòlegs catalans experts en tuberculosi. Inicialment es va establir la indicació de profilaxi amb isoniazida per a tots els malalts infectats o anèrgics en què es podia excloure una tuberculosi activa. Aquesta quimioprofilaxi s'iniciava en el moment d'incloure el pacient a la llista d'espera i es prolongava durant un any. Els resultats d'aquesta estratègia del nostre programa es van publicar i constitueixen un referent en països amb una alta prevalença de tuberculosi^{5,6}.

Un altre problema molt rellevant pel TP són les infeccions virals, particularment per citomegalovirus, que tenen un impacte negatiu en la supervivència a llarg termini amb un increment de la mortalitat i el desenvolupament precoç de disfunció crònica de l'empelt. En aquest sentit, ja sabíem als anys vuitanta que ens trobàvem en una àrea del món en què la prevalença de la infecció per citomegalovirus a la població general era superior al 80% i,

per tant, es feia difícil pensar que podríem comptar amb alguna estratègia per evitar aquesta infecció, com es fa en països amb una prevalença inferior d'aquesta infecció. És el que es coneix com l'estratègia de l'aparellament (*matching*) entre donants i receptors sense o amb infecció, que evita aquesta complicació en l'aparellament de no infectats. Realment no va ser mai el cas a Catalunya. Per tant, en aquest terreny un dels grans avenços ha estat el desenvolupament d'estratègies de profilaxi contra el citomegalovirus. El *Programa català de trasplantaments* ha estat promotor i conductor a Espanya de tot un plegat d'estudis de profilaxi anticitomegalovirus que són referents a la literatura⁷ i que, el més important, avui dia fan que el problema de la malaltia per citomegalovirus sigui un problema molt menor que fa uns anys.

També les infeccions per fongs, particularment per fongs filamentosos com *Aspergillus spp.*, han estat i continuen essent una complicació molt rellevant en el TP. Aquesta infecció té una mortalitat molt elevada i un tractament poc efectiu i amb efectes secundaris molt importants. Per tant, des de l'inici dels programes de TP tothom ha plantejat diferents estratègies de profilaxi. Un dels problemes de les pautes de profilaxi antifúngica amb fàrmacs per via oral i/o parenteral és la seva toxicitat. Va ser a Catalunya on es va estudiar en profunditat un tipus d'estratègia de prevenció de les infeccions per fongs amb amfotericina nebulitzada que permet minimitzar la toxicitat sistèmica d'aquest fàrmac. Efectivament, amb l'enriquiment que va suposar la cultura de treball en equip i de la col·laboració entre els infectòlegs i els pneumòlegs del programa de trasplantament van sortir els treballs fonamentals que recolzen avui en dia aquesta estratègia de profilaxi antifúngica nebulitzada. Primer es va estudiar la farmacocinètica i la distribució pulmonar del fàrmac al TP⁸, amb una posada a punt prèvia de la metodologia. Posteriorment, les pautes s'han anat millorant progressivament amb estudis que demostren l'eficàcia i la seguretat de fer servir amfotericina b liposomal en aquesta indicació^{9,10}. Realment, aquests estudis han estat molt rellevants i són part dels fonaments per tal que una gran part dels programes de TP al món facin servir aquesta estratègia.

Per acabar aquest capítol, hem de fer constar que també hi ha hagut o estan en desenvolupament altres temes de recerca, fonamentalment clínica, que han tractat diferents problemes relacionats amb el TP. A més a més, algunes malalties respiratòries poc freqüents, en les que fa vint anys només teníem el TP com a tractament, també han millorat el seu maneig i pronòstic. Ens referim a malalties vasculars com la hipertensió arterial pulmonar, malalties intersticials pulmonars i linfangioleiomiomatosis, entre d'altres. L'agrupament d'aquestes malalties minoritàries al voltant dels grups de trasplantament també ha estat important per a la implementació de la necessària investi-

gació que ha fet possible la millora del seu maneig. En aquest sentit, els membres del programa català de TP han participat activament en la recerca internacional de moltes d'aquestes malalties.

Futur del Programa Català de Trasplantament

El TP al nostre país és una activitat normal i disponible per als pacients amb insuficiència respiratòria crònica que tinguin condicions que facin previsible que el TP els serà beneficiós.

L'activitat del programa català de TP el situa com un dels més actius del món i les previsions per als propers anys han de ser d'un moderat creixement regular i sostingut.

En aquesta previsió hem de considerar, entre d'altres, dos factors que tenen un impacte directe molt important en l'activitat. El primer és la disponibilitat de recursos en termes d'òrgans i la seva evolució. Certament, existeix un envelliment progressiu de la nostra societat i això es tradueix en un canvi en el perfil dels donants. De fet, al voltant del 40% dels donants a Espanya són més grans de 60 anys i més del 30% tenen més de 70 anys. Això és comú al món desenvolupat i, per tant, s'estan produint a tot el món estratègies d'una progressiva acceptació de donants amb criteris expandits. Avui no és gens especial acceptar per trasplantament un donant de 70 anys, qüestió impensable fa molt pocs anys¹¹. Aquesta estratègia, complementada amb una selecció de receptor que tingui present la possibilitat d'un TP "old for old" està demostrant que no incrementa els riscos pel receptor. A més a més, la progressiva implantació al nostre medi de noves tècniques de reparació pulmonar ex vivo i programes de donació a cor aturat permetran recuperar pulmons que avui consideràriem no implantables. Per últim, sembla poc engrescador per a la major part de programes de TP al món organitzar programes de trasplantament lobar de donant viu; fonamentalment perquè els problemes ètics amb els donants potencials no estan ben solucionats.

El segon factor que hem de considerar en l'evolució de l'activitat de TP és l'evolució dels costos d'aquest procés que, de lluny, no és tan car com molts d'altres que es fan habitualment a la nostra sanitat. En aquest sentit, hi ha un creixent interès internacional amb l'anàlisi de cost-efectivitat del TP, encara que els resultats no són prou homogenis ni clars. Malgrat aquesta manca d'informació, és ben cert que en un futur proper hi haurà un progressiu abaratiment del TP, afavorit per la millora progressiva dels resultats, millores en l'organització amb una progressiva normalització del procés i el previsible impacte que la caducitat de patents de fàrmacs tindrà en els costos. Tot això fa preveure que el TP assolirà els propers anys una anàlisi cost-efectivitat ben favorable.

El avenços de la investigació al camp del TP ens hau-

riem de portar a entendre millor la fisiopatologia de la disfunció crònica de l'empelt que faci prevenible i tractable aquesta complicació. En aquest sentit, els estudis de biomarcadors d'activació immunològica i de tolerància promoguts des de Catalunya són una aposta de progrés futur.

Finalment, sembla que el camí a seguir de cara al futur més proper inclou millores en l'organització del TP com a procés transversal amb la constant promoció de la cultura de treball en grup, la col·laboració multidisciplinària en la presa de decisions i la col·laboració multiinstitucional per sumar esforços en recerca. Podem explicar la història de l'inici del TP a Catalunya, els avenços assolits tant en servei assistencial com les contribucions científiques realitzades, però també pensem que el TP és un pas més que en el futur hauria de ser superat per l'assoliment de la reparació del pulmó malalt.

REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

1. Roman A, Morell F, Astudillo J, Margarit C, Bravo C, Tenorio L, et al. Trasplante unipulmonar: los dos primeros casos. Grupo de Trasplante Pulmonar del Hospital General Universitario de la Vall d'Hebron. Med Clin (Barc). 1993;100:380-3.
2. Aurora P, Spencer H, Moreno-Galdo A. Lung transplantation in children with cystic fibrosis: a view from Europe. Am J Respir Crit Care Med. 2008;177:935-6.
3. Treede H, Glanville AR, Klepetko W, Aboyou C, Vettorazzi E, Lama R, et al. Tacrolimus and cyclosporine have differential effects on the risk of development of bronchiolitis obliterans syndrome: Results of a prospective, randomized international trial in lung transplantation. J Heart Lung Transplant. 2012;31(8):797-804.
4. Roman A, Bravo C, Monforte V, Reyes L, Canela M, Morell F. Preliminary results of rescue therapy with tacrolimus and mycophenolate mofetil in lung transplanted patients with bronchiolitis obliterans. Transplant Proc. 2002;34:146-7.
5. Bravo C, Roldan J, Roman A, Degracia J, Majo J, Guerra J, et al. Tuberculosis in lung transplant recipients. Transplantation. 2005;79:59-64.
6. Roman A, Bravo C, Levy G, Monforte V, Vidal R, Sole J, et al. Iso-niazid prophylaxis in lung transplantation. J Heart Lung Transplant. 2000;19:903-6.
7. 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.
8. Monforte V, Roman A, Gavalda J, Bravo C, Tenorio L, Ferrer A, et al. Nebulized amphotericin B prophylaxis for *Aspergillus* infection in lung transplantation: study of risk factors. J Heart Lung Transplant. 2001;20:1274-81.
9. Monforte V, Ussetti P, Lopez R, Gavalda J, Bravo C, Pou L, et al. Nebulized liposomal amphotericin B prophylaxis for *Aspergillus* infection in lung transplantation: pharmacokinetics and safety. J Heart Lung Transplant. 2009;28:170-5.
10. Monforte V, Ussetti P, Gavalda J, Bravo C, Laporta R, Len O, et al. Feasibility, tolerability, and outcomes of nebulized liposomal amphotericin B for *Aspergillus* infection prevention in lung transplantation. J Heart Lung Transplant. 2010;29:523-30.
11. Organización Nacional de Trasplantes. Trasplante pulmonar. España 2011. Disponible a: <http://www.ont.es/infesp/Paginas/Memorias.aspx>. Accés el 5 de juliol de 2012.