

**TESIS PARA EL MASTER DE COORDINACIÓN DE  
TRASPLANTES**

**Características generales de los donantes de pulmón y su  
relación con la sobrevida de los receptores, en el Hospital Vall  
d'Hebron desde 1990 a 2011**

**Hugo Romo C., MD, MSc.**

**Barcelona 20 de marzo de 2012**

## **Características generales de los donantes de pulmón y su relación con la sobrevida de los receptores, en el Hospital Vall d'Hebron**

**Hugo Romo C., MD, MSc.**

### **Objetivos de la tesis:**

Determinar la relación existente entre las características generales de los donantes de pulmón y la sobrevida de sus receptores. Obtener, en base a los datos de la serie, la probabilidad de tener donantes en días específicos de la semana en el hospital Vall d'Hebron y establecer el tipo de distribución de la serie.

### **Introducción**

El trasplante de pulmón es una alternativa terapéutica frente a enfermedades pulmonares crónicas en etapa avanzada y una baja esperanza de vida. Desde 1990 se habrían realizado más de 25.000 trasplantes de pulmón, en el mundo. Los centros de investigación<sup>1</sup> y la Organización Nacional de Trasplantes reportan una supervivencia del 73% al primer año y 53% al quinto año. Por lo tanto, son candidatos a este tratamiento los pacientes con una expectativa de vida inferior a los dos años.

A Demikhov y Metras se los considera pioneros del trasplante pulmonar, en 1940 y 1950 realizaron trabajos experimentales en animales.<sup>2</sup> Hardy realizó el primer trasplante de pulmón humano en 1963, el receptor sobrevivió 18 días con un trasplante de pulmón izquierdo.<sup>3</sup> Desde entonces y hasta 1978 los trasplantes pulmonares tuvieron muchas dificultades debido a problemas de rechazo y a la deficiente cicatrización de la anastomosis bronquial y traqueal. Denton Cooley, en 1968-EEUU, fue el primero en intentar el trasplante de corazón-pulmón.

En 1980 se introduce ciclosporina en el mercado farmacéutico, lo que favorece el trasplante de órganos y se desarrollaron nuevas técnicas quirúrgicas. La literatura reporta como el primer trasplante exitoso de pulmón único, el realizado por Joel Cooper de la Universidad de Toronto en 1986.<sup>4</sup> En 1988, el Dr. Alexander Patterson describió la técnica en bloque, de doble trasplante de pulmón<sup>5</sup>, pero hubo complicaciones de la anastomosis traqueal debido a la pobre vascularización<sup>6</sup>. Actualmente, el reemplazo secuencial bilateral es el estándar del trasplante pulmonar. A finales de 1970 Reitz, en Stanford, logró resultados clínicos aceptables usando ciclosporina en primates<sup>7</sup>. En 1981, el primer trasplante exitoso corazón-pulmón tuvo lugar en Stanford, en una mujer de 45 años de edad, quien sobrevivió más de 5 años después del procedimiento.<sup>7</sup> En España se reconoce al Dr. Ramón Arcas como el primero en realizar un trasplante pulmonar en el hospital Gregorio Marañón de Madrid, en 1990.

Las indicaciones para trasplante pulmonar, en pacientes con enfermedad pulmonar avanzada, caracterizada por severa insuficiencia respiratoria incluyen: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedades pulmonares restrictivas, como la fibrosis pulmonar idiopática (IPD), la fibrosis quística (FQ), deficiencia de alfa1-antitripsina, hipertensión pulmonar primaria, y otras causas menos comunes. Los pacientes deben ser considerados para trasplante de pulmón cuando su esperanza de vida no supere 24-36 meses a pesar del tratamiento médico óptimo y si tienen síntomas clase III y IV de la New York Heart Association (NYHA). Además el estado nutricional del paciente debe ser estable. Las listas de espera deben elaborarse con los parámetros estándar, según la historia natural de las enfermedades y el estado general de los pacientes. Otros factores a tomar en cuenta son la estatura y el grupo sanguíneo.

La EPOC, es la indicación más común para el trasplante de pulmón, aunque la supervivencia de los pacientes ha mejorado significativamente con terapia de oxígeno a largo plazo.

El volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV 1) menor al 30% se asocia con una tasa de supervivencia a 2 años de 60-80%; por lo tanto, el trasplante de pulmón se debe ofrecer a los pacientes con enfisema que tienen un FEV 1 sustancialmente inferior a 30 % del valor teórico (es decir, el 20% del predicho).<sup>8</sup>

Constituyen factores de mal pronóstico la hipoxemia e hipercapnia, pérdida de peso, hospitalizaciones frecuentes, y exacerbaciones repetidas.<sup>9</sup> En los últimos años se ha preconizado la utilización del índice BODE (Masa corporal (B); grado de obstrucción al flujo aéreo (O); grado de disnea (D), medido con la escala modificada -Medical Research Council Dispnea-; y la capacidad respiratoria luego de ejercicio (E), evaluada con un "walking test" de 6 minutos.<sup>9</sup> Los pacientes con un índice BODE igual o mayor a 5 deben ser sometidos a trasplante.

Entre las enfermedades pulmonares restrictivas, la fibrosis pulmonar idiopática, de la variante intersticial usual (UIP), es la segunda enfermedad más frecuente que amerita trasplante de pulmón y tiene una supervivencia media de aproximadamente 2,5 a 3,5 años, desde el momento del diagnóstico. La capacidad vital forzada menor al 60% es un factor predictivo de mayor mortalidad. La capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO) es otro parámetro útil para predecir la supervivencia de los pacientes con enfermedad restrictiva. Una DLCO inferior a 35-39% se asocia con mayor riesgo de mortalidad.<sup>10</sup>

La hipertensión arterial pulmonar es otra de las patologías tributarias de trasplante pulmonar. Su mediana de supervivencia es de 28 años. Los indicadores de gravedad incluyen clase funcional III o IV, elevación de la presión media de la aurícula derecha, hipertensión arterial pulmonar, disminución del índice cardíaco y reducción de la difusión. Si la presión arterial pulmonar promedio es superior a 85mm Hg, la sobrevida del paciente es inferior a 12 meses.

Fibrosis quística y bronquiectasias constituyen la tercera indicación más común de trasplante de pulmón. Conllevan alto riesgo de muerte cuando la FEV<sub>1</sub> disminuye a menos del 30%. Otros factores de mal pronóstico son: pérdida de peso, neumotórax recurrente, hospitalizaciones frecuentes y hemoptisis.

El trasplante de pulmón tiene sus contraindicaciones, porque los pacientes con enfermedades avanzadas tienen alto riesgo de morbilidad y mortalidad perioperatorias, por lo que cada paciente debe ser evaluado individualmente, teniendo en cuenta las contraindicaciones absolutas y relativas.<sup>8</sup> No se debe trasplantar a personas con historia de tumores malignos, en los últimos 2 años; excepto los que padecen neoplasias de células escamosas y tumores cutáneos de células basales (A-5 y libre de enfermedad.); tampoco en el caso de infecciones crónicas extrapulmonares, no curables, como la hepatitis activa B y C; el VIH. En cuanto a la edad, datos recientes no muestran diferencias significativas de mortalidad entre pacientes menores y mayores de 65 años. La mayoría de centros trasplantadores aceptan una edad límite de 50 años para el trasplante de corazón-pulmón, de 60 años para el trasplante de pulmón secuencial bilateral, y 65 años para el trasplante de un solo pulmón (SLT).<sup>12</sup>

Sobre los pacientes dependientes de ventilación mecánica<sup>11</sup>, los datos sugieren mayores tasas de mortalidad, no obstante, pueden ser candidatos para el trasplante de pulmón<sup>9</sup>. En el pasado, el tratamiento con corticosteroides se consideraba una contraindicación para el trasplante, por el riesgo de dehiscencia de la anastomosis. Sin embargo, bajas dosis de esteroides (<20 mg / d) son aceptadas en pacientes tributarios de recibir un trasplante.<sup>10</sup>

En cuanto a las infecciones, los pacientes con fibrosis quística infectados con *B. cepacia* muestran mayores tasas de mortalidad y algunos centros contraindican el trasplante. La colonización por micobacterias no tuberculosas no es una contraindicación.

La colonización de pacientes con fibrosis quística por *Aspergillus fumigatus*, constituye una contraindicación relativa y se los trata con itraconazol antes del trasplante. Los pacientes con caquexia (IMC < 16) u obesidad (IMC > 30), pueden sufrir con mayor frecuencia atelectasias o neumonías. Quienes sufren disfunción orgánica extrapulmonar significativa (Corazón, hígado o riñones) no son buenos candidatos para trasplante.<sup>10,11</sup>

## **Material y Métodos**

Este es un análisis retrospectivo de todos los pacientes sometidos a trasplante de pulmón en el Hospital Vall d'Hebron, desde el inicio de esta actividad en 1990. La información de donantes y receptores fue obtenida mediante la revisión de los registros de cada uno de los pacientes en los archivos de Neumología, Cirugía Torácica y Coordinación de Trasplantes. Esta información fue ingresada en un banco

de datos, donde relacionamos a cada receptor con su donante. Las variables categóricas se presentan con porcentajes y las variables continuas con promedios, medianas y la desviación estándar, según corresponda. Para establecer comparaciones, recurrimos a la prueba de Ji cuadrada para variables no paramétricas y a la t de student para variables paramétricas. Empleamos la Regresión Logística para comparar la mortalidad entre covariables binarias y continuas.

Con el método actuarial construimos una tabla de vida y obtuvimos la esperanza de vida. Utilizamos curvas de Kaplan Meier y el modelo de Cox para analizar la influencia de las covariables de donantes y receptores en la mortalidad de los receptores de trasplante pulmonar. Para el cálculo de probabilidades empleamos la distribución de Poisson. Una p menor a 0,05 fue aceptada como significativa.

## **Resultados**

Al revisar los datos demográficos de los receptores encontramos una población donde predomina el sexo masculino, con una mediana de edad que sobrepasa los 50 años de edad. Como disponemos de la edad y el peso de cada uno de los pacientes que recibieron un trasplante de pulmón, calculamos su "Body Mass Index" (BMI), sin que encontremos mayor aporte de esta variable en los modelos de sobrevida.

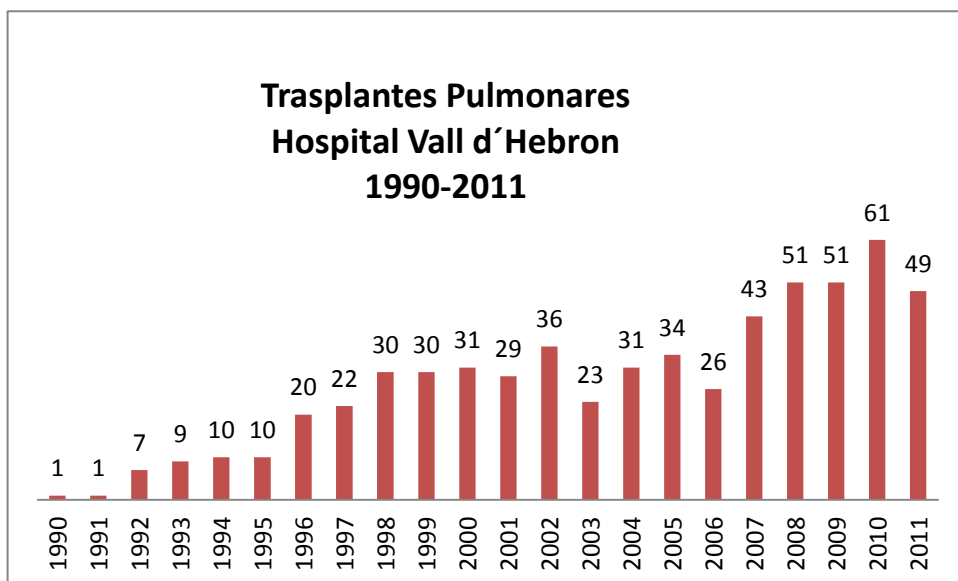
Los grupos sanguíneos de mayor prevalencia A y O en esta serie, corresponde a la misma proporción que podríamos encontrar en la población española.

**Tabla 1** Datos demográficos de los pacientes con trasplante de pulmón.

	<b>n</b>	<b>(%)</b>	<b>Mediana</b>	<b>Media</b>	<b>DS</b>	<b>Rango</b>	
						<b>Min</b>	<b>max</b>
<b>Edad (años)</b>	614		50	44.9	15.3	4m	67a
<b>BMI</b>			24	23.6	(4.9)	8.16	36.4
<b>Sexo,</b>							
<b>H</b>	372	(60.6)					
<b>M</b>	242	(39.4)					
<b>Grupo Sanguíneo,</b>							
<b>A</b>	293	48%					
<b>AB</b>	29	5%					
<b>B</b>	49	8%					
<b>O</b>	243	40%					

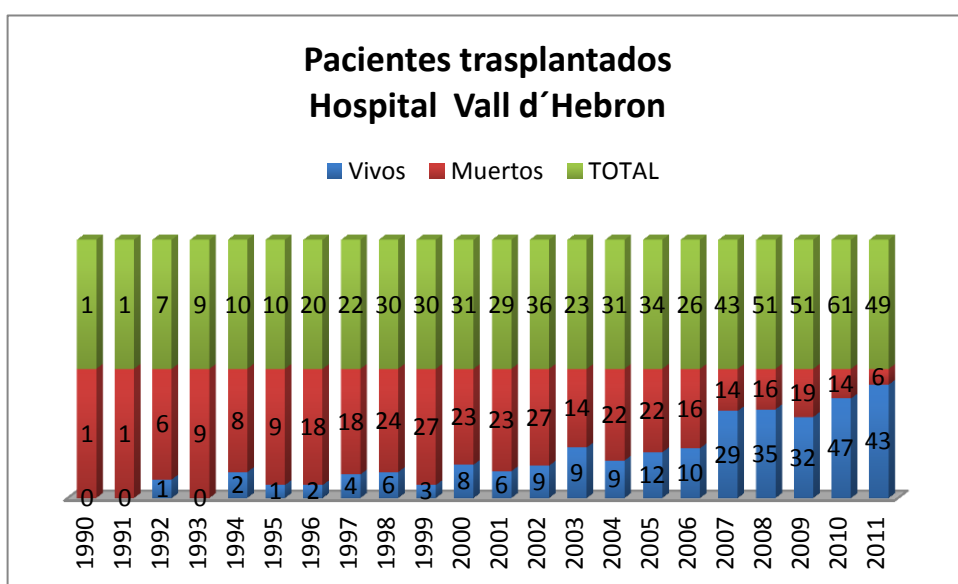
El número de pacientes sometidos a trasplante pulmonar ha experimentado un incremento significativo en el Hospital Universitario Vall d'Hebron (HUVH). En 1990 se inicia el trasplante pulmonar en España. Precisamente en ese año se realiza el primer trasplante de ese tipo en el HUVH y desde entonces aumenta progresivamente el número de trasplantes hasta el final de la serie estudiada en el 2011. El incremento progresivo de esta actividad presenta dos puntos de inflexión, el primero en 1998 y el segundo en el 2007, alcanzando su acmé en el 2010. Los primeros trasplantes fueron unipulmonares y luego se efectuaron trasplantes bipulmonares. Los primeros años forman parte de la curva de aprendizaje, pero en las dos décadas siguientes se constituye en un procedimiento quirúrgico estándar. El HUVH cuenta con la certificación de la Organización Nacional de Trasplantes como Hospital trasplantador de la Comunidad Autónoma de Catalunya. El gráfico muestra la progresión del número de trasplantes durante el período de estudio.





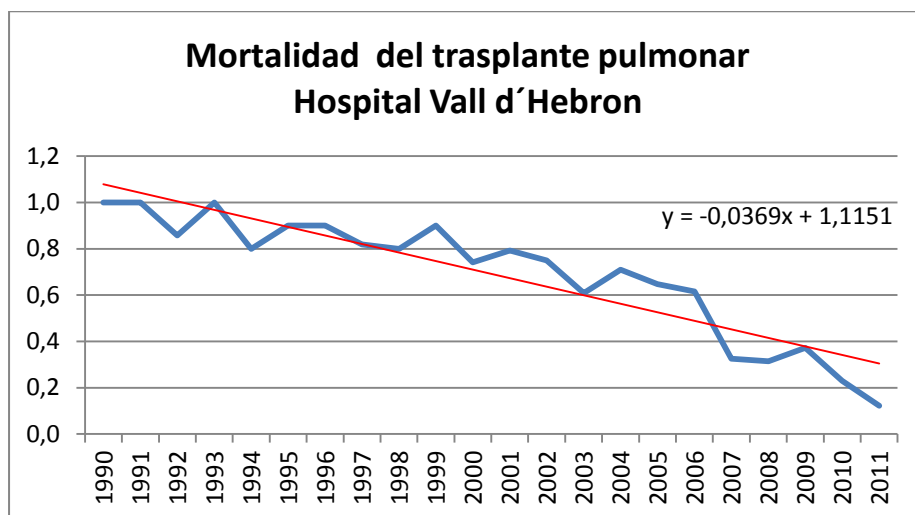
**Gráfico 1.** Pacientes sometidos a trasplante pulmonar.

Si observamos la variación de la mortalidad de los pacientes trasplantados, encontraremos un franco descenso, más evidente en la última década. La tendencia observada se atribuye en parte a la depuración de la técnica quirúrgica, al mejor manejo posoperatorio, pero sobre todo a la disponibilidad de nuevos regímenes terapéuticos, particularmente inmunosupresores.



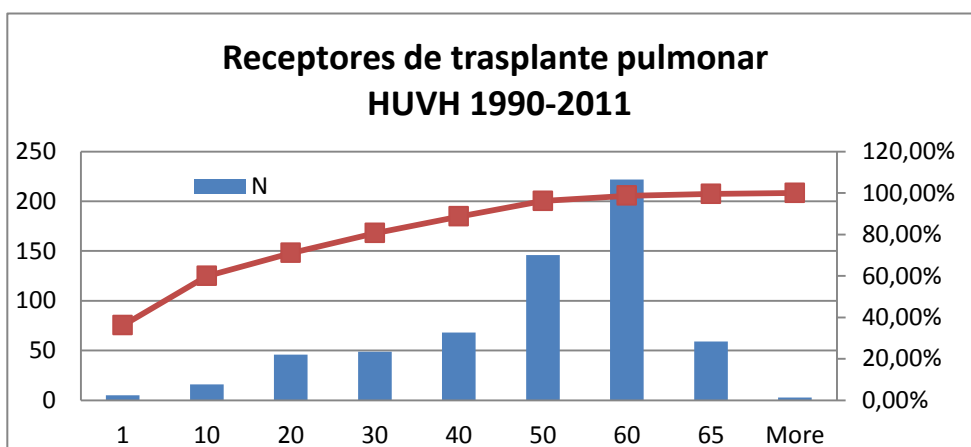
**Gráfico 2** Mortalidad de pacientes con trasplante pulmonar.

El análisis intrínseco de la variación de la mortalidad postrasplante nos permite observar una tendencia lineal de descenso, en la serie estudiada y la regresión de la mortalidad en el tiempo obtiene la ecuación correspondiente.



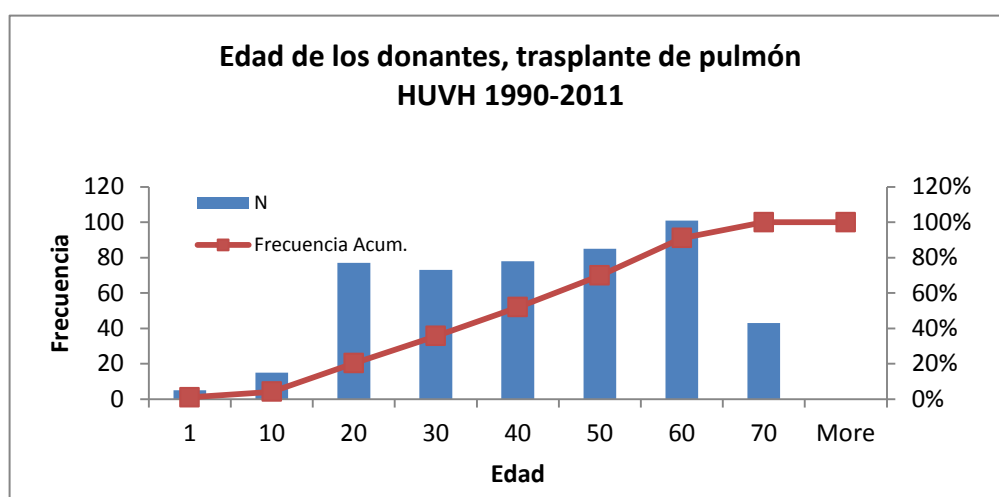
**Gráfico 3** Tendencia de la mortalidad postrasplante.

La edad de los receptores de trasplante pulmonar es heterogénea con un rango que va desde los 4 meses hasta los 65 años de edad. El histograma describe una curva sesgada a la derecha debido al gran número de pacientes que superan la cuarta y quinta décadas de la vida, relacionados con su morbilidad específica.



**Gráfico 4** Edad de los receptores de trasplante pulmonar.

Por su parte, la edad de los donantes tiene una distribución diferente a la de los receptores, con una meseta a partir de los 20 años. Las cifras se mantienen estables hasta la quinta década de la vida, pero se observa ya la importante presencia de adultos mayores, en concordancia con el criterio expandido de selección de donantes. La población de donante jóvenes proviene, en su mayoría, de las víctimas de trauma craneo encefálico (TCE) y anoxia. En tanto que los adultos mayores sufren muerte encefálica secundaria a enfermedad cerebrovascular (ECV).



**Gráfico 5** Edad de los donantes de pulmón. HUVH 1990-2011

Si bien la edad de donantes y receptores no guardan una correlación lineal, al ingresar los datos en un modelo logístico, junto a otras variables, la edad alcanza significancia estadística, no así el sexo o el BMI. El riesgo de muerte lo tienen los receptores de mayor edad, en cambio los donantes más jóvenes constituyeron un menor riesgo de muerte para los receptores. Las demás variables no alcanzan significancia y aportan muy poco al modelo.

**Tabla 2** Variables predictoras de mortalidad

	<b>Coef.</b>	<b>Z</b>	<b>P</b>	<b>OR</b>	<b>IC-95%</b>
Intercept	b0 = -0,09	z = -0,14	P = 0,88		
Sexo-R	b1 = 0,21	z = 0,99	P = 0,32	1,24	0,81 - 1,88
<b>Edad-R</b>	b2 = 0,02	z = 2,29	<b>P = 0,02</b>	1,02	1,00 - 1,04
BMI-R	b3 = 0,02	z = 1,09	P = 0,27	1,03	0,98 - 1,08
<b>Edad-D</b>	b4 = -0,03	z = -4,76	<b>P &lt; 0,0001</b>	0,97	0,96 - 0,98
Sexo-D	b5 = -0,25	z = -1,23	P = 0,22	0,78	0,52 to 1,16

$$\text{logit Y} = -0,09 + (0,21 * \text{Sexo-R}) + (0,02 * \text{Edad-R}) + (0,03 * \text{BMI}) - (0,03 * \text{Edad-D}) - (0,25 * \text{Sexo D})$$

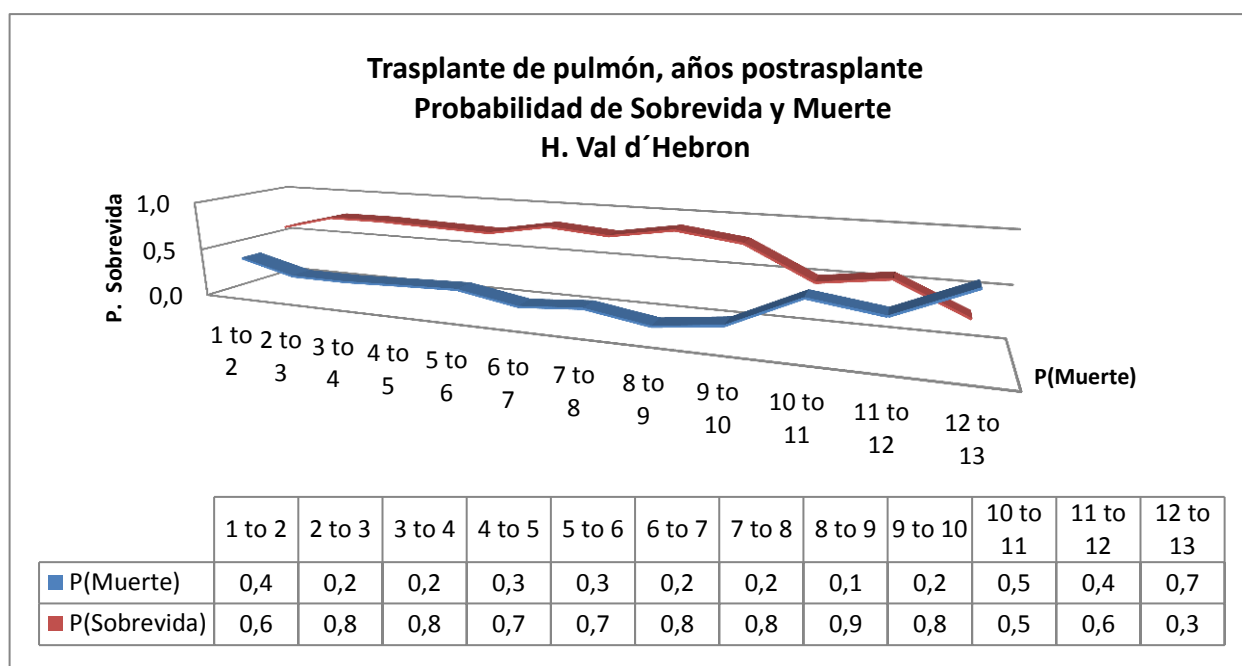
Como se espera, la edad de los pacientes guarda íntima relación con la prevalencia de sus patologías y su severidad les ha llevado a requerir un tratamiento quirúrgico de última instancia como el trasplante. En la serie estudiada predominan enfermedades como: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), Enfisema, Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI), Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP), Fibrosis quística (FQ) y Linfangioleiomiomatosis (LAM). En menor proporción Sarcoidosis, Histiocitosis, etc, agrupados bajo el acápite de Otros, en la tabla 1.

**Tabla3 Patologías de los receptores de trasplante Pulmonar.**

<b>Diagnóstico</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>EPOC</b>	217	35%
<b>Fibrosis pulmonary</b>	186	30%
<b>Fibrosis quística</b>	70	11%
<b>HAP</b>	38	6%
<b>LAM</b>	25	4%
<b>Otros</b>	78	13%
<i>Total</i>	614	100%

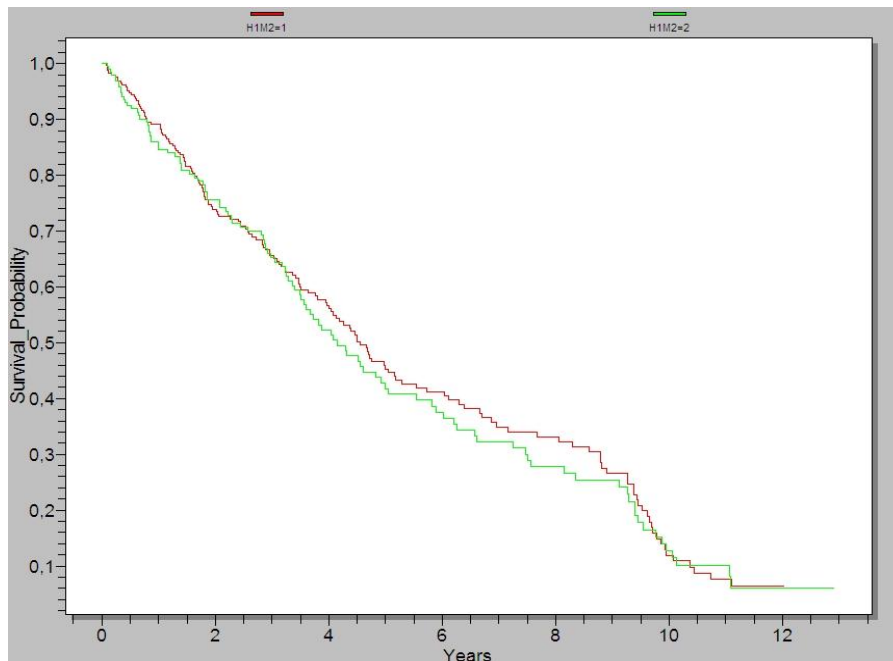
La carga de la enfermedad de los receptores de trasplante pulmonar y el uso de inmunosupresores les torna muy vulnerables a estos pacientes, a sufrir patologías como insuficiencia renal, Bronquiolitis Obliterante (BOS), carcinoma de piel, etc., por lo

que hemos revisado la mortalidad anual posoperatoria de toda la serie y la variación porcentual anual de mortalidad, mediante una tabla de vida. De esta manera calculamos la probabilidad de muerte y su recíproco, la probabilidad de sobrevivir en el tiempo al trasplante de pulmón.



**Gráfico 6** Probabilidad de muerte y supervivencia en pacientes con trasplante de pulmón.

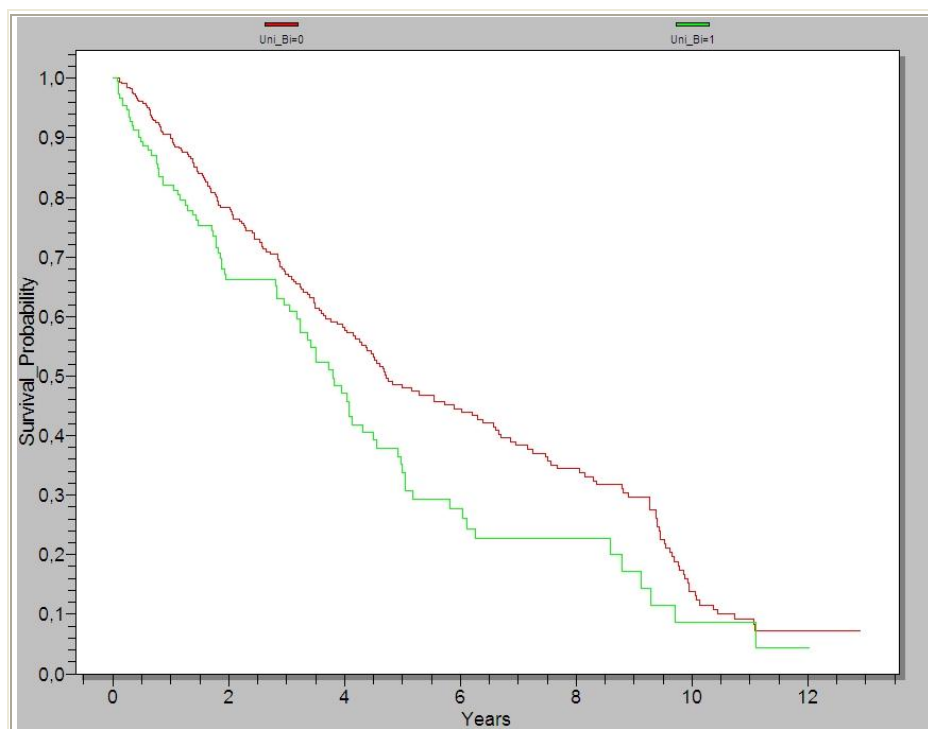
El análisis de mortalidad, en los 614 receptores, de acuerdo al sexo, no muestra diferencias significativas. Las curvas de Kaplan Meier registran similar mortalidad para hombres y mujeres sometidos a trasplantes pulmonares<sup>16</sup>. De la información obtenida, las causas de la muerte coinciden con las proporcionadas por otros centros trasplantadores. Esto es, durante el primer mes la principal causa es la insuficiencia del órgano trasplantado; durante el primer año las infecciones y luego del primer año, el rechazo crónico, cuya principal manifestación es la Bronquiolitis Obliterante.



**Gráfico 7** *Sobrevivencia de pacientes trasplantados el pulmón según el sexo.*

Sin embargo, al utilizar esta misma técnica y dividir la serie en dos grupos, según el tipo de procedimiento quirúrgico empleado, encontramos una mayor mortalidad en el grupo de pacientes sometidos a trasplante unipulmonar. A pesar de obtener un resultado significativo, las curvas al final tienden a juntarse, por lo que habría que realizar en el futuro nuevos análisis para comprobar lo expuesto. Además es conocido que los modelos de supervivencia tienden a sufrir menos sesgos en los primeros años del estudio, por los datos completos de longevidad de los pacientes, que aportan mayor información<sup>19</sup>. De todas formas, es evidente que el trasplante unipulmonar se realiza en pacientes con mayor riesgo de mortalidad perioperatoria, lo que también explicaría las diferencias encontradas en este y otros estudios realizados. Se aconseja realizar trasplantes unipulmonares a pacientes con fibrosis pulmonar, en aquellos que han desarrollado hipertensión arterial pulmonar, sin cor pulmonale significativo, y en los que

sufren EPOC. Las indicaciones del trasplante bipulmonar incluyen enfermedades supurativas, Síndrome de Eisenmenger e individuos muy jóvenes.<sup>17</sup>



**Gráfico 8** *Sobrevivencia de pacientes con trasplante unipulmonar y bipulmonar.*

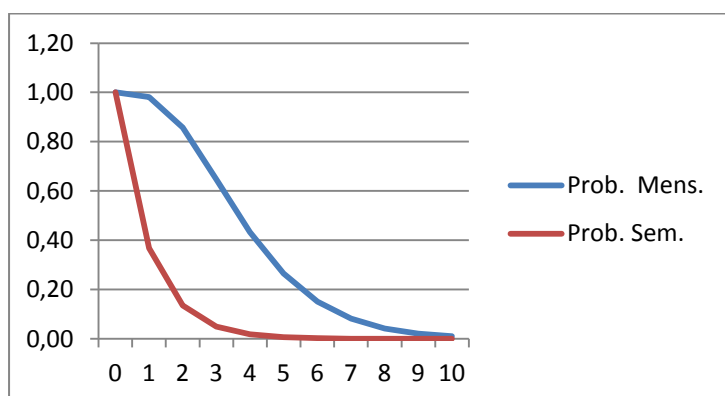
### Probabilidad de la donación

Como uno de los componentes básicos del programa de trasplantes es la donación de órganos, nos interesa el análisis de la distribución de los datos de nuestra serie de donantes en el tiempo. Partimos de la tasa de donación española, una de las más altas del mundo, un donante por cada 300.000 personas (3,2/100.000 hab.)<sup>15</sup>, pese a lo cual sigue siendo un fenómeno de baja probabilidad, con un número de repeticiones grande, por lo que la donación se puede considerar un fenómeno raro e impredecible, que sigue una distribución de Poisson. ( $k$  = número de eventos;  $\lambda$  = promedio de sucesos). Empleamos los datos de los donantes y localizamos los días en los que ocurrieron los trasplantes. Con esta información obtuvimos ( $k$ ,  $\lambda$ ) y calculamos la

probabilidad que el Hospital cuente con un donante semanal o mensual y su distribución .

**Tabla 4** *Probabilidad de tener donantes*

	Prob. Mens.	Prob. Sem.
<b>Donantes</b>		
0	1,00	1,00
1	0,98	0,37
2	0,86	0,14
3	0,65	0,05
4	0,43	0,02
5	0,27	0,01
6	0,15	0,00
7	0,08	0,00
8	0,04	0,00



Al establecer el día exacto de la donación, logramos obtener la probabilidad de que este suceso raro ocurra en cada uno de los días de la semana. A pesar de que la disponibilidad de órganos para trasplante es aleatoria, la serie estudiada muestra un patrón estacional, pues la frecuencia del procedimiento disminuye los fines de semana. En este contexto, el factor humano y la organización de los hospitales extractores y trasplantadores podría explicar estas variaciones. Decidimos analizar este fenómeno bajo la hipótesis de que siguen una distribución probabilística de Poisson. Utilizamos toda la información de los trasplantes pulmonares realizados y formulamos un modelo



probabilístico para cada uno de los días de la semana. Como la entrada al sistema requiere de múltiples variables, asumimos solo una de ellas, la de constituirse en donante y que un hospital refiera al sujeto con muerte encefálica al Hospital trasplantador.

**Tabla 5** *Número de donantes según los días de la semana*

Día de la semana	n	%
Lunes	97	16%
Martes	114	19%
Miércoles	82	13%
Jueves	86	14%
Viernes	113	18%
Sábado	67	11%
Domingo	55	9%
<b>Total</b>	<b>614</b>	

La frecuencia encontrada sugiere que hay más de un componente en el fenómeno estudiado, pues es notorio el menor número de donaciones los fines de semana. Este sería un factor humano y no aleatorio que merece otro tipo de análisis, más allá del que nos permiten los datos recogidos. El estudio desarrollado por Abellán y colaboradores, en Valencia, mediante un modelo probabilístico (Bayesiano) podría aplicarse en otros escenarios relacionados con los trasplantes. <sup>17,18</sup>

Al aplicar la probabilidad de Poisson, y combinarla con la información proporcionada por la serie de trasplantes de pulmón, obtuvimos una tabla que muestra la probabilidad de tener donantes cada día de la semana en el Hospital Vall d'Hebron.

**Tabla 6** *Probabilidad de tener donantes de pulmón los días de la semana*

Donantes	Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes	Sábdo	Domingo
0	0,02	0,01	0,03	0,01	0,01	0,05	0,09
1	0,06	0,03	0,10	0,03	0,03	0,16	<b>0,22</b>
2	0,13	0,08	0,18	0,08	0,09	<b>0,23</b>	<b>0,26</b>
3	<b>0,19</b>	<b>0,14</b>	<b>0,21</b>	<b>0,14</b>	<b>0,14</b>	<b>0,22</b>	0,21

4	<b>0,19</b>	<b>0,17</b>	<b>0,19</b>	<b>0,17</b>	<b>0,18</b>	0,16	0,12
5	0,16	0,18	0,14	0,18	0,18	0,09	0,06
7	0,07	0,11	0,04	0,11	0,10	0,02	0,01
8	0,04	0,07	0,02	0,07	0,06	0,01	0,00

## Conclusiones

La actividad trasplantadora muestra un incremento creciente, en gran medida gracias a la organización del sistema de trasplantes, pero también a la consolidación de los equipos de coordinación de trasplantes y al protocolo de reclutamiento pulmonar, lo que permite contar con una sobrevida aceptable. La mortalidad observada tiene una relación significativa con la edad del donante y del receptor. Esto difiere con otras publicaciones y plantea algunas interrogantes sobre la aplicación del criterio extendido en la selección de donantes. Es preciso que la información de donantes y receptores se archive en bases de datos, en cada uno de los hospitales trasplantadores para mejorar el manejo de la información y permita realizar análisis de mayor complejidad. La corta sobrevida demostrada por los receptores y el enorme costo que demandan los trasplantes, plantean algunas inquietudes sobre el costo beneficio del procedimiento. Es importante señalar que los resultados diarios de donaciones siguen una distribución aleatoria, pero influyen en ellos factores dependientes del personal médico y organizacional de los hospitales. Como el análisis realizado incluye muy pocas variables, sería importante consolidar la mayor información posible que permita responder a nuevas hipótesis de estudio. El papel de la coordinación de trasplantes es clave para mejorar las tasas de donación en los cualquier sistema de salud.

**Bibliografia:**

1. Christie JD, Edwards LB, Aurora P, Dobbels F, Kirk R, Rahmel AO, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-fifth Official Adult Lung and Heart/Lung Transplantation Report-2008. *J Heart Lung Transplant*. 2008;27:957-969.
2. Toronto Lung Transplant Group. Unilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. May 1 1986;314(18):1140-5.
3. Patterson GA, Cooper JD, Goldman B, et al. Technique of successful clinical double-lung transplantation. *Ann Thorac Surg*. Jun 1988;45(6):626-33.
4. Cooley DA, Bloodwell RD, Hallman GL. Organ transplantation for advanced cardiopulmonary disease. *Ann Thorac Surg*. 1969;8:300-302.
5. Reitz BA, Wallwork JL, Hunt SA. Heart-lung transplantation: successful therapy for patients with pulmonary vascular disease. *N Engl J Med*. Mar 11 1982;306(10):557-64.
6. ASTP/ATS/ERS/ISHLT. International guidelines for the selection of lung transplant candidates. American Society for Transplant Physicians/American Thoracic Society/European Respiratory Society/International Society for Heart and Lung Transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. Jul 1998;158(1):335-9.
7. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *NEJM*. 2004;350:1005-1012.
8. Mogulkoc N, Brutsche MH, Bishop PW, Greaves SM, Horrocks AW, Egan JJ; Greater Manchester Pulmonary Fibrosis Consortium. Pulmonary function in idiopathic pulmonary fibrosis and referral for lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:103-108.
9. Liou TG, Adler FR, Fitzsimmons SC. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *Am J Epidemiol*. Feb 15 2001;153(4):345-52.
10. 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;25:745-755.
11. Singer JP, Blanc PD, Hoopes C, Golden JA, Koff JL, Leard LE, et al. The Impact of Pretransplant Mechanical Ventilation on Short- and Long-Term Survival After Lung Transplantation. *Am J Transplant*. Oct 2011;11(10):2197-2204.
12. Low DE, Trulock EP, Kaiser LR. Morbidity, mortality, and early results of single versus bilateral lung transplantation for emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg*. Jun 1992;103(6):1119-26.
13. Kobashigawa JA, Miller LW, Russell SD, Ewald GA, Zucker MJ, Goldberg LR, et al. Tacrolimus with mycophenolate mofetil (MMF) or sirolimus vs. cyclosporine with MMF in cardiac transplant patients: 1-year report. *Am J Transplant*. 2006;6:1243-1245.

14. Recomendaciones SEPAR: Trasplante pulmonar. Arch Bronconeumol 2001;31:307-15.
15. Borro JM. Actualizacion del trasplante pulmonar en Espana. Arch Bronconeumol. 2005;41:457-67.
16. Kleinbaum DG. Survival Analysis: A self learning text. Springer Verlag, NY. 1996.
17. Abellán, J. J., Armero, C., Conesa, D., Pérez-Panadés, J., Zurriaga, O., Martínez-Beneito, M. A., Vanaclocha, H. y García-Blasco, M. J. (2003). Analysis of the renal transplant waiting list in the País Valencia (Spain). T. Rep. TR06-2003, Departament d'Estadística e I.O., Universitat de Valencia. En revisión en Statistics in Medicine.  
URL <http://matheron.uv.es/investigat/tr06-03.pdf>
18. Besag, J., York, J. C. y Mollié, A. (1991). Bayesian image restoration, with two applications in spatial statistics. Annals of the Institute of Statistical Mathematics 43:1-59.