

MANEJO DE LA ENFERMEDAD PULMONAR AVANZADA HASTA EL TRASPLANTE PULMONAR

DRA. M. TERESA PARADA C.

PROFESOR AGREGADO DE LA UNIVERSIDAD DE CHILE.

DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA.

UNIDAD DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS Y CENTRO DE TRASPLANTES.

CLÍNICA LAS CONDES.

RESUMEN

La enfermedad pulmonar avanzada es de etiología diversa, cuyo síntoma principal es la disnea progresiva, producida por la insuficiencia respiratoria, la resistencia de la vía aérea, la debilidad y atrofia muscular, el compromiso de órganos secundarios como el sistema cardiovascular y el déficit nutricional progresivo. Todo lo anterior transforma a este grupo de patologías, que inicialmente se encuentran circunscritas al aparato respiratorio, en enfermedades sistémicas. Ellas requieren de un manejo profesional multidisciplinario en donde la oxigenoterapia, la terapia broncodilatadora y la kinesiterapia son elementos fundamentales. Una vez sustentadas las terapias descritas por patología, si se presenta una progresión de la enfermedad que lleve a riesgo vital al paciente, el trasplante pulmonar es una realidad aplicable en casos previamente seleccionados.

SUMMARY

Advanced pulmonary disease has several etiologies and the main symptom is progressive dyspnea which cause is multifactorial including respiratory insufficiency, increased resistance of the airway, weakness and muscle atrophy, and the secondary organ involvement like the cardiovascular system, and a progressive nutritional deficit. The above explains why an initially localized disease of the respiratory system ends in a systemic disease. The management of this disease required a multidisciplinary team, where the oxygen therapy, bronchodilator therapy and physical therapy are fundamentals for that purpose. If the disease progress to a point of being life threatening, then pulmonary transplantation will be an option for many of them.

INTRODUCCIÓN

El aparato respiratorio es fundamental en el equilibrio fisiológico del cuerpo humano, dependiendo en parte de éste la cantidad de oxígeno que será transportada a los diferentes órganos de la economía.

Las diversas zonas anatómicas que configuran el sistema respiratorio pueden comprometerse y determinar así un grupo de patologías como se describe a continuación:

1. Tejido pulmonar: fibrosis pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) de tipo enfisema.

2. Árbol Bronquial: EPOC de tipo bronquitis obstructiva, fibrosis quística y otras patologías productoras de bronquiectasias.

3. Árbol vascular: hipertensión pulmonar primaria o secundaria.

El tipo de severidad y pronóstico es variable en cada caso, y las alternativas terapéuticas son comunes en algunas de ellas, pero con características particulares a cada patología. El avance respecto a la fisiopatología, farmacología, de imágenes y de la cirugía en los últimos años nos otorga una amplia gama de herramientas a ofrecer a los pacientes portadores de una enfermedad pulmonar avanzada.

A continuación se describirá las opciones terapéuticas para este grupo de pacientes, hasta llegar en un grupo bien seleccionado de pacientes al trasplante pulmonar.

ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) considera un grupo de patologías ampliamente relacionadas con el hábito tabáquico que comprometen la vía aérea distal, caracterizada por una limitación al flujo aéreo con escasa reversibilidad, y de curso progresivo, el cual está asociado a una respuesta inflamatoria de la vía aérea, producto de la inhalación de sustancias irritantes.

Actualmente en EE.UU. la EPOC constituye la 4° causa de muerte, y

según la OMS alcanzará el 3° lugar hacia el año 2020 (1).

Las formas clínicas son, el enfisema y la bronquitis obstructiva crónica, patologías que frecuentemente coexisten, en donde anatómicamente se observa una pérdida de la fuerza de la pared bronquial. Esta va acompañada de importantes fenómenos inflamatorios, deterioro de la elasticidad y destrucción de la pared alveolar en el caso del enfisema. Clínicamente se manifiestan por tos, expectoración y disnea progresiva, produciendo un franco deterioro en la calidad de vida.

El diagnóstico de EPOC se confirma por espirometría, la que además permite cuantificar la severidad de la enfermedad. La radiografía de tórax es fundamental para descartar otro tipo de patología cardiopulmonar. La disnea de los pacientes es principalmente en ejercicio, por lo que la prueba de marcha de seis minutos es un importante indicador de la magnitud de la enfermedad.

La disnea se produciría por una alteración de la sincronización entre el estímulo respiratorio central y la información de los receptores pulmonares, pared torácica (hiperinflación y debilidad muscular), vía aérea (aumento de la resistencia) y alteraciones de tipo hipoxemia e hipercapnia. Todo lo anterior explica las tres principales acciones terapéuticas que pueden beneficiar a este grupo de pacientes: broncodilatadores para disminuir la resistencia bronquial, oxigenoterapia y rehabilitación para el acondicionamiento muscular y cardiovascular (2).

La EPOC es una enfermedad cuya alteración inicial es pulmonar, pero con un compromiso sistémico, caracterizado por una respuesta inflamatoria secundaria al estímulo de oxidantes liberados por las noxas inhaladas, lo que lleva a una deficiente consumo de oxígeno en los órganos periféricos, y una alteración muscular y nutricional progresiva, que deteriora la calidad de vida del paciente.

El pronóstico de estos enfermos no sólo está relacionado al deterioro observado en el Volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) de la espirometría, y es así como Celli en el año 2004 (3) validó el índice de BODE el que considera:

B: índice de masa corporal

O: grado obstrucción bronquial (VEF1)

D: escala de disnea

E: prueba de marcha de seis minutos (metros).

Este índice considera un valor de 0 a 10 puntos de acuerdo a la gravedad, en donde los puntajes sobre 7 son categóricos de una EPOC avanzada y de mal pronóstico. Ello se resume de la siguiente manera: VEF 1:< 35%, prueba de marcha de < 150 mt en 6 minutos, puntaje de disnea de 3-4 (cuestionario MRC de calidad de vida) e índice de masa corporal (IMC) < 21 (ver Tabla N°1)

El manejo de este grupo de pacientes considera medidas multidisciplinarias que son descritas en la Tabla N°2. El uso de broncodilatadores de acción prolongada, rehabilitación y oxigenoterapia son los que han logrado mejores resultados en este grupo de enfermedad avanzada (4). En pacientes con EPOC muy severos e insuficiencia respiratoria

TABLA 1/ CÁLCULO DE ÍNDICE DE BODE *

VARIABLE	0	1	2	3
VEF1 %	> 65	50 - 65	35 - 49	< 35
MRC &	0 - 1	2	3	4
Test marcha 6m	> 350	250 - 349	150 - 249	< 149
IMC	> 21	< 21		

& MRC:(Cuestionario de calidad de vida)

*N England J Med 2004;350:1005-1012

TABLA 2/ MANEJO DEL PACIENTE CON EPOC AVANZADA

1. Suspensión del hábito tabáquico.
2. Broncodilatadores:
 - de acción corta.
 - de acción prolongada .
3. Corticoides inhalados.
4. Metilxantinas.
5. Oxigenoterapia (mínimo 14 horas diarias).
6. Entrenamiento muscular y respiratorio.
7. Vacunas:-antiinfluenza (anual).
 - antineumococo (cada cinco años).
8. Nutrición.
9. Uso de ventilación no invasiva domiciliaria.

TABLA 3/ EPOC Y SU DERIVACIÓN A TRASPLANTE PULMONAR

Índice de BODE 7 a 10 o al menos 1 de los criterios siguientes:

- VEF1 y / o DLCO < 20%.
 - Historia de hospitalizaciones asociada a hipercapnia (PaCO2 > 55 mmHg).
 - HTP o cor pulmonale (a pesar de oxigenoterapia).
- J Heart and Lung Transplantation 2006;25 :745 - 75.

hipercápica la ventilación no invasiva constituye una herramienta terapéutica que facilita el entrenamiento de estos pacientes (5). En casos seleccionados la cirugía de volumen reducción es una alternativa para mejorar la calidad de vida en este grupo de pacientes (6).

En EE.UU. la principal indicación de trasplante pulmonar la constituye la EPOC, y debiera considerarse en aquellos pacientes con exacerbaciones frecuentes y aumento de la pCO2, que son los que tienen expectativa menor a dos años de sobrevida. En la Tabla N°3 se describe

cuándo el paciente debe ser derivado a un centro de trasplantes para su evaluación (7). El tipo de trasplante es bilateral en pacientes menores de 50 años y en los mayores unipulmonar. En el caso de usar esta técnica debe vigilarse la hiperinflación del pulmón nativo que puede complicar el post operatorio.

Finalmente podemos decir que la EPOC avanzada es una enfermedad multisistémica en donde el manejo multidisciplinario es el pilar de un buen tratamiento.

FIBROSIS PULMONAR

La Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI), también conocida como Alveolitis Fibrosante Criptogénica, es una enfermedad limitada al pulmón, cuyo síntoma principal es la disnea.

Su patrón histológico se conoce como Neumonía Intersticial Usual (UIP), se caracteriza por el componente fibroso y la rigidez del parénquima pulmonar lo que clínicamente se traduce en tos seca y disnea progresiva. La función pulmonar presenta un compromiso restrictivo de la espirometría, deterioro de la capacidad de difusión del monóxido de carbono y compromiso de la oxigenación durante el ejercicio. En la imagen tomográfica destaca el compromiso intersticial de predominio basal y periférico, con áreas respetadas y otras con franca formación de panal de abeja.

Una vez diagnosticada la UIP, su pronóstico es ominoso con una tasa de sobrevida que va entre el 30 - 50% a los cinco años (8). El tratamiento de esta forma de fibrosis pulmonar permanece controversial y las terapias potenciales serían de utilidad en etapa precoz de la enfermedad.

En relación al mal pronóstico de la fibrosis tipo UIP es importante el diagnóstico diferencial de las otras neumonías intersticiales: como aquellas asociadas a collagenopatías, la Neumonía intersticial no específica (NSIP), las neumonitis por hipersensibilidad y las asociadas al tabaquismo, conocida como Neumonía intersticial descamativa (DIP). Todas ellas son susceptibles a terapia y con un pronóstico francamente más favorable. La biopsia pulmonar ha sido controvertida en los últimos años, con el desarrollo de las imágenes en tomografía de tórax y se recomienda en aquellos pacientes que no presenten las características clásicas de la UIP (9).

El tratamiento en las formas no UIP está asociado al uso de esteroides, eliminar el agente causante en los casos de hipersensibilidad y detener el hábito tabáquico en los portadores de DIP.

El tratamiento de la fibrosis pulmonar de tipo UIP no ha presentado grandes variaciones en los últimos años. El consenso de la Sociedad Americana de Tórax (ATS) y la Sociedad Europea (ERS) del año 2000 (10) recomendó evaluar riesgo y beneficio, y tratar con esteroides, asociado a azatioprina o ciclofosfamida. Las pautas de tratamiento se

TABLA 4/ RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO EN LA UIP

Corticoides:

0.5 mg/kg/d por 4 semanas.

0.25 mg/kg/d por 8 semanas.

Más

Azatioprina; 2- 3 mg/kg/d

o Ciclofosfamida: 2 mg/kg/d.

Duración: 6 meses.

TABLA 5/ DERIVACIÓN A TRASPLANTE EN FIBROSIS PULMONAR

UIP radiológica o histológica y uno o más de los siguientes criterios:

-Capacidad vital forzada disminuye > 10% 6 meses.

-Capacidad de difusión de CO < 40%.

-prueba de marcha de 6 min con sat O₂ < 88% al término.

-Tomografía axial computada de alta resolución con panal abeja.

The J Heart and Lung Trans 2006; 25:745-755

describen en la Tabla N°4, y se sugiere aplicar a pacientes jóvenes con síntomas de menos de un año de evolución, con función pulmonar preservada y disnea no invalidante.

La duración de la terapia se recomienda por seis meses y se considera un fracaso en aquellos pacientes que presentan aumento de la disnea, deterioro de las pruebas funcionales o se agrega hipertensión pulmonar. Con el mayor conocimiento de la patogenia de la fibrosis pulmonar, se encuentran en evaluación nuevos agentes que disminuyen el depósito de colágeno, como la colchicina, o inhiben la proliferación de fibroblastos como el interferón gamma, sustancias antioxidantes del tipo de la acetil-cisteína, o inhibidoras de la síntesis de colágeno del tipo de la pirfenidona.

La falta de respuesta a tratamiento y la rápida progresión de la enfermedad entre el cuarto a quinto año de evolución, plantea el trasplante pulmonar como alternativa final, permitiendo una clara mejoría en la calidad de vida y sobrevida de los pacientes con fibrosis pulmonar en etapa avanzada. En nuestro país la principal indicación de trasplante pulmonar la constituye este grupo de pacientes (11). Es de destacar que la espirometría es un examen que se altera cuando la enfermedad ya se encuentra en etapa avanzada, es por eso que se ha incorporado el compromiso de la oxigenación durante la prueba de marcha de seis minutos como un factor pronóstico precoz (12).

La indicación de trasplante pulmonar se describe en la Tabla N°5, y es importante evitar una derivación tardía, ya que esta patología -una vez iniciado el deterioro de la función pulmonar- provoca un requerimiento progresivo de oxigenoterapia, con severa limitación de la actividad física hasta llegar a la postración. Por otro lado, se agrega hipertensión pulmonar, lo que empeora su pronóstico. Si el paciente es derivado en etapa avanzada, no será subsidiario a un procedimiento de trasplante pulmonar. La fibrosis pulmonar es la enfermedad que presenta mayor mortalidad en la lista de espera, por lo que estos pacientes son considerados preferenciales ante otra patología. En general requieren de una técnica monopulmonar, lo que acorta el tiempo quirúrgico y facilita la recuperación. La técnica bipulmonar sólo se elige en pacientes menores de 50 años. Una vez trasplantados, su pronóstico es muy favorable y con notoria mejoría de la calidad de vida.

HIPERTENSION PULMONAR (HTP)

La circulación pulmonar ubicada entre las dos cámaras cardíacas y el tejido pulmonar juega un rol muy importante en el sistema de intercambio y transporte de oxígeno. Esta ubicación la hace muy susceptible ante el daño cardíaco, pulmonar o el compromiso de la vasculatura en enfermedades sistémicas, principalmente asociada a enfermedades del colágeno. El término de Hipertensión Pulmonar Primaria (HPP) fue designado hace 50 años para el compromiso vascular pulmonar sin causa demostrable y ha sido considerada una patología de mal pronóstico con una sobrevida media de 2.8 años posterior al diagnóstico, lo cual ha mejorado notablemente los últimos años con el advenimiento de nuevas terapias (13).

La definición hemodinámica de la HPP según guías internacionales es una presión arterial media de arteria pulmonar > 25 mm Hg y una presión de aurícula izquierda < de 15 mm de Hg (13).

Esta patología constituye un desafío diagnóstico y terapéutico, la falta de tratamiento lleva a la falla ventricular derecha y posteriormente a la muerte. Es importante verificar causas que pudiesen ser reversibles, como el uso de anorexígenos, o algún defecto cardíaco que pueda ser reparado.

Una vez hecho el diagnóstico de HTP, es importante medir la reactividad del lecho vascular con vasodilatadores para dar inicio a la terapia:

- 1. Antagonistas del calcio:** en pacientes con reactividad vascular: Nifedipino y Diltiazem, evitar Verapamilo por inotropismo negativo.
- 2. Anticoagulantes:** se ha demostrado trombosis local que empeora el cuadro.
- 3. Oxigenoterapia:** la hipoxia empeora la vasoconstricción.
- 4. Restricción de sal y diuréticos:** en pacientes con falla ventricular derecha.
- 5. Análogos prostaciclina:**
Epoprostenol: requiere infusión continua endovenosa.
Iloprost: se puede usar por vía inhalatoria.

6. Antagonistas de receptor de endotelina: Bosentan.

7. Inhibidor de fosfodiesterasa: Sildenafil.

El algoritmo básico de tratamiento del paciente con HTP se muestra en la Figura N°1, destacando la importancia de hacer un examen de reactividad vascular basal, descartar una patología subyacente, iniciar un esquema progresivo de terapia de acuerdo a la capacidad funcional (CF) del paciente, si se encuentra en etapas avanzadas con CF IV los tratamientos son combinados. Este tipo de manejo ha mejorado el pronóstico con una sobrevida media sobre los cuatro años, lo que ha permitido que el trasplante pulmonar sólo se realice en casos seleccionados de pacientes con capacidad funcional muy limitada. La New York Heart Association (NYHA) clasificó la insuficiencia cardíaca en cuatro etapas según su limitación, y se considera subsidiario de trasplante a los pacientes en etapa III y IV, que han sido refractarios a terapia médica progresiva. Ver Tabla N°6.

FIGURA 1/ Esquema de tratamiento de la HTP

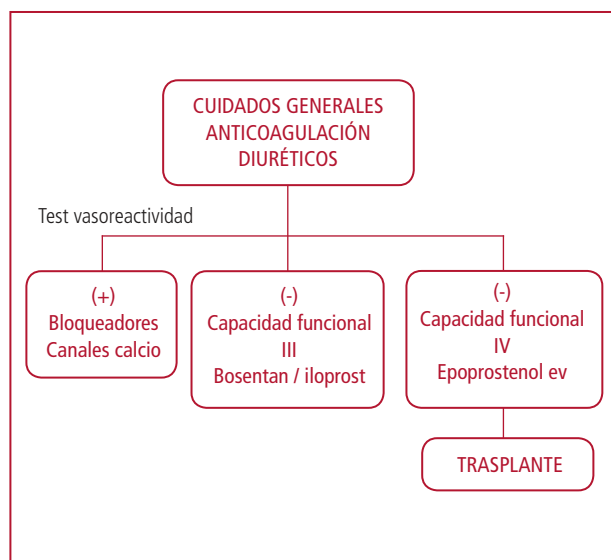


TABLA 6/ DERIVACIÓN A TRASPLANTE PULMONAR EN HTP

Capacidad Funcional III/IV de NYHA con terapia médica máxima, o uno de los siguientes criterios:

- Falta de respuesta al tratamiento con epoprostenol ev.
- Prueba de marcha de 6 min con declinación progresiva.
- Presión de aurícula derecha >15 mmHg.
- Índice cardíaco < 2L/m/m2.

J Heart and Lung Transplantation 2006;25 :745 - 755.

La técnica de trasplante es en general bilateral, y es muy ocasional la necesidad de un trasplante cardiopulmonar, ya que una vez corregida la HTP la falla cardiaca derecha es revertida.

Finalmente las recomendaciones básicas en HTP es trasladar a un centro entrenado a este grupo de pacientes.

FIBROSIS QUÍSTICA

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad multisistémica caracterizada por un desorden genético recesivo, que afecta la proteína reguladora de los canales del cloro, lo cual produce una alteración del clearance mucociliar. Esto último facilita la inflamación crónica del árbol bronquial, y luego la colonización e infección por gérmenes progresivamente resistentes que deterioran la función pulmonar de manera irreversible. La incidencia mundial es de alrededor de 70.000 personas afectadas en la actualidad. Los otros órganos comprometidos son el páncreas, hígado, cavidades perinasales y el aparato reproductor.

El pronóstico de la enfermedad está dado por el daño pulmonar. Un diagnóstico precoz, y el manejo adecuado de las infecciones, ha mejorado la sobrevida, alcanzando en países nórdicos que esta sea mayor a los 40 años (14).

TRATAMIENTO

El manejo de la FQ está orientado de acuerdo a los órganos comprometidos:

Árbol bronquial:

- Manejo de la inflamación: Corticoides inhalados y antiinflamatorios no esteroideos.
- Mucolíticos inhalados: alfa dornasa.
- Broncodilatadores.
- Manejo de la infección: Antibióticos sistémicos y nebulizados.
- Kinesiterapia y drenaje bronquial.

Nutrición:

- aporte dieta hipercalórica.
- aporte de enzimas pancreáticas y vitaminas.

Cavidades sinusales:

- manejo de pólipos y rinosinusitis.

La calidad de vida se deteriora con la progresión de la enfermedad, llevando a hospitalizaciones reiteradas para manejo de infecciones a gérmenes multiresistentes. En el caso de *Pseudomonas* sp., las que infectan a los pacientes con mayor deterioro espirométrico, se ha demostrado que la adición de azitromicina sí bien no inhibe el crecimiento de esta bacteria, sí disminuye notoriamente la progresión del daño pulmonar asociado (15). La necesidad de oxígeno, el compromiso nutricional progresivo y la aparición de diabetes empeoran el pronóstico a menor edad de presentación. Las indicaciones para derivar un paciente a un centro de trasplante son las siguientes, y basta uno de estos criterios para ser incorporado a la lista de espera:

-VEF1 < a 30% o deterioro progresivo.

-Hospitalizaciones a repetición por infecciones severas o hemoptisis.

-Dependencia de oxígeno o hipercapnia.

-Hipertensión pulmonar.

El trasplante pulmonar en FQ siempre debe ser bilateral por el riesgo de infección del injerto y por esta misma razón debe mantenerse en control la patología sinusal. El estado nutricional del paciente mejora en forma progresiva posterior al trasplante, permitiendo la reinserción educacional y laboral a largo plazo, considerando la juventud de estos pacientes.

En relación a otras patologías, la FQ ha logrado el mejor resultado a largo plazo en estudios a 10 años de seguimiento.

CONCLUSIONES

La patología pulmonar avanzada constituye un desafío para reducir el síntoma clave que es la disnea y mejorar la calidad de vida de los pacientes. En la EPOC, la suspensión del hábito tabáquico, el manejo de la vía aérea y la rehabilitación son medidas básicas. En la FPI el uso de corticoides y medicamentos que actúen en la síntesis y depósito de colágeno son de utilidad parcial sólo en su etapa precoz, y en etapas avanzadas la única alternativa es el trasplante pulmonar. La HTP ha sido la patología que ha logrado mejor respuesta a las nuevas terapias, mejorando el pronóstico vital, con lo que la opción del trasplante ha disminuido. En el caso de la FQ el diagnóstico precoz, asociado al uso de mucolítico y antibióticos inhalados, kinesiterapia intensiva más el manejo nutricional, han permitido aumentar la sobrevida en forma notoria.

Finalmente, cabe destacar que el trasplante pulmonar es una realidad en nuestro país desde hace ocho años. Clínica Las Condes es la institución de mayor experiencia a nivel nacional, con 40 pacientes trasplantados a la fecha alcanzando una sobrevida de 55% a cinco años, que es la misma informada por la literatura internacional (16).

BIBLIOGRAFÍA

- 1/ Dransfield M, Bailey W. COPD: Racial disparities in susceptibility, treatment and outcomes. Clin Chest Med 2006; 27: 463-471.
- 2/ Weiner P, Magadle R, Berar-Yanay N, Davidovich A and Weiner M. The cumulative effect of long-acting bronchodilators, exercise, and inspiratory muscle on the perception in dyspnea in patients with advanced COPD. Chest 2000;118 :672 - 678.
- 3/ Celli B, Cote C, Marín JM. The Body-mass index, airflow obstruction, dyspnea and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. N England J Med 2004;350: 1005-1012.
- 4/ Vogiatzis I, Terzis G, Nanas S, Stratakos G, Simoes D et al. Skeletal muscle adaptation to interval training in patients with advanced COPD. Chest 2005;128:3838-3845.

5/ Sinuff T, Keenan S. Clinical Practice Guideline for the Use of Noninvasive Positive Pressure Ventilation in COPD Patients With Acute Respiratory Failure. *Journal of Critical Care* 2004; 19(2):82-91,

6/ Infeld S, Bloch K, Weder W and Russi E. The BODE index after lung volume reduction surgery correlates with survival. *Chest* 2006;129:873-878.

7/ International Guidelines for the selection of Lung Transplant Candidates: 2006 Updates- A Consensus Report from the pulmonary scientific council of the International Society for Heart and Lung transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2006; 25:745-755.

8/ Natham S. Therapeutic Management of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Evidence- based approach. *Clin Chest Med* 2006;27: S27-S35.

9/ Rodríguez JC, Neumonías Intersticiales idiopáticas, Rodríguez J C y Undurraga A, *Enfermedades Respiratorias* 1º edición, Santiago, editorial Mediterráneo, 2004: 381-398.

10/ King JrTE, Costabel U, Coordier JF. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: diagnosis and treatment International Consensus Statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:646-664.

11/ Parada MT, Mascaró J, Gil R , Undurraga A, Espinoza R, Herzog C. Trasplante pulmonar: Evolución y complicaciones. Experiencia de Clínica las Condes. *Rev. chil. Enferm. Respir.* 2003;19: 84-92.

12/ Lederer DJ, Arcasoy SM, Wilt JS, D'Ovidio F, Sonnett Jr, Kawut S. Six-minute-walk distance predicts waiting list survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Sep 15;174(6):659-64.

13/ Rubin L. Executive summary. Diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence -based clinical practical guidelines. *Chest* 2004;124:4 - 6.

14/ Bennett L, Fibrosis quística del adulto, Rodríguez JC y Undurraga A, *Enfermedades Respiratorias* 1º edición, Santiago, editorial Mediterráneo, 2004:551-568.

15/ Wagner T, Soon G, Sokol S, Saiman L and Prince A. Effects of azithromycin on clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* from cystic fibrosis patients. *Chest* 2005;128: 912-919.

16/ Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-second Official Adult Heart Transplant Report-2005. *J Heart Lung Transplant* 2005;24: 945-982.