

Fibrosis quística: ¿Cuándo referir un niño para trasplante pulmonar?

Katherine Rivera-Spoljaric, Albert Faro

Washington University

Saint Louis, Saint Louis, MO, EUA

Resumen

La fibrosis quística (FQ) es la enfermedad autosómica recesiva más frecuente en niños en los Estados Unidos de América (EUA). Pese a los grandes avances de la medicina, la edad promedio de supervivencia en EUA es 32,9 años. La causa más común de muerte es la enfermedad pulmonar, siendo el trasplante pulmonar la única solución para los estados más avanzados. Las indicaciones para trasplante varían según cada centro; estas incluyen: fracaso a terapia médica, pobre calidad de vida, capacidad de los sistemas de salud de proveer medicamentos, terapias y cuidados. Por otra parte muchas de las contraindicaciones han ido cambiando y se analizan de manera individual. La transferencia debe ser temprana, con una adecuada comunicación para establecer metas apropiadas. El reciente puntaje para asignación de pulmones permite clasificar a los pacientes según edad, riesgos y probabilidad de fracaso. Debe reconocerse que el trasplante pulmonar pediátrico en FQ es una forma de prolongar la vida en algunos casos, pero significa cambiar una enfermedad por otra.

Palabras Claves: Trasplante pulmonar, complicaciones, bronquiolitis obliterante, niños.

INTRODUCCIÓN

La fibrosis quística (FQ) es la enfermedad hereditaria letal más común entre la población caucásica en los Estados Unidos de América (EUA). En el último reporte de la Fundación de FQ de los EUA habían 21,742 pacientes diagnosticados de los cuales el 6.5% eran hispanos⁽¹⁾. El defecto se hereda de manera autosómica recesiva y la mutación genética ha sido localizada en el brazo largo del cromosoma 7⁽²⁾. El producto genético de este gen es el "cystic fibrosis conductance regulador (CFTR)", una proteína de 1480 amino ácidos que controla el transporte de sodio y cloro a través de la membrana celular⁽³⁾. El fenotipo característico depende del grado de actividad de la proteína CFTR. Los pacientes con la deficiencia más severa desarrollan injuria pulmonar, ileo meconial y deficiencia pancreática⁽⁴⁾.

La prueba diagnóstica principal es la medición de concentración de cloro en el sudor. Otras pruebas que ayudan a confirmar el diagnóstico son: pruebas de DNA para identificar la mutación específica, análisis del semen, radiografías de los senos paranasales demostrando infecciones sinusales, pruebas de la función exocrina pancreática tal como elastasa fecal, lavado broncoalveolar, ultrasonido demostrando ausencia del conducto deferente en los varones, y medidas de la diferencia del potencial nasal⁽⁵⁾. La predisposición a infecciones pulmonares es la parte más importante para determinar el grado de injuria pulmonar. La evidencia apunta hacia el grado de

injuria pulmonar como uno de los puntos más importantes de la enfermedad ya que determina la morbilidad y mortalidad. Los proveedores de salud pueden intentar detener el progreso de la enfermedad pulmonar supervisando de cerca la función pulmonar, la flora del tracto respiratorio, y usando terapias de prevención tales como terapia respiratoria diaria y agresiva, antibióticos, y agentes mucolíticos⁽⁶⁾.

Desafortunadamente, a pesar de los avances médicos, la edad de supervivencia en los EUA es 32.9 años de edad con una tasa de mortalidad anual de 1.7 por cada cien pacientes⁽¹⁾. La causa más común de muerte es enfermedad pulmonar avanzada y hasta hoy la única solución en esta etapa es el trasplante pulmonar. Varios modelos han sido descritos en la literatura con el propósito de ayudar a los proveedores de salud en cuanto al momento apropiado para referir a un paciente con FQ para ser evaluado para un trasplante pulmonar. En este trabajo nos enfocaremos en estos modelos y en las características de los pacientes candidatos a trasplante pulmonar.

INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES GENERALES PARA TRANSPLANTE PULMONAR

El trasplante pulmonar está indicado en niños con una condición pulmonar progresiva y potencialmente letal como lo es la FQ en su etapa avanzada. Desde el 1987 se han realizado más de 1,300 trasplantes del pulmón o pulmón-corazón en niños⁽⁷⁾. Desde 1991 al 2004, la FQ fue el diagnóstico responsable del 72% de los trasplantes de pulmón en niños de 11 a 17 años de edad y del 36.5% en

Correspondencia: Albert Faro MD. Universidad de Washington. Saint Louis, MO, EUA. Email: Faro_A@kids.wustl.edu

Tabla 1.- Trasplante pulmonar pediátrico: Indicaciones (Enero 1991 - Junio 2004)

Diagnósticos	Edad: < 1 año	Edad: 1-10 años
Fibrosis quística		72 (36.5%)
Hipertensión pulmonar primaria	7 (13.7%)	26 (13.2%)
Enfermedad cardíaca congénita	24 (47.1%)	21 (10.7%)
Fibrosis pulmonar idiopática		12 (6.1%)
Enfermedad vascular del pulmón	7 (13.7%)	6 (3.0%)
Re-trasplante por bronquiolitis no-obliterativa en niño	3 (5.9%)	8 (4.1%)
Re-trasplante por bronquiolitis obliterativa		11 (5.6%)
Neumonitis intersticial	3 (5.9%)	7 (3.6%)
Bronquiolitis obliterativa (no re-trasplante)		9 (4.6%)
Bronquiectasis		2 (1.0%)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica/ enfisema		2 (1.0%)
Otros	7 (13.7%)	21 (10.7%)

Tabla tomada y modificada de J Heart Lung Transplant 2005;24:945-982.

niños de 1 a 10 años de edad⁽⁸⁾ (Tabla 1 y Figura 1). Las indicaciones generales para referir pacientes a evaluación para trasplante de pulmón incluyen: fracaso a terapia médica máxima; una calidad de vida pobre; capacidad del paciente, de la familia y de su sistema de salud para proveer medicamentos, terapias, y cuidados complejos luego del trasplante; y evidencia médica de alta posibilidad de rehabilitación.

Existen varias contraindicaciones generales que han sido definidas ya que minimizan la posibilidad de éxito del trasplante pulmonar. Estas contraindicaciones se clasifican en absolutas o relativas. Las contraindicaciones absolutas definen situaciones que claramente colocan al paciente en un alto riesgo de obtener un resultado pobre luego del trasplante. Estas situaciones están detalladas en la tabla 2. Las contraindicaciones relativas son aquellas que aumentan el riesgo de obtener un curso post-operatorio pobre pero que se deben evaluar de manera individual en cada paciente.

Entre estas contraindicaciones son especialmente importantes la adherencia al tratamiento y la colonización por organismos microbiológicos las cuales han demostrado disminuir la supervivencia post-trasplante. Previamente, un paciente con vía aérea colonizada por *Burkholderia cepacia* era rechazado durante el proceso de selección como una contraindicación absoluta debido a que este microorganismo estaba asociado con un resultado pobre luego del trasplante; sin embargo, en los últimos años, se ha descubierto que *B. cepacia* esta compuesto no de una sola bacteria sino de varias especies de bacterias interrelacionadas colectivamente llamadas complejo de *B. cepacia*. Cada una de estas especies tiene una virulencia diferente en cuanto a la FQ. Las mas comunes

en los EUA son *B. multivorans* (genomovar II) y *B. cenocepacia* (genomovar III)⁽⁹⁾. Esta última, aumenta la tasa de mortalidad por un 30 - 40% en los pacientes de FQ y su presencia es una contraindicación absoluta en la mayoría de los centros de trasplante pulmonar en los EUA. En algunos centros de Canadá se ha estudiado la posibilidad de trasplantar a estos pacientes siempre y cuando el manejo posterior al trasplante sea más riguroso, pero estas medidas necesitan más estudios de investigación antes de ser consideradas internacionales⁽¹⁰⁾.

La adherencia al tratamiento médico es sumamente importante, pues el régimen terapéutico al cual los pacientes son sometidos usualmente se torna mas complicado con el paso del tiempo. Esto es así debido que el paciente tiene que tomar medicamentos todos los días por el resto de su vida y éstos pueden tener efectos adversos. La literatura denota que los pacientes adolescentes son los que están en más riesgo de no ser consistentes con su tratamiento luego del trasplante, tal vez por ser una etapa de la vida en que se lucha en contra de varios factores emocionales en adición a los cambios físicos. Siendo los adolescentes la mayoría de los pacientes pediátricos con FQ que se someten a trasplante de pulmón, ellos merecen atención especial durante el proceso de selección. Durante este proceso es muy importante establecer una relación de confianza con el equipo de trasplante donde el paciente se sienta cómodo al igual que la familia. De esta manera se pueden trazar metas a cumplir durante el periodo previo al trasplante donde el paciente pueda demostrar que es capaz de mantener su tratamiento según indicado. Existen otras situaciones específicas dirigidas a los pacientes con FQ que discutiremos a continuación.

Figura 1.- Diagnóstico en los receptores de trasplante pulmonar (Edades: 11-17 años)

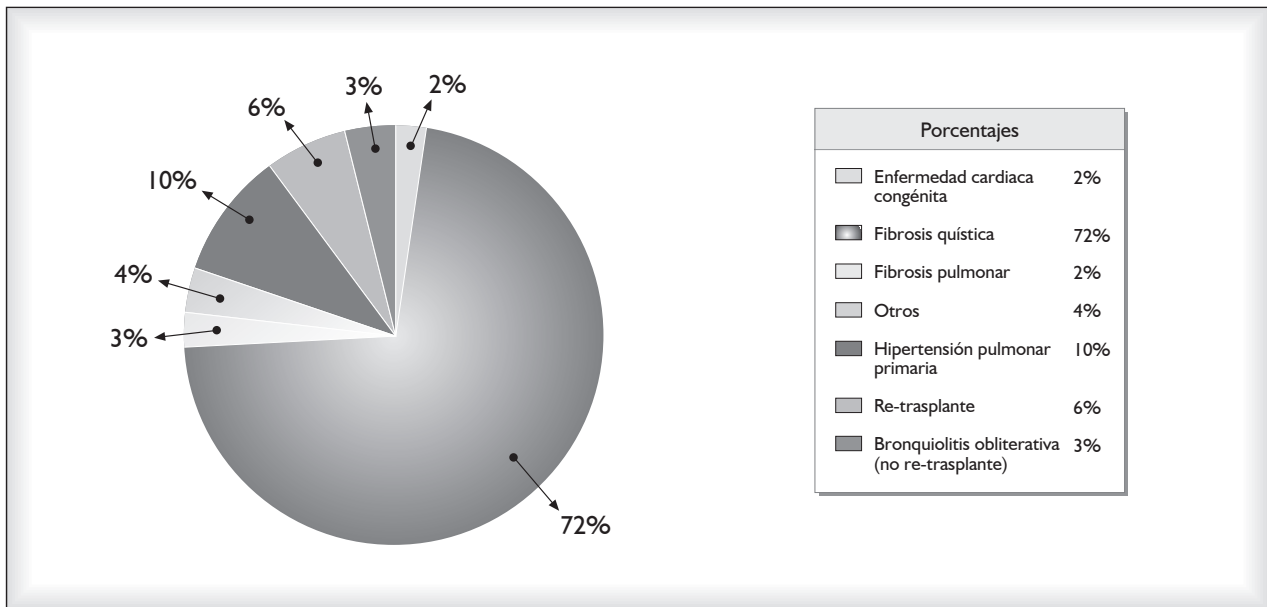


Tabla tomada y modificada de J Heart Lung Transplant 2005;24:945-982.

CARACTERÍSTICAS DE PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA QUE SON ELEGIBLES PARA TRANSPLANTE PULMONAR

Cada centro de trasplante establece su criterio particular durante la evaluación de cada caso según su experiencia, pero hay modelos en la literatura que nos ayudan a establecer pautas⁽¹¹⁾. El primer modelo fue publicado en 1992 por Kerem et al (Tabla 3) donde se describe un alto riesgo de mortalidad para pacientes que sufren de FQ si tienen un FEV₁

(volumen máximo espirado en el primer segundo de una espiración forzada) menor del 30% del predicho. Otros factores tomados en consideración son un nivel alto de PaCO₂ y un nivel bajo de PaO₂ en la prueba de gases arteriales, junto con pacientes menores, género femenino y un estado nutricional pobre⁽¹²⁾. Luego que se publicara este sistema de criterios, se han publicado otros estudios donde se refuerza la importancia del FEV₁ como uno de los criterios principales. Entre estos está un estudio realizado en el Hospital de Niños

Tabla 2.- Contraindicaciones

Contraindicaciones Absolutas	Contraindicaciones Relativas
Falta de adherencia al régimen terapéutico actual	Nutrición pobre
Cáncer activo	Adicción a drogas
Sepsis	Pleurodesis
Tuberculosis	Infección con Aspergillus
Insuficiencia renal	Ventilación mecánica en el curso peri-operativo
Insuficiencia hepática	Infección con Micobacteria atípica
Disfunción cerebral	Diabetes descontrolada
Síndrome de inmunodeficiencia adquirida	Tratamiento con esteroides sistémicos
Inmunodeficiencias congénitas	Obesidad
Enfermedad neurovascular severa	Escoliosis severa
	Debilidad muscular general que impidan el proceso de rehabilitación.

de Boston donde se sugiere la evaluación para trasplante cuando pacientes jóvenes con FQ demuestran su mejor FEV₁ (mejor en un periodo de seis meses) en el rango menor del 50% del predicho⁽¹³⁾. Otra manera de referir es utilizando la razón de declinación del FEV₁. Esta última ha sido descrita en la literatura de trasplante en adultos, donde se sugiere que los pacientes con FQ deben ser evaluados para trasplante en el momento en que su razón de declinación en función pulmonar o el tiempo que se tomaría el FEV₁ el llegar al 20% de lo predicho, iguala al tiempo de espera para recibir pulmones de un donante⁽¹⁴⁾. Debido a nuevas implementaciones del sistema de asignación, esta última referencia afecta mayormente a los pacientes adolescentes.

En el 2001 se publicó un modelo de cinco años de supervivencia creado por Liou y colegas de la Universidad de Utah en Salt Lake City, basado en la información del registro de pacientes de la Fundación de FQ con el propósito de identificar características clínicas claves en los pacientes que sufren de esta enfermedad en relación a la probabilidad de un mejor resultado luego de trasplante pulmonar⁽¹⁵⁾. Este modelo incluyó datos en cuanto a edad, FEV₁, género, "z-score" (predictor z) para peso en comparación con la edad, insuficiencia pancreática, diabetes mellitus, infección con *Staphylococcus aureus*, infección con *Burkholderia cepacia*, y número anual de exacerbaciones pulmonares agudas.

Luego en el 2002, Mayer-Hamblett y colegas de la Universidad de Washington en Seattle, publicaron un modelo predictor de dos años de supervivencia con el propósito de ayudar en la selección de pacientes apropiados para candidatura a trasplante pulmonar⁽¹⁶⁾. Aquí se describieron como los predictores importantes a la edad, estatura, FEV₁, microbiología del tracto respiratorio (*B. cepacia* o *P. aeruginosa*), número de hospitalizaciones para exacerbaciones pulmonares, y número de tratamientos con antibióticos intravenosos en la casa.

Otro factor importante a tomarse en consideración es la tolerancia al ejercicio en relación al consumo de oxígeno y al índice de reserva respiratoria durante el mismo, los cuales han sido señalados como predictores de mortalidad aunque no superiores al FEV₁⁽¹⁷⁻¹⁸⁾. Siguiendo este tema se sugirió un modelo -luego de ser publicado- un estudio realizado en Londres donde se demostraron como predictores de pronóstico pobre el porcentaje bajo de FEV₁ y a la oxigenación

arterial baja durante la prueba de caminar por doce minutos, y a un nivel alto de ritmo cardíaco en adición a edad joven, sexo femenino, nivel de albúmina bajo, y nivel de hemoglobina bajo⁽¹⁹⁾. Luego se han validado las pruebas de caminata de seis minutos, y la prueba de pasos en escalón ("step") de 3 minutos⁽²⁰⁾ como medidas de tolerancia al ejercicio en pacientes candidatos a trasplante pulmonar.

Un estudio realizado en el 2005 en la Universidad de Utah en Salt Lake City, sugiere que en los pacientes adolescentes con FQ, el trasplante pulmonar no mejora la supervivencia comparado con la supervivencia antes del trasplante⁽²¹⁾. Sin embargo, han surgido varias críticas a este estudio incluyendo el uso de controles inapropiados, la probabilidad de que el modelo sobreestima la supervivencia antes del trasplante ya que no incluyeron los predictores de mortalidad incluidos en el nuevo sistema de asignación de trasplantes, y la exactitud cuestionable de su modelo debido a que no incluyeron los pacientes trasplantados con alto riesgo de mortalidad a corto plazo antes del trasplante⁽²²⁾.

En adición, los resultados de este estudio hacen contraste marcado con un estudio realizado en el Reino Unido que demostró una ventaja marcada en supervivencia para los niños con FQ y enfermedad pulmonar terminal con un cociente de riesgo univariado para trasplante de 0.41 y p=0.003⁽²³⁾.

En resumen, en los pacientes de FQ las indicaciones específicas incluyen enfermedad pulmonar progresiva e inhabilidad física para realizar las tareas del diario vivir, a pesar de terapia médica óptima, en adición a un FEV₁ <30%. Las contraindicaciones específicas incluyen la flora microbiológica colonizadora del tracto respiratorio siendo *B. cenocepacia* la más común, y la enfermedad del hígado avanzada, aunque en algunos centros hacen trasplantes de pulmón e hígado. Los demás factores tales como el incremento en la frecuencia de las hospitalizaciones, la caída rápida de la función pulmonar, la hipoxemia y la hipercapnia tal como mencionados anteriormente ayudan a avanzar el proceso de referido⁽¹¹⁾.

PROCESO DE EVALUACIÓN

Durante el proceso de evaluación para trasplante pulmonar se toman en consideración los factores mencionados anteriormente, pero estas pautas no intentan ser recomendaciones absolutas y cada paciente debe ser evaluado individualmente. La transferencia temprana o precoz ayuda al centro de trasplante a obtener un mayor conocimiento del estado médico del paciente y a su vez a evaluar el progreso de la enfermedad. En adición, ayuda a establecer una relación médico-paciente estrecha y permite comenzar a educar al paciente y a la familia sobre el proceso de trasplantación y el régimen riguroso de tratamientos que conlleva la etapa luego de la intervención quirúrgica. De esta manera el equipo de trasplante colectivamente determina si hay algún factor social que impida el éxito del trasplante. Siendo este el caso, se pueden establecer contratos o metas con el paciente y la familia donde puedan demostrar su habilidad e interés en seguir el plan terapéutico⁽²⁴⁾.

Tabla 3.- Criterios de Kerem

Criterios de Kerem
FEV ₁ < 30% de lo predicho
paO ₂ < 55 mmHg
paO ₂ > 50 mmHg
Género femenino
Edad más joven

SISTEMA DE PUNTAJE PARA LA ASIGNACIÓN DE PULMONES ("LUNG ALLOCATION SCORE")

En Mayo del 2005, la póliza para asignación de pulmones en los EUA fue enmendada por la Red para la Adquisición y Transplante de Órganos (OPTN) de un sistema que asignaba pulmones donados a base de tiempo de espera a uno basado en la puntuación para la asignación de pulmones ("Lung Allocation Score" ó LAS)⁽²⁵⁾. Este esta basado en una escala numérica que va del 0 (menos enfermo) al 100 (gravemente enfermo) y se utiliza para clasificar a los candidatos a trasplantes de pulmones a partir de los 12 años en adelante. El sistema le asigna un número a cada individuo basado en la urgencia con que necesita un trasplante y las probabilidades de éxito después de hacerlo. El número se calcula usando los valores de laboratorio, los resultados de las pruebas de función pulmonar en adición a las otras pruebas mencionadas en la sección anterior, y el diagnóstico principal⁽²⁶⁾.

Debido a la preocupación de que los pacientes adolescentes competían con los adultos con el sistema de asignación antiguo, el comité de transplante pediátrico de la OPTN recomendó un esquema de asignación de acuerdo con la edad del paciente⁽²⁵⁾. Según esta propuesta los pulmones de donantes menores de 12 años son ofrecidos primero a candidatos menores de 12 años a base del tiempo de espera, y luego a los candidatos de 12 a 17 años basado en su puntuación (LAS), antes de hacer la oferta a los candidatos adultos. Los pulmones de donantes de 12 a 17 años son ofrecidos primero a los candidatos de la misma edad de acuerdo a su puntuación, y luego a los candidatos menores de 12 años de acuerdo al tiempo de espera antes de ser ofrecidos a los candidatos adultos.

CASOS ESPECIALES: TRASPLANTE DE HÍGADO-PULMÓN, Y TRASPLANTES DE PULMÓN CON ÓRGANOS PROVENIENTES DE DONANTES VIVOS

Una de las complicaciones de la FQ es el daño hepático, lo cual se describió en las secciones anteriores como una de las contraindicaciones absolutas para el trasplante pulmonar. Debido a esto se han descrito en la literatura casos en pacientes donde se trasplantan ambos órganos simultáneamente cuando reúnen los criterios para trasplante pulmonar y trasplante de hígado. En estudio retrospectivo realizado recientemente en nuestro centro, se midió la incidencia de bronquiolitis obliterativa, la supervivencia del injerto y el paciente, y la incidencia de rechazo agudo en pacientes pediátricos tratados con trasplante de pulmón e hígado. En los pacientes que sobrevivieron más allá de un mes, se demostró una tendencia a menores episodios de rechazo agudo y en adición ningún paciente reunió los criterios del síndrome de bronquiolitis obliterativa sugiriendo que este grupo de pacientes posee cualidades inmunológicas distintas a los pacientes simplemente trasplantados de pulmón⁽²⁷⁾.

En el caso de los pacientes recibiendo ventilación mecánica invasiva, la decisión de trasplantarlos o no, es un tema de controversia. Los datos registrados por la Sociedad Interna-

cional de Trasplatación de Corazón y Pulmón sugiere que este tipo de pacientes están a alto riesgo de obtener un resultado pobre luego de trasplante con un riesgo relativo de mortalidad de 1.76, $p < 0.0001$ ⁽²⁸⁾. Sin embargo, existen dos estudios realizados en centros sencillos demostrando que en un grupo selecto de pacientes con FQ, el resultado luego del trasplante en los pacientes ventilados es comparable con el de otros pacientes que no fueron ventilados antes del trasplante. En nuestra experiencia con pacientes pediátricos recipientes de trasplante, la ventilación mecánica antes del trasplante predice un resultado pobre a corto plazo al igual que aumenta el riesgo de disfunción primaria del injerto y disminuye la tasa de supervivencia en un año⁽²⁹⁾. En el futuro será muy importante encontrar factores que identifiquen aquellos pacientes que se beneficiarían de trasplante pulmonar a pesar de estar bajo ventilación mecánica.

Otros casos a tomarse en consideración son los de trasplante de pulmón con injertos provenientes de donantes vivos en contraste a injertos provenientes de donantes muertos. Este tipo de trasplante se utiliza para los pacientes que no pueden esperar el tiempo pautado en la lista de espera para injertos de cadáveres, ya sea por deterioro inminente o por deterioro esperado e inevitable que eliminaría al paciente como candidato a trasplante en el futuro. Los injertos se obtienen de donantes saludables, usualmente miembros de la familia inmediata. Usualmente se trasplantan los lóbulos inferiores del pulmón derecho e izquierdo de dos donantes distintos. En un estudio retrospectivo de la Universidad del Sur de California se demostró que la incidencia de bronquiolitis obliterativa aparenta ser menor en los pacientes que reciben injertos de donantes vivos en comparación con injertos cadavéricos⁽³⁰⁾. Sin embargo, la supervivencia de los pacientes que reciben injertos de donantes vivos es comparable con los pacientes de trasplantes cadavéricos, y la tasa es similar entre los pacientes adultos y pediátricos.

CONCLUSIONES

El trasplante pulmonar pediátrico en los pacientes con FQ es una de las únicas opciones de tratamiento para prolongar la vida. Existen varios esquemas a seguir para decidir cuando referirlos a evaluación para trasplante pulmonar. En nuestro centro, antes de decidir el momento adecuado para trasplantar a los pacientes, tomamos en consideración la función pulmonar del paciente ($FEV_1 < 30\%$ predicho), la trayectoria de decadencia de la función pulmonar, la frecuencia de hospitalizaciones, la necesidad de oxígeno suplementario, la presencia de hipercapnia, el estado emocional del paciente, la calidad de vida del paciente, el patrón de resistencia a antibióticos de los microorganismos infectando las vías aéreas, y el estado nutricional del paciente. En cuanto a los centros que nos envían pacientes para evaluación, al existir la duda sobre el mejor momento para el referido, es mejor temprano que tarde pues le permite al equipo del centro de trasplante establecer una relación cercana con el paciente. Es importante entender que el trasplante pulmonar no es una cura, al contrario, es cambiar una enfermedad por otra. Requiere un

compromiso del paciente y la familia con el médico, y el régimen a seguir es de por vida. Mientras avanzamos en el campo de trasplante, y nuestro conocimiento aumenta a través de estudios multicéntricos, es nuestra creencia que la promesa de trasplante será una realidad excitante para muchos de nuestros pacientes.

REFERENCIAS

1. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry Annual Data Report to the Center Directors, 2003, October 2004.
2. Tsui. Cystic Fibrosis locus defined by a genetically linked polymorphic DNA marker. *Science* 1985; 230:
3. Barasch. Defective acidification of the biosynthetic pathway. 1993;
4. Davis. State of the Art: Cystic Fibrosis. *AJRCCM* 1996;
5. Stern. The Diagnosis of Cystic Fibrosis. *N Engl J Med* 1997;
6. Ferkol. Cystic fibrosis pulmonary exacerbations *Journal of Pediatrics* 2006;
7. Waltz DA. *J Heart Lung Transplant* 2006; In press
8. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 945-982.
9. De Soya, et al. Lung transplantation and the Burkholderia cepacia complex. *J Heart Lung Transplant* 2003; 22: 954-8.
10. Chaparro C, et al. Infection with Burkholderia cepacia in cystic fibrosis; outcome following lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 43-48.
11. Faro A, et al. American Society of Transplantation Position Paper on Pediatric Lung Transplantation, 12-13.
12. Kerem E, et al. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1992; 326: 1187-91.
13. Robinson W, DA Waltz. FEV1 as a guide to lung transplant referral in young patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2000; 30: 198-202.
14. Rosenbluth DB, et al. Lung function decline in cystic fibrosis patients and timing for lung transplantation referral. *Chest* 2004; 126: 412-9.
15. Liou TG, et al. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 345-52.
16. Mayer-Hamblett N et al. Developing cystic fibrosis lung transplant referral criteria using predictors of 2-year mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(12 Pt 1): 1550-5.
17. Moorcroft AJ, ME Dodd, AK Webb. Exercise testing and prognosis in adult cystic fibrosis. *Thorax* 1997; 52: 291-3.
18. Tantisira KG, DM Systrom, LC Ginns. An elevated breathing reserve index at the lactate threshold is a predictor of mortality in patients with cystic fibrosis awaiting lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1629-33.
19. Aurora P, et al. A model for predicting life expectancy of children with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2000; 16: 1056-60.
20. Aurora P, et al. Exercise tolerance in children with cystic fibrosis undergoing lung transplantation assessment. 2001; 18: 293-7.
21. Liou TG, et al. Use of lung transplantation survival models to refine patient selection in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 1053-9.
22. Sweet SC, Faro, A. Not so fast—don't deprive children with cystic fibrosis of the option for lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 246-247.
23. Aurora P, et al. Lung transplantation and life extension in children with cystic fibrosis. *Lancet* 1999; 354: 1591-3.
24. Wells A, Faro A. Special considerations in Pediatric Lung Transplantation.
25. Egan TM, et al. Development of the New Lung Allocation Score System in the United States. *Am J Lung Transplantation* 2006; 6: 1212-27.
26. *Hablando de Trasplante: Lo que todo paciente necesita saber. Manual para pacientes y familia.* 2004 United Network for Organ Sharing.
27. Faro A, et al. Lower Incidence of Bronchiolitis Obliterans in Pediatric Liver-Lung Transplant Recipients with Cystic Fibrosis. *Transplantation*. In press.
28. Rullock EP, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-third official adult lung and heart-lung transplantation report—2006. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25: 880-92.
29. Elizur A, Sweet SC, Huddleston CB, Gandhi SK, Boslaugh SE, Kuklinski CA, Faro A. Mechanical ventilation prior to lung transplantation increases short term morbidity and mortality in pediatric patients with cystic fibrosis. *Ped Pulmonol* 2006; S29: 357.
30. Stames VA, et al. A decade of living lobar lung transplantation: recipient outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004 Jan; 127(1):114-22.