

# Trasplante pulmonar en pediatría

---

ANTONIO MORENO GALDÓ

Unidad de Neumología Pediátrica y Fibrosis Quística

Hospital Universitario Vall d'Hebron

Pg. Vall d'Hebron 119-129

08035 Barcelona

e-mail: amoreno@vhebron.net

## RESUMEN

El trasplante pulmonar constituye actualmente una opción terapéutica para los niños con enfermedades pulmonares en estadio terminal, siendo la fibrosis quística la indicación más frecuente. Otras indicaciones son las enfermedades vasculares pulmonares y las neumonitis intersticiales del lactante.

Se considera recomendable incluir un niño en lista de trasplante cuando a pesar de estar recibiendo el máximo tratamiento médico su esperanza de vida es inferior a 2 años y tienen una mala calidad de vida que es probable que mejore con el trasplante.

La opción preferida de trasplante en los niños es el trasplante bipulmonar.

Tras el trasplante pulmonar se produce una mejoría muy importante en la calidad de vida de los niños trasplantados. La supervivencia actual a los 5 años es del 50-60%.

Hasta que se consiga una cura para los niños con insuficiencia respiratoria terminal el trasplante pulmonar representa una opción terapéutica efectiva. El reto actual del trasplante es el incremento de la supervivencia a largo plazo y la disminución de la incidencia de rechazo crónico.

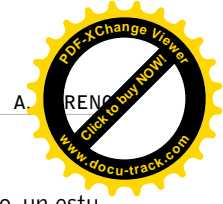
**PALABRAS CLAVE:** trasplante pulmonar, niños, fibrosis quística

## Introducción

El trasplante pulmonar constituye actualmente una opción terapéutica para los niños con enfermedad pulmonar en estadio terminal. Las indicaciones para el trasplante pediátrico son similares a las de los adultos en un sentido genérico: insuficiencia respiratoria progresiva con una expectativa de supervivencia corta, en general menor de 1-2 años, agota-

miento de otras medidas terapéuticas, ausencia de otra enfermedad grave, capacidad para cumplir un régimen terapéutico complejo, un ambiente social adecuado, y deseos por parte de la familia y/o el niño de aceptar el riesgo del trasplante.

En el mundo según los datos disponibles del registro internacional se han realizado 28.508 trasplantes desde 1985 a 2007<sup>1</sup>. En este período, el 4,4% correspondieron a trasplan-



tes pediátricos (< 18 años)<sup>2</sup>. En España desde 1990, año en que se iniciaron los programas de trasplante pulmonar, hasta finales del año 2009, se han realizado 2.201 trasplantes pulmonares de los que 97 (4,4%) correspondieron a niños hasta 15 años de edad, según los datos de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT)<sup>3</sup>.

## Indicaciones

La fibrosis quística constituye la indicación más frecuente para realizar un trasplante pulmonar en los niños. En el registro internacional representa el 61% de los trasplantes en el grupo de edad entre 6 y 11 años y el 75% en los niños entre 12 y 17 años<sup>2</sup>. En los adultos representa el 16% de todos los trasplante y el 28% de los bipulmonares<sup>3</sup>. El otro grupo importante lo constituyen las enfermedades vasculares pulmonares (hipertensión pulmonar) y las neumopatías intersticiales crónicas. En los niños menores de 3 años, que suponen en algunos centros un 20% de los trasplantes, las indicaciones principales son las enfermedades vasculares pulmonares (54%) y las neumonitis intersticiales del lactante (35%)<sup>2</sup> (tabla I).

### Fibrosis quística

Existen datos sólidos que apoyan que el trasplante pulmonar aumenta la supervivencia de los niños afectados de fibrosis quística con enfermedad pulmonar grave<sup>7</sup>.

Sin embargo, un estudio reciente ha cuestionado este hecho, concluyendo que el trasplante pulmonar no alarga la vida a los niños menores de 18 años afectados de fibrosis quística<sup>8</sup>. Las conclusiones de este trabajo han recibido una gran crítica ya que el análisis practicado se basa en datos no totalmente adecuados de los pacientes y se realiza una interpretación equivocada<sup>9,10</sup>. El análisis reciente de una serie procedente de Suiza, mostró una supervivencia a los 5 años del trasplante del 68,2%, comparado con una supervivencia estimada sin el trasplante del 33%, sin impacto negativo de la edad pediátrica, lo que apoya que la realización de un trasplante pulmonar en centros con experiencia en este procedimiento puede ofrecer un beneficio de supervivencia real a los pacientes con fibrosis quística en fase terminal<sup>11</sup>. Un estudio realizado en el Reino Unido en pacientes adultos ha demostrado también claramente un beneficio de supervivencia en los pacientes afectados de fibrosis quística<sup>12</sup>.

Mientras que el trasplante no consiga prolongar la vida indefinidamente, es necesario predecir el momento evolutivo en que un paciente afecto de fibrosis quística obtendrá el máximo beneficio del trasplante. Esta es una de las decisiones más complicadas a que se enfrentan los equipos de trasplante pediátrico: valorar el momento adecuado para incluir a un paciente con fibrosis quística en lista de espera para recibir un trasplante<sup>13</sup>. Se considera recomendable incluirlos si a pesar de estar recibiendo el máximo tratamiento médico su esperanza de vida es inferior a 2 años y tienen una mala calidad de vida que es probable que mejore con el trasplante<sup>9</sup>. Con este enfoque se beneficiarán la mayoría de los que reciban un trasplante, aunque tiene el inconveniente de que algún paciente podría fallecer en la lista de espera o sin incluirse en ella si no se valora adecuadamente su pronóstico.

Aunque se han desarrollado, con ayuda del análisis multivariante, varios modelos para identificar las variables pronósticas que nos permitirían estimar la supervivencia probable y orientar la inclusión en la lista de espera de trasplante, ninguno de ellos es totalmente sensible y específico y, además, la progresión de la enfermedad es muy variable en los pacientes con fibrosis quística. En la práctica, la decisión para indicar el trasplante se basa en la consideración conjunta de una se-

Fibrosis quística
Enfermedades vasculares pulmonares
Neumopatías intersticiales del lactante
Otras neumopatías intersticiales – fibrosis pulmonar
Bronquiolitis obliterante
Retrasplante

Tabla II. Indicaciones de trasplante pulmonar en niños.



rie de variables: valor del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) inferior al 30% respecto al valor teórico, deterioro rápido de la función pulmonar, malnutrición refractaria a una intervención nutricional agresiva, cor pulmonale, hipoxemia ( $pO_2 < 55$  mmHg) y/o hipercapnia ( $pCO_2 > 50$  mmHg), e incremento progresivo de la resistencia antimicrobiana de los patógenos pulmonares. Son también de más riesgo los pacientes más jóvenes y los de género femenino. También se han relacionado con una mayor mortalidad el descenso del pico de consumo de oxígeno y una reserva respiratoria baja en el umbral anaeróbico en la prueba de esfuerzo cardiopulmonar<sup>14</sup>.

Además es esencial tener en cuenta la calidad de vida de los niños considerando factores tales como la capacidad para tomar parte en las actividades diarias (ir al colegio, relaciones sociales), la tolerancia al ejercicio, el tiempo que pasan ingresados en el hospital, y los requerimientos de oxígeno y el número de tratamientos antibióticos intravenosos que precisan.

En resumen las indicaciones para remitir un niño con fibrosis quística para evaluar para trasplante pulmonar son: hospitalizaciones frecuentes para antibioterapia intravenosa, limitaciones importantes para ir al colegio o realizar la actividad normal, descenso rápido o fluctuaciones marcadas de la función pulmonar incluyendo un FEV1  $< 30\%$ , microorganismos con resistencia antimicrobiana en aumento, hipoxemia e hipercapnia<sup>14</sup>.

## Neumopatías intersticiales

En los niños las neumopatías intersticiales son poco frecuentes, pero se han descrito formas específicas de la infancia, algunas de las cuales por su gravedad pueden precisar un trasplante pulmonar (déficit de proteínas del surfactante B, C o ABCA3, neumonitis crónica de la infancia)<sup>15</sup>. En estas patologías, dada su escasa frecuencia, no disponemos de datos objetivos y validados en los niños, y especialmente en los lactantes. Lo más importante es valorar en estos casos: presencia de una alteración funcional moderada o grave, necesidad de ventilación mecánica o de aportes muy elevados de oxígeno, falta de respuesta a los tratamientos realizados, y comparación con la historia natural teórica de la enfermedad<sup>6</sup>.

## Hipertensión pulmonar

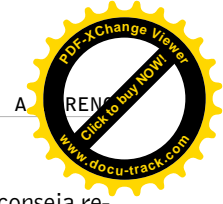
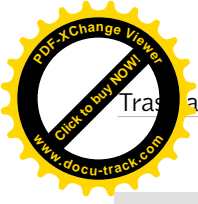
En los últimos años, el tratamiento de los pacientes con hipertensión pulmonar idiopática ha evolucionado considerablemente por la disponibilidad de nuevos tratamientos médicos<sup>16-18</sup>. Se han publicado en niños supervivencias similares a las del trasplante pulmonar con el empleo de epoprostenol intravenoso<sup>19</sup>, pero se desconoce todavía el efecto a largo plazo sobre la supervivencia de otros tratamientos como el bosentan, sildenafil, iloprost o teprostínil. Otro factor a tener en cuenta es que algunos pacientes que se han estabilizado con el tratamiento médico pueden posteriormente presentar un empeoramiento muy brusco que no permita incluirlos en lista de trasplante. Actualmente se recomiendan los siguientes criterios para remitir a un niño con hipertensión pulmonar a un centro de trasplante<sup>20</sup>: clase funcional III o IV, poca tolerancia al ejercicio (recorrer menos de 350 metros en la prueba de caminar 6 minutos), síncope no controlados, hemoptisis o fallo ventricular derecho, y algunos parámetros hemodinámicos (presión media de aurícula derecha  $> 15$  mmHg, e índice cardíaco  $< 2$  L/min/m<sup>2</sup>).

## Contraindicaciones

Existen diferentes situaciones que pueden hacer desestimar la realización de un trasplante pulmonar, algunas de ellas de modo absoluto y otras de modo relativo (tabla II)<sup>21,22</sup>. Muchos centros consideran la colonización por *Bulkholderia cepacia* en los pacientes con fibrosis quística una contraindicación absoluta para la realización del trasplante, dado que se ha descrito un riesgo de muerte postrasplante precoz del 50%. El análisis molecular ha permitido definir que este mal pronóstico va asociado fundamentalmente a la infección por *Bulkholderia cepacia* genomovar-3 y probablemente también a *Bulkholderia gladioli*, siendo mejor la evolución con otros subtipos de esta bacteria, como la *Bulkholderia multivorans*<sup>23,24</sup>.

El aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente o *Aspergillus* no constituye una contraindicación para el trasplante. La colonización por hongos multiresistentes como *Scedosporium prolificans* puede ensombrecer el pronóstico del trasplante.

La realización de una pleurodesis previa no suele constituir una contraindicación.



### CONTRAINDICACIONES ABSOLUTAS

- Disfunción orgánica grave hepática o renal
- Infección activa extrapulmonar
- Enfermedad neuromuscular progresiva
- Neoplasia activa en los últimos 2 – 5 años (según el tipo de tumor)
- Disfunción neurológica o anomalías cromosómicas graves que impidan la calidad de vida
- Colaterales arteriales sistémicas transpleurales a las arterias bronquiales
- Infección por Burkholderia cepacia genomovar-3

### CONTRAINDICACIONES RELATIVAS

- Escoliosis grave.
- Pleurectomía quirúrgica o pleurodesis química.
- Infección pulmonar por patógenos multiresistentes.
- Dificultad para cumplir los tratamientos.
- Enfermedad activa colágeno-vascular
- Malnutrición grave

Tabla II. Contraindicaciones para la realización de un trasplante pulmonar.

Muchos de los criterios estándar de exclusión en los programas de trasplante pulmonar de adultos tales como la ventilación mecánica, toracotomía previa, tratamiento con corticoides e incluso oxigenación de membrana extracorpórea no son aplicables del mismo modo en los niños<sup>25</sup>, y no representan una contraindicación absoluta para el trasplante<sup>6,26</sup>. La necesidad de ventilación mecánica no invasiva previa al trasplante no supone una contraindicación, pero el pronóstico del trasplante es peor en los niños con fibrosis quística que requieren ventilación mecánica con intubación traqueal por una agudización respiratoria<sup>27</sup>.

Los pacientes cianóticos en los que se han realizado toracotomías previas para procedimientos paliativos deben evaluarse con cuidado antes del trasplante ya que presentan un riesgo elevado de sangrado a partir de colaterales de la pared torácica<sup>22</sup>.

## Tipos y técnicas de trasplante

Los trasplantes pulmonares pueden clasificarse básicamente como unipulmonares y bipulmonares<sup>22</sup>. Las indicaciones del trasplante unipulmonar en niños son mucho menos frecuentes

que en el adulto. Se aconseja realizarlo sólo si el crecimiento somático está casi completado y el órgano ofrecido es de tamaño y calidad perfectas. Podría indicarse en la patología parenquimatosa pulmonar no séptica (fibrosis pulmonar, bronquiolititis obliterante, etc.) y la hipertensión pulmonar. Para la realización del trasplante unipulmonar el tórax se aborda a través de una toracotomía postero-lateral y se realizan 3 suturas: el bronquio principal, la arteria pulmonar y la aurícula izquierda.

El trasplante bipulmonar es la opción preferida en los niños, y es obligado en los casos de enfermedad pulmonar séptica (fi-

brosis quística, bronquiectasias), debido al riesgo de contaminación del pulmón trasplantado por el pulmón nativo. La técnica utilizada es el trasplante bipulmonar secuencial. El abordaje del tórax se realiza a través de una toracoesternotomía transversa bilateral a través del cuarto o quinto espacio intercostal y el trasplante se realiza como si se tratara de dos trasplantes unipulmonares de forma consecutiva. En ocasiones durante la implantación del primer pulmón, o más frecuentemente en la del segundo pulmón, es necesario el empleo de circulación extracorpórea por motivos de hipoxemia, hipertensión pulmonar o bajo gasto cardíaco. En algunos centros pediátricos se utiliza de manera sistemática la circulación extracorpórea durante todo el trasplante, siendo obligada en los lactantes y niños pequeños<sup>28</sup>. Las técnicas de trasplante lobar constituyen una variante del trasplante bilateral secuencial, y pretenden compensar la escasez de donantes:

El trasplante de donante vivo se ha realizado, principalmente en pacientes con fibrosis quística, en algunos centros de Estados Unidos<sup>29</sup>. El procedimiento quirúrgico consiste en un trasplante bipulmonar secuencial utilizando el lóbulo inferior de dos donantes vivos, con la complicación de coordinar tres ope-



raciones simultáneas. También se ha propuesto la realización del trasplante lobar procedente de un donante adulto cadáver, lo que puede ayudar a paliar la escasez de donantes pediátricos<sup>26,30</sup>. El trasplante lobar en niños con pulmones de donantes adultos es factible sólo a partir de los 7 años de edad. El trasplante cardiopulmonar consiste en un trasplante en bloque del corazón y los dos pulmones, realizando anastomosis de la tráquea, la aorta y la aurícula derecha. Se reserva para los casos de enfermedad vascular pulmonar asociada a cardiopatía congénita no corregible y para aquellos en que existe fallo ventricular izquierdo.

## Inmunosupresión

En cada centro se utilizan regímenes inmunosupresores ligeramente diferentes, pero la mayoría utilizan un tratamiento triple formado por tacrolimus o ciclosporina, micofenolato o azatioprina, y corticoides<sup>2</sup>. Se utilizan con frecuencia también tratamientos de inducción a partir de la aparición de los antagonistas de la interleuquina 2, basiliximab o daclizumab<sup>31</sup>.

## Complicaciones

### Fallo primario del injerto

Es una lesión pulmonar aguda con aumento de la permeabilidad vascular relacionada con la preservación y la isquemia-reperfusión. Se define como un cociente entre la presión arterial de oxígeno/fracción inspiratoria de oxígeno ( $PaO_2/FiO_2$ ) menor de 300 mmHg. En general suele ser transitoria, aunque en casos muy graves puede ser responsable de la muerte del paciente<sup>32</sup>.

### Rechazo agudo

El rechazo agudo es un fenómeno de inflamación mediada por células (linfocitos T) de un órgano reconocido como extraño. Histológicamente el rechazo agudo celular se caracteriza por infiltrados perivasculares linfocíticos con o sin una bronquiolitis linfocitaria acompañante. El mayor riesgo para el rechazo agudo ocurre corresponde a los primeros meses pos trasplante<sup>22</sup>, siendo especialmente frecuente en el período pos-

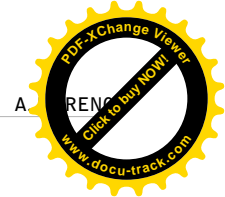
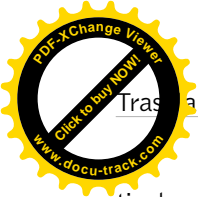
operatorio inmediato. En pacientes clínicamente estables y asintomáticos se han encontrado biopsias transbronquiales positivas para rechazo en 25 a 71% de los casos (en general rechazo mínimo o leve), por lo que suele ser la práctica estándar la realización de biopsias transbronquiales de vigilancia periódicas, sobre todo durante los primeros 6 – 12 meses pos trasplante<sup>33</sup>.

## Infección

Las infecciones bacterianas del órgano trasplantado son las más frecuentes durante las 2-3 primeras semanas. Dado el riesgo de desarrollar bronquitis o neumonía que presentan estos pacientes, el aislamiento de microorganismos bacterianos en el esputo se trata de manera precoz con antibióticos, aunque represente sólo una colonización de las vías aéreas. Las infecciones por organismos oportunistas tales como *Nocardia*, *Legionella*, y *Pneumocystis* se han eliminado prácticamente con el uso profiláctico de trimetoprim-sulfametoxazol. La infección por citomegalovirus se ha considerado una de las causas principales de morbilidad y mortalidad tras el trasplante de órganos sólidos. Además de la enfermedad aguda por citomegalovirus, la infección por citomegalovirus se asocia con un aumento de la frecuencia de bronquiolitis obliterante. El diseño de protocolos de terapia anticipada basados en la detección del antígeno pp-65 en los leucocitos de sangre periférica o de los ácidos nucleicos virales por PCR, y el uso de ganciclovir y recientemente de valganciclovir, para el tratamiento y prevención de la infección por citomegalovirus, ha conducido a una disminución muy importante de la mortalidad en estos pacientes<sup>34</sup>.

Las infecciones fúngicas se pueden asociar con una mortalidad elevada, especialmente las producidas por *Aspergillus* y en menor grado por *Candida*<sup>35</sup>, por lo que igualmente se emplean protocolos profilácticos que incluyen el uso de anfotericina B nebulizada<sup>36</sup>, itraconazol o fluconazol. En los pacientes afectados de fibrosis quística colonizados previamente por *Aspergillus* se administra además de manera profiláctica anfotericina B intravenosa en el período postoperatorio inmediato.

La mayoría de niños que reciben un trasplante pulmonar experimentan las infecciones usuales respiratorias y gastrointes-



tinales propias de la infancia sin problemas significativos. Esto es cierto sobre todo si la infección ocurre en un período tardío pos trasplante. Sin embargo, la infección precoz con virus adquiridos en la comunidad (virus respiratorio sincitial, parainfluenza, influenza y especialmente adenovirus), puede originar una enfermedad pulmonar grave, habiéndose descrito casos de fallo del injerto<sup>37</sup>.

## Enfermedad linfoproliferativa pos trasplante

La enfermedad linfoproliferativa postrasplante se define como la proliferación linfoide, en la mayoría de ocasiones de tipo B, después del trasplante. El espectro de trastornos va desde una hiperplasia policlonal a un linfoma monoclonal maligno. En los niños está relacionada casi siempre con el virus de Epstein-Barr<sup>38</sup>. Alrededor del 80% de los casos ocurren en los dos primeros años del trasplante. La incidencia tras el trasplante de pulmón es de alrededor del 11%<sup>38,39</sup>. Es necesaria una vigilancia constante de los síntomas y de la PCR a virus de Epstein-Barr para realizar un diagnóstico precoz, especialmente en los pacientes sin inmunidad pretrasplante contra el virus<sup>40,41</sup>. La realización de TC de tórax de control sistemáticos en los niños trasplantados de pulmón hace que se detecten con frecuencia casos asintomáticos<sup>39</sup>.

El tratamiento consiste en disminuir la inmunosupresión, antivíricos intravenosos, y en caso necesario, el empleo de quimioterapia. El rituximab, un anticuerpo monoclonal contra antígenos de la superficie de los linfocitos B (anti CD-20) sería actualmente el tratamiento de elección, antes de emplear la quimioterapia, que se reservaría para los casos sin respuesta<sup>42</sup>.

## Complicaciones de la vía aérea

Las complicaciones de la vía aérea debidas a la isquemia bronquial fueron en las primeras épocas una complicación importante en el trasplante pulmonar, pero su frecuencia y gravedad ha disminuido mucho, siendo su frecuencia actual de un 10-15%<sup>43</sup>. Las más frecuentes son la estenosis de las suturas bronquiales y la malacia de la zona de anastomosis. El manejo de estas complicaciones incluye la dilatación con balón, la resección con láser, o la colocación de una prótesis<sup>44</sup>. La dehiscencia de la sutura es poco frecuente. Si es parcial se puede tratar de manera conservadora, pero si es total puede requerir la neumonectomía.

## Bronquiolitis obliterante

La bronquiolitis obliterante constituye actualmente la amenaza más importante para la supervivencia a largo plazo de los pacientes sometidos a trasplante pulmonar<sup>45</sup>. Representa una forma de rechazo crónico. En su patogenia se ha implicado un proceso aloimmune, la infección por citomegalovirus, y el tiempo de isquemia bronquial. La incidencia es mayor durante los dos primeros años después del trasplante, pero los pacientes permanecen en riesgo indefinidamente pudiendo alcanzar el riesgo acumulado de bronquiolitis obliterante el 60-80% a los 5-10 años del trasplante<sup>43</sup>.

## Falta de cumplimiento con el tratamiento

La falta de adherencia al tratamiento, en especial dejar de tomar regularmente los fármacos inmunosupresores puede ser una causa frecuente de rechazo agudo o crónico en los pacientes adolescentes. Se debe sospechar en aquellos casos en que los niveles de los fármacos fluctúan mucho, se observan faltas de asistencia a la consulta, rechazo agudo recurrente, depresión o quejas frecuentes relacionadas con ganancia de peso o aspecto cushingoide. Para resolver el problema son esenciales en estos casos el apoyo psicológico y la terapia familiar.

## Pronóstico y supervivencia

En el registro internacional pediátrico la supervivencia a los 5 años es del 50% y a los 10 años del 30%<sup>2</sup>. En España se han publicado cifras de supervivencia en el trasplante pediátrico entre el 62% y el 70% a los 5 años y el 62% a los 8 años<sup>26,46-47</sup>.

Tras el trasplante pulmonar se produce una mejoría muy importante en la calidad de vida de los niños trasplantados. El 90% de los niños a los 3 años del trasplante y el 80% a los 7 años no tienen ninguna limitación en su actividad<sup>2</sup>. La mayoría de los receptores de un trasplante pulmonar tienen un desarrollo y una función cognitiva normales, aunque un pequeño porcentaje presentan dificultades psicológicas y una calidad de vida afectada.

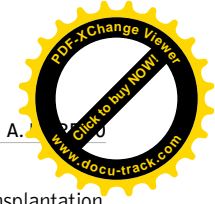
Mientras no se consiga una cura para los niños con insuficiencia respiratoria terminal el trasplante pulmonar representa una opción terapéutica efectiva. El reto actual del trasplante es el incremento de la supervivencia a largo plazo y la disminución de la incidencia de rechazo crónico.





## BIBLIOGRAFÍA

1. Christie JD, Edwards LB, Aurora P, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-sixth Official Adult Lung and Heart-Lung Transplantation Report-2009. *J Heart Lung Transplant.* 2009;28:1031-49.
2. Aurora P, Edwards LB, Christie JD, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twelfth Official Pediatric Lung and Heart/Lung Transplantation Report-2009. *J Heart Lung Transplant.* 2009;28:1023-30.
3. Disponible en: [www.ont.es](http://www.ont.es)
4. Doherty GM, Aurora P. Update on paediatric lung transplantation. *Paediatr Respir Rev.* 2010;11:54-61.
5. Lammers AE, Burch M, Benden C, et al. Lung transplantation in children with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Pediatr Pulmonol.* 2010;45:263-9.
6. Moreno A, Maestre J, Balcells J, et al. Lung transplantation in young infants with interstitial pneumonia. *Transplant Proc.* 2003; 35:1951-3.
7. Aurora P, Whitehead B, Wade A, et al. Lung transplantation and life extension in children with cystic fibrosis. *Lancet.* 1999;354:1591-3.
8. 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.
9. Aurora P, Spencer H, Moreno-Galdó, A. Lung transplantation in children with cystic fibrosis: a view from Europe. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 177:935-6.
10. Sweet SC, Aurora P, Benden C, et al. Lung transplantation and survival in children with cystic fibrosis: solid statistics – flawed interpretation. *Pediatr Transplant.* 2008;12:129-36.
11. Hofer M, Benden C, Inci I, et al. True survival benefit of lung transplantation for cystic fibrosis patients: the Zurich experience. *J Heart Lung Transplant.* 2009;28:334-9.
12. Titman A, Rogers CA, Bonser RS, Banner NR, Sharples LD. Disease-specific survival benefit of lung transplantation in adults: a national cohort study. *Am J Transplant.* 2009;9:1640-9.
13. Aurora P, Carby M, Sweet S. Selection of cystic fibrosis patients for lung transplantation. *Curr Opin Pulm Med.* 2008;14:589-94.
14. Faro A, Mallory GB, Visner GA, Elidemir O, Mogayzel Jr. PJ, Danziger-Isakov L. American Society of Transplantation executive summary on pediatric lung transplantation. *Am J Transplant.* 2007;7:285-92.
15. Deutsch GH, Young LR, Deterding RR, et al. Diffuse lung disease in young children. Application of a novel classification scheme. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:1120-8.
16. Barberà JA, Escribano P, Morales P, et al; Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR); Spanish Society of Cardiology (SEC). Standards of care in pulmonary hypertension. Consensus State-ment of the Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR) and the Spanish Society of Cardiology (SEC). *Arch Bronconeumol.* 2008;44:87-99.
17. Task Force for Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of European Society of Cardiology (ESC); European Respiratory Society (ERS); International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT), Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2009;34:1219-63.
18. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:1573-619.
19. Yung D, Widlitz AC, Rosenzweig EB, Kerstein D, Maislin G, Barst RJ. Outcomes in children with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2004; 110:660-665.
20. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update—a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:745-755.
21. Mallory GB, Spray TL. Paediatric lung transplantation. *Eur Respir J* 2004; 24:839-845
22. Huddleston CB. Trasplante de pulmón en los niños. En: N. Cobos, E.G. Pérez-Yarza (eds.). *Tratado de Neumología Infantil.* Madrid: Ergon; 2009. p. 1097-112.
23. Murray S, Charbeneau J, Marshall BC, LiPuma JJ. Impact of burkholderia infection on lung transplantation in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178:363-71.
24. Boussaud V, Guillemain R, Grenet D, et al. Clinical outcome following lung transplantation in patients with cystic fibrosis colonised with *Burkholderia cepacia* complex: results from two French centres. *Thorax.* 2008;63:732-7.
25. Koutlas TC, Bridges ND, Gaynor JW, Nicolson SC, Steven JM, Spray TL. Pediatric lung transplantation—are there surgical contraindications? *Transplantation.* 1997; 63:269-74.
26. Alvarez A, Algar FJ, Santos F, et al. Pediatric lung transplantation. *Transplant Proc.* 2005; 37:1519-22.
27. Frías Pérez MA, Ibarra de la Rosa I, García Menor E, et al. Ventilación mecánica invasiva en fibrosis quística: influencia en el trasplante pulmonar. *An Pediatr (Barc).* 2009;71:128-34.
28. Huddleston CB, Bloch JB, Sweet SC, de la Morena M, Patterson GA, Mendeloff EN. Lung transplantation in children. *Ann Surg.* 2002; 236:270-6.



29. Starnes VA, Bowdish ME, Woo MS, et al. A decade of living lobar lung transplantation: recipient outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004; 127:114-22.
30. Prabhakaran K, Wise B, Colombani PM, Yang SC, Mogayzel PJ. Bilateral cadaveric lobar transplantation from a marginal adult donor to a pediatric recipient. *Transplantation.* 2002;74:286-7.
31. Grundy N, Simmonds J, Dawkins H, Rees P, Aurora P, Burch M. Pre-implantation basiliximab reduces incidence of early acute rejection in pediatric heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2009;28:1279-84.
32. Lee JC, Christie JD. Primary Graft Dysfunction. *Proc Am Thorac Soc.* 2009;6:39-46.
33. Benden C, Harpur-Sinclair O, Ranasinghe AS, Hartley JC, Elliott MJ, Aurora P. Surveillance bronchoscopy in children during the first year after lung transplantation: Is it worth it? *Thorax.* 2007;62:57-61.
34. Danziger-Isakov LA, Worley S, Michaels MG, et al. The risk, prevention, and outcome of cytomegalovirus after pediatric lung transplantation. *Transplantation.* 2009;87:1541-8.
35. Danziger-Isakov LA, Worley S, Arrigain S, et al. Increased mortality after pulmonary fungal infection within the first year after pediatric lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2008;27:655-61.
36. Monforte V, Román A, Gavalda J, et al. Nebulized amphotericin B prophylaxis for Aspergillus infection in lung transplantation: study of risk factors. *J Heart Lung Transplant.* 2001; 20:1274-81.
37. Liu M, Worley S, Arrigain S, et al. Respiratory viral infections within one year after pediatric lung transplant. *Transpl Infect Dis.* 2009;11:304-12.
38. Collins MH, Montone KT, Leahey AM, et al. Post-transplant lymphoproliferative disease in children. *Pediatr Transplant.* 2001; 5:250-7.
39. Siegel MJ, Lee EY, Sweet SC, Hildebolt C. CT of posttransplantation lymphoproliferative disorder in pediatric recipients of lung allograft. *AJR Am J Roentgenol.* 2003; 181:1125-1131.
40. Moreno Galdó A, Liñán Cortés S, Cobos Barroso N, Gartner S. Complicaciones pulmonares relacionadas con la inmunosupresión en el trasplante de órganos sólidos. *An Pediatr (Barc).* 2004; 60 (Supl 1):34-40.
41. Benden C, Aurora P, Burch M, et al. Monitoring of Epstein-Barr viral load in pediatric heart and lung transplant recipients by real-time polymerase chain reaction. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24:2103-8.
42. Gallego S, Llort A, Gros L, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorders in children: the role of chemotherapy in the era of rituximab. *Pediatr Transplant.* 2010;14:61-6.
43. Meyers BF, de la Morena M, Sweet SC, et al. Primary graft dysfunction and other selected complications of lung transplantation: A single-center experience of 983 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005; 129:1421-9.
44. Chajed PN, Malouf MA, Tamm M, Spratt P, Glanville AR. Interventional bronchoscopy for the management of airway complications following lung transplantation. *Chest.* 2001; 120:1894-9.
45. Bohler A, Estenne M. Post-transplant bronchiolitis obliterans. *Eur Respir J.* 2003; 22:1007-18.
46. De la Fuente Juárez A, Moreno Galdó A, Maestre J, et al. Trasplante pulmonar pediátrico. Experiencia a los 7 años de funcionamiento del programa. *An Pediatr (Barc).* 2005; 62:215-6.
47. Ferrer González JP, Calvo Medina V, Jordà C, Escrivà J, Ferrer Calvete J. Resultados del trasplante pulmonar (TP) en la edad pediátrica. *An Pediatr (Barc).* 2005; 62:28.