

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

Universitat Autònoma de Barcelona
Facultat de Medicina
Departament de Medicina

TESI DOCTORAL

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

INCIDÈNCIA, FACTORS DE RISC I PRONÒSTIC

Autor: M^a ROSER ANGLÈS i COLL

Director: Dr.Francisco-José de Latorre Arteche

Tutor: Dr.Jaime Guardia Massó

BARCELONA, setembre 2010

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

Viuràs en el meu cor

Viuràs per sempre
en el meu cor,
amb aquell
somriure obert
que t'il·luminava
la cara,
i una guspira rebel
en els ulls profunds
on el somni
no s'acaba.

Viuràs per sempre
en el meu cor,
com un viatger constant
del camí ondulat
de l'esperança.

Helena Creus

Record, 1995

(Dedicat al seu espòs, mort per DPEPG en el postoperatori d'un transplantament pulmonar)

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

Als meus fills, Carles i Gerard, motiu i motor de la meua vida.

A en Lluís que em dóna la confiança i la força per seguir lluitant per fer realitat els nostres somnis.

Als pacients que han rebut un transplantament pulmonar i als seus familiars, que amb la seva humanitat m'han enriquit com a persona, proporcionant-me moments d'alegria i també alguns de la més profunda tristor.

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

AGRAÏMENTS

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

... Als meus estimats pares, per ensenyar-me que cal lluitar per allò que és important a la vida.

... A la meva germana, per estar sempre al meu costat quan l'he necessitat. Al meu germà, cunyats, nebodes i fillastres, que em fan adonar de la relativitat del temps i m'ensenyen a tenir confiança en el futur.

... Al meu director de tesi, Dr. de Latorre, pel seu suport en la redacció d'aquesta tesi, en especial en aquests últims mesos. Imagino que el moment no ha estat oportú, però malgrat tot, ha estat al meu costat demostrant-me el seu afecte i recolzament desinteressat. Al Dr. Guardia per acceptar ser tutor d'aquesta tesi, i per despertar en mi la necessitat de fer una medicina ben feta en els llunyans anys de la Facultat.

... A tots els meus companys, metges i equip d'infermeria del Servei de Medicina Intensiva de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron, i en especial als de l'antiga 5^a senars: Dr. Tenorio, company de fatigues i amic, Dra. Farré, Dr. Ruiz, Dr. Alonso i l'equip d'infermeria i auxiliars de tots els torns que han estat la millor companyia que hagués pogut tenir: Gemma, Mònica, Montse, Juani, Manoli, Raquel, Lourdes, Ana,

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

Ana Maria, Araceli, Roser, Pepi, ... no puc posar tots els noms però us porto a “totes” dins del meu cor. A la secretària del servei Paquita Cornet.

... Als companys del servei de Pneumologia, en especial al Dr. Roman, Dr. Bravo i Dr. Monforte, per la seva ajuda i suport en tot moment. A la resta de companys del programa de transplantament pulmonar dels serveis de cirurgia toràctica, anestesiologia, fisioteràpia respiratòria, malalties infeccioses, microbiologia, laboratori, anatomia patològica i transplantament per la seva confiança i recolzament.

... Als meus actuals companys de feina a la Direcció de Processos i Qualitat per la magnífica acollida que m'han proporcionat.

... A les amigues i amics que la vida m'ha regalat

... A tots els professionals de la Medicina Intensiva, metges, infermeres i auxiliars, perquè amb la seva entrega salven milers de vides cada dia amb un reconeixement més aviat escàs.

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

INDEX

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

I. INTRODUCCIÓ	23
1. TRANSPLANTAMENT PULMONAR.....	25
2. DISFUNCIÓ PRIMÀRIA DE L'EMPELT EN EL TRANSPLANTAMENT PULMONAR (DPEP).....	32
II. HIPÒTESI	34
III. OBJECTIUS	39
IV. METODOLOGIA	43
1. POBLACIÓ DE L'ESTUDI	45
2. DEFINICIÓ DE VARIABLES	47
2.1. Variable independent	47
2.2. Variables dependents.....	50
3. ANÀLISI ESTADÍSTICA	56
3.1. Expressió dels valors de les variables	56
3.2. Anàlisi univariada	57
3.3. Anàlisi multivariada: Regressió Logística	57
V. RESULTATS	61
1. DESCRIPCIÓ DE LA POBLACIÓ ESTUDIADA	63

2. TRANSPLANTAMENT UNIPULMONAR versus BIPULMONAR	79
3. INCIDÈNCIA DE LA DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT EN EL TRANSPLANTAMENT PULMONAR (DPEPG)	95
4. INCIDÈNCIA DE LA DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR SEGONS EL MOMENT DE L'EVOLUCIÓ	107
4.1. Disfunció primària greu de l'empelt en el transplantament pulmonar a l'ingrés al SMI (DPEPG-T0)	109
4.2. Disfunció primària greu de l'empelt en el transplantament pulmonar a les 24 hores de l'ingrés al SMI (DPEPG-T24)	118
4.3. Disfunció primària greu de l'empelt en el transplantament pulmonar a les 48 hores de l'ingrés alSMI (DPEPG-48).....	127
5. ANÀLISI MULTIVARIADA PER A LA PREDICCIÓ DE LA DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR.....	133
VI. DISCUSSIÓ	137
1. DEFINICIÓ DE DISFUNCIÓ PRIMÀRIA DE L'EMPELT PULMONAR	143
2. INCIDÈNCIA DE LA DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT DEL TRANSPLANTAMENT PULMONAR	147
3. FISIOPATOLOGIA DE LA DPEPG	151

3.1. Edema pulmonar no cardiogènic	151
3.2. Altres mecanismes fisiopatològics implicats	158
3.3. Paper de l'òxid nítric inhalat en la DPEPG	165
4. FACTORS CLÍNICS DE RISC (Factors predictius)	169
4.1. Any del transplantament	170
4.2. Edat i sexe del receptor	171
4.3. Malaltia de base del receptor	172
4.4. Tipus de transplantament: uni o bipulmonar	175
4.5. Ús de circulació extracorpòria (CEC)	176
4.6. Líquid de preservació	180
4.7. Temps d'isquèmia	183
5. PRONÒSTIC DELS PACIENTS AMB DPEPG (Factors pronòstic).....	187
VII. CONCLUSIONS	191
VIII. BIBLIOGRAFIA	195
IX. SIMBOLS, ABREVIATURES I SIGLES	223
X. LLISTAT DE TAULES	227
XI. LLISTAT DE FIGURES	231

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

I. INTRODUCCIÓ

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

1. **TRANSPLANTAMENT PULMONAR**

El transplantament pulmonar constitueix en l'actualitat una opció de tractament per a la malaltia pulmonar terminal, però una llarga història de contratemps està darrera d'aquesta possibilitat.

L'onze de juny de l'any 1963 James D. Hardy va realitzar el primer transplantament pulmonar en humans⁴³. El receptor era un home de 58 anys, John Russel, amb el diagnòstic de base de càncer de pulmó, insuficiència respiratòria i insuficiència renal. El diagnòstic de càncer s'havia realitzat en el penal on estava ingressat per una condemna a mort per haver comès un assassinat l'any 1957. Russel va rebre la proposició del transplantament pulmonar i, després de ser informat de que la operació no s'havia intentat mai en sers humans, va acceptar sotmetre's al transplantament, sabent que la seva condemna seria commutada pel governador de l'estat per la seva 'contribució a la causa de la humanitat'. Es va procedir al transplantament del pulmó esquerra amb un resultat inicial satisfactori però el pacient va presentar deteriorament de la seva funció renal que va condicionar que fos èxitus al 16º dia, tot i que amb bona funció pulmonar.

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

L'any 1968 Denton Cooley feia el primer transplantament en bloc de cor i dos pulmons, sense èxit. No va ser fins l'any 1971 que es va publicar una nova experiència realitzada per Fritz Derom, un cirurgia belga, que va aconseguir un cas amb 10 mesos de supervivència que va ser èxitus per rebuig crònic ³⁸.

Durant els anys 70 es van realitzar diferents intents amb resultats poc favorables, van provocar la pràctica desaparició de la tècnica²⁷.

El gran pas es va donar amb l'aplicació dels immunosupressors de nova generació, com la ciclosporina que va permetre tornar a plantejar la realització del transplantament de cor i pulmó en bloc amb resultats esperançadors a Stanford, a càrrec de Shumway i Reitz ⁹⁷. Va ser finalment el grup de Toronto, amb Cooper al capdavant qui, a principis dels vuitanta amb la introducció d'algunes millores tècniques ⁸¹, els que assentarien definitivament les bases del transplantament unipulmonar i, en l'any 1986 del bipulmonar ²⁸, mostrant als pocs anys resultats força esperançadors³³. El resultat ha estat que fins el 30 de juny de l'any 2008 s'havien registrat gairebé 30.000 transplantaments pulmonars a tot el mon²⁶.

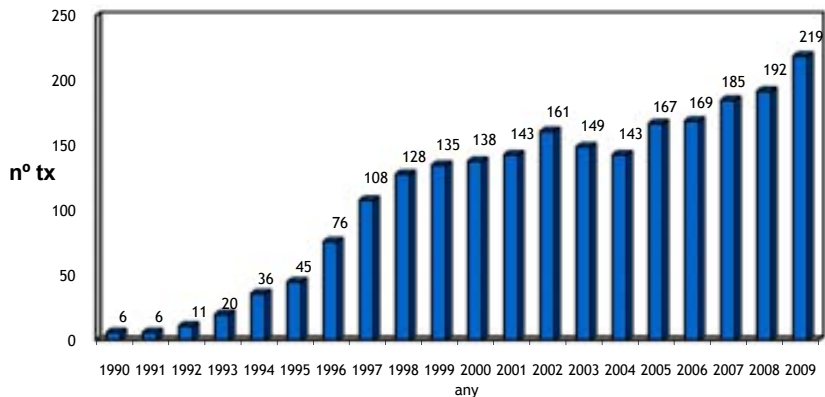
DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

A Espanya es va iniciar el programa de transplantament pulmonar en la dècada dels 90. El primer transplantament pulmonar realitzat amb èxit es va fer a l'Hospital Universitari Vall d'Hebron i posteriorment es va estendre a altres centres del país com Hospital Puerta de Hierro y l'Hospital Ramón y Cajal (Madrid), Hospital La Fe (Valencia), Hospital Reina Sofia (Cordoba), Hospital Marqués de Valdecilla (Santander) i Juan Canalejo (La Coruña). A Espanya a finals de l'any 2009 ja s'havien realitzat més de 2000 transplantaments pulmonars, i a l'Hospital Universitari Vall d'Hebron l'any 2009 es va celebrar els 500 transplantaments pulmonars.

L'activitat a Espanya ha anat en augment i semblava estabilitzar-se cap al voltant dels 160 transplantaments pulmonars a l'any, però la tendència en els últims anys ha tornat a ser la del increment (Fig 1), havent-se realitzat 219 transplantaments pulmonars l'any 2009 ⁸⁹ .

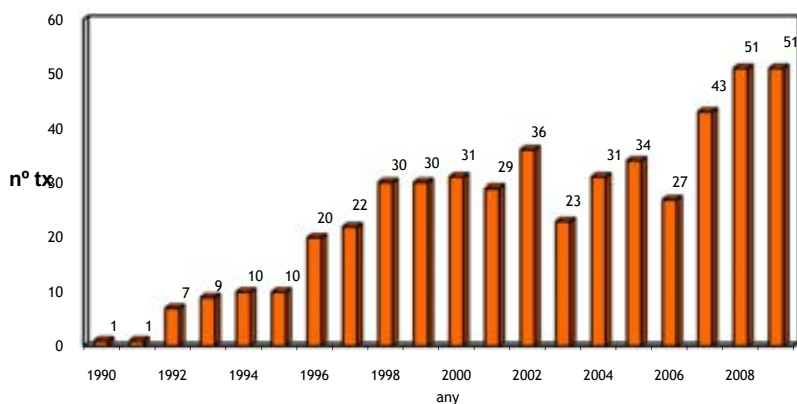
DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

Fig 1. N° de transplantaments pulmonars practicats a Espanya



L'Hospital Universitari Vall d'Hebron és un dels centres on més volum de transplantaments pulmonars es realitza.

Fig 2. N° de transplantaments pulmonars practicats a l'HUVH



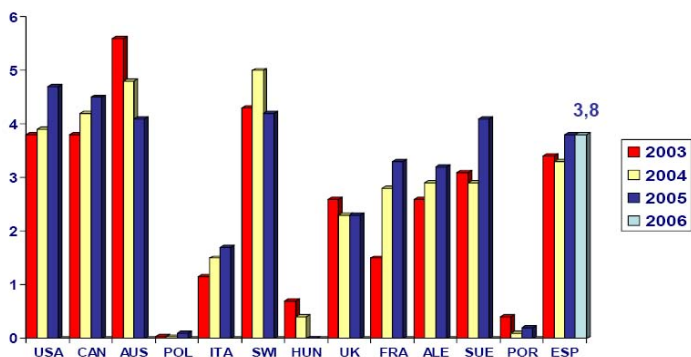
DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

Espanya constitueix un de los països més actius en el programa de transplantament pulmonar, amb les dades de l'any 2006 únicament havien realitzat més transplantaments pulmonars por milió d'habitant en 5 països: Estats Units d'Amèrica, Canada, Austràlia, Suïssa i Suècia. Quedant per sobre de països com Gran Bretanya, França o Alemanya ⁸⁹.

Fig 3. Relació N° transplantaments pulmonars per milió d'habitant



TRASPLANTE PULMONAR Actividad en España vs otros países (pmp)



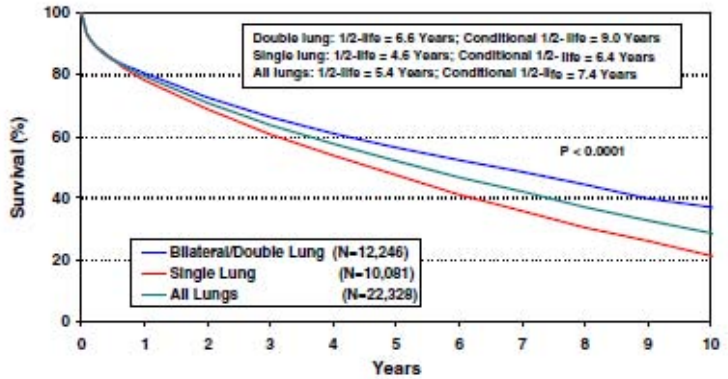
Els pacients sotmesos a transplantament pulmonar passen per diferents moments crítics; el postoperatori immediat, en el que poden presentar disfunció primària

de l'empelt, posteriorment l'aparició de rebuig agut i finalment el desenvolupament de rebuig crònic i l'aparició de la bronquiolitis obliterant. Afortunadament en els últims anys s'ha observat progressos en aquestes complicacions.

El postoperatori inicial es un període especialment sensible. En el Registre Internacional de la Societat Internacional de Transplantament de Cor i Pulmó (ISHLT), on s'han recollit dades de 25.950 transplantaments pulmonars, s'observa que es produeix una marcada caiguda en la supervivència de forma precoç, així la supervivència als 3 mesos del transplantament baixa al 88% i a l'any del transplantament al 78%. La supervivència mitjana és de 5,4 anys (Fig 4).

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

Fig.4 Supervivència dels pacients adults transplantats (Gener 1994- Juny 2007) ²⁶



Les principals causes de mort en el primer any són la disfunció primària de l'empelt i les infeccions per gèrmens exceptuant el citomegalovirus²⁶.

2. DISFUNCIÓ PRIMÀRIA DE L'EMPELT EN EL TRANSPLANTAMENT PULMONAR (DPEP)

La disfunció primària de l'empelt pulmonar és el resultat final d'una sèrie d'agressions que es produeixen entre el moment en que es diagnostica la mort cerebral en el donant i la reperfusió de l'empelt en el receptor del transplantament pulmonar ³⁶.

La terminologia utilitzada per a referir-se a aquesta síndrome ha estat múltiple, entre altres s'han utilitzat els termes resposta de reimplantació pulmonar, disfunció del pulmó donant, lesió isquèmia - reperfusió, disfunció precoç o primària de l'empelt, lesió o edema de reperfusió, cada un d'ells amb els seus particulars criteris de definició ^{44, 52}. L'any 2005 davant de la necessitat d'establir criteris homogenis i dins de l'àmbit de l'ISHLT, es va establir per consens la recomanació d'utilitzar el terme "Disfunció Primària de l'Empelt Pulmonar" (DPEP) o *Primary Lung Graft Dysfunction* ²⁴.

Conscients de que la síndrome descrita presentava una gran variabilitat es va establir un sistema de gradació doble que incloïa la gravetat del quadre i el temps d'evolució. Per a la valoració de la gravetat es va

incloure el valor d'oxigenació, mitjançant el quocient P_aO_2/F_iO_2 , i la presència o no de infiltrats pulmonars radiològics ²⁴. Donada la gran variabilitat en el temps que presenta aquesta síndrome, com a segona variable que permetia la seva categorització es va incloure el temps transcorregut des del transplantament, establint com a T0 el moment de l'ingrés al SMI en el postoperatori, i posteriorment a les 24, 48 i 72 hores posteriors (T24, T48 i T72 respectivament). Aquesta classificació va ser modificada posteriorment per Prekker l'any 2006 ⁹⁴.

No hi ha dades fiables que permetin establir d'una forma categòrica quins són els factors que es relacionen amb l'aparició de DPEP, anomenats factors predictius, ni tampoc com afecta aquesta aparició l'evolució i pronòstic dels pacients, o factors pronòstic. Els estudis publicats presenten importants variacions en quant als condicionants que permeten sospitar que el pacient presentarà DPEP i l'afectació sobre l'evolució dels pacients.

Essent la DPEP un factor de morbiditat fonamental en el postoperatori del transplantament pulmonar¹⁰⁸ és important precisar quina és la incidència real de DPEP i establir quines conseqüències sobre el pronòstic

condiciona l'aparició de DPEP. En especial, al tractar-se d'una cirurgia amb resultats qüestionats per alguns autors, i en la que l'impacte beneficiós esta en permanent discussió ^{55,72}.

A més és necessari conèixer si existeixen factors predictius que permetin discriminar quins pacients tenen més risc de patir una DPEP, i en especial la DPEPG, per prioritzar aquelles millores tant tècniques com organitzatives, que poden realment reduir l'aparició de la DPEP.

II. HIPÒTESI

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

La hipòtesi de treball ha estat que existeixen alguns factors clínics que permeten predir l'aparició de a disfunció primària greu de l'empelt en el transplantament pulmonar (DPEPG) i que aquesta s'associa a un pitjor pronòstic del pacient.

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

III. OBJECTIUS

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

OBJECTIU PRINCIPAL:

Analitzar la incidència, els factors predictius i els factors pronòstic de la disfunció primària greu de l'empelt en el transplantament pulmonar (DPEPG) dels pacients en el programa de Transplantament Pulmonar d'adults de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron.

OBJECTIUS SECUNDARIS:

Analitzar quins dels factors que s'associen a l'aparició de DPEPG en el transplantament pulmonar ho fan de forma independent .

Analitzar si el moment de determinació de la DPEPG (ingrés al SMI, 24 i 48 hores de l'ingrés al SMI), mesurada mitjançant la incidència acumulada, condiciona un patró diferent en quant a factors predictius i factors pronòstic.

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

IV. METODOLOGIA

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

1. POBLACIÓ DE L'ESTUDI

El primer transplantament pulmonar a l'Hospital Universitari Vall d'Hebron es va realitzar el 1 d'agost de l'any 1990. Durant el període compres entre 1 d'agost de 1990 i el 31 de desembre del 2006 a l'Hospital de la Vall d'Hebron s'han practicat 349 transplantaments pulmonars.

La distribució de transplantaments al llarg dels anys va seguir una evolució creixent des de l'any 1990 fins el 1996, mantenint-se estable des de llavors al voltant dels 25 - 30 transplantaments pulmonars a l'any (Fig 2).

Per evitar les possibles afectacions degudes a corba d'aprenentatge i baixa activitat vàrem decidir excloure de l'anàlisi els 38 pacients transplantats durant el període 1 d'agost 1990 fins 31 desembre 1995.

Criteris d'inclusió: Hem avaluat de forma prospectiva tots els pacients sotmesos a transplantament pulmonar en l'Àrea General entre 1996 i 2006, i ingressats posteriorment al nostre servei de Medicina Intensiva.

Criteris d'exclusió: Únicament hem exclòs de l'anàlisi els següents casos:

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

- Pacients pediàtrics: 25
- Pacients que van ser èxits a quiròfan durant el procediment: 7
- Retransplantaments pulmonars: 2

Dels 278 pacients que complien criteris d'inclusió hem exclòs 4 pacients per falta de dades complertes.

L'estudi actual es basa en l'anàlisi dels 274 casos.

2. DEFINICIÓ DE VARIABLES

2.1. VARIABLE INDEPENDENT:

Hem considerat com a variable independent l'aparició de disfunció primària de l'empelt pulmonar greu en el postoperatori immediat del transplantament pulmonar. La mesura de freqüència utilitzada ha estat la incidència acumulada que mesura la proporció de pacients que presenten la DPEP durant el període de les primeres 48 hores del postoperatori del transplantament pulmonar.

Per definir Disfunció Pulmonar Primària de l'Empelt Pulmonar (DPEP) hem utilitzat els criteris de la Societat Internacional de Transplantament de Cor i Pulmó (ISLHT)²⁴, modificats per Prekker l'any 2006⁹⁴. Aquesta estableix una classificació en 3 graus en funció de la relació P_aO_2/F_iO_2 , moment de la determinació i una sèrie de factors que condicionen per si mateixos un nivell concret de DPEP.

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

Taula 1. Classificació DPEP ⁹⁴

Grau DPEP	P_aO₂/F_iO₂
1	> 300 mmHg
2	200 - 299 mmHg
3	< 200 mmHg

La classificació incorpora també la variable temps, realitzant mesures a l'ingrés al SMI (T0), i a les 24 i 48h posteriors (T24, T48 respectivament).

Les excepcions acceptades a la classificació són les acceptades pel consens:

- Els pacients que són extubats i requereixen una concentració d'oxigen inferior al 30% es classifiquen com a DPEP grau 1.
- Els pacients que requereixen concentracions d'oxigen superior al 50% i aportament d'òxid nítric es classifiquen com a DPEP grau 3.

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

- Els pacients que reben ECMO es classifiquen com a DPEP grau 3.

Varem utilitzar la classificació proposada per Prekker, la qual ens va permetre utilitzar les dades de les que disposàvem doncs, tot i que la recollida de dades va ser prospectiva, les definicions de DPEP va apareixer amb posterioritat a la recollida de dades.

Nosaltres ens hem centrat en els pacient amb DPEP grau 3 o DPEPG donat que és el que sembla pot provocar afectació de l'evolució posterior dels pacients.

2.2. VARIABLES DEPENDENTS:

Les variables analitzades van ser:

A. Dades generals:

Les dades generals que recollíem dels pacients van ser:

- Edat del receptor
- Sexe del receptor (home/dona)
- Any en que es va realitzar la intervenció quirúrgica del transplantament (1996-2006)
- Malaltia de base: Aquesta variable definia quina havia estat la patologia pulmonar que havia condicionat la insuficiència respiratòria i per la que el pacient havia requerit el transplantament pulmonar. Tot i que és possible que coexisteixin diferents patrons es van classificar segons el patró fonamental de cada pacient.

Els diferents valors que pot prendre aquesta variable són:

- Malalties intersticials difuses pulmonars (MI). Constitueixen un grup heterogeni de patologies que tendeixen a evolucionar cap a la fibrosi pulmonar. La patologia més

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

representativa d'aquest grup és la fibrosi pulmonar idiopàtica però també inclou la sarcoïdosi, pneumoconiosi, hemosiderosi, linfangioleiomatosi o la histiocitosi X^{82, 1120}.

- Malalties pulmonars obstructives cròniques (MPOC). És un terme no específic que engloba diferents problemes caracteritzats per la limitació al flux aeri, ja sigui bronquitis crònica o emfisema pulmonar^{104,112}.
- Malalties supuratives pulmonars (MS). Inclou totes aquelles patologies pulmonars que es caracteritzen per la persistència de la infecció pulmonar i que condicionen en gran mesura el tipus de transplantament i el tractament a realitzar. Existeixen dos grans grups de pacients, per un costat la fibrosi quística, de predomini en nens, i les bronquièctasis^{35, 45, 83}.
- Malalties de l'arbre vascular pulmonar (HTP). Inclou fonamentalment la hipertensió pulmonar primària, caracteritzada per la

alteració de les petites arteries pulmonars del pulmó ⁶⁸.

- **Altres:** Es van incloure en aquesta categoria patologies que no es podien incloure en les quatre anteriors, que concretament van ser la bronquiolitis.

- B. Tipus de transplantament.** Aquesta variable recull quin tipus de transplantament practicat, unipulmonar o bipulmonar. A l'Hospital Universitari Vall d'Hebron el transplantament bipulmonar practicat va ser seqüencial, és a dir, un doble transplantament pulmonar unilateral en el mateix acte quirúrgic¹².
- C. Líquid de preservació.** Des del inici del programa de transplantament fins a finals de l'any 2001 es va utilitzar el líquid de preservació Euro-Collins®, canviant posteriorment a utilitzar la solució a Perfadex® a partir del gener de l'any 2002.
- D. Circulació extracorpòria (CEC):** El bypass cardiopulmonar consisteix en derivar la circulació del circuit menor (artèria pulmonar) a un dispositiu de circulació extracorpòria que permet

oxigenar i mantenir el flux sanguini sistèmic durant la cirurgia. La necessitat de realitzar d'utilitzar aquesta tècnica durant l'acte quirúrgic depèn de múltiples factors, essent pràcticament innecessari en els transplants unipulmonars i pel contrari gairebé habitual en els casos de hipertensió pulmonar primària o secundària important

- Realització de CEC. Aquesta variable recull si el pacient va precisar entrar en circulació extracorpòria durant la intervenció quirúrgica.
- Durada CEC. Per aquells pacients que van precisar entrar en circulació extracorpòria hem recollit la durada de la tècnica.

E. Temps d'isquèmia

- Temps d'isquèmia del primer empelt pulmonar: Interval transcorregut entre la perfusió del primer empelt pulmonar amb la solució de preservació freda i el desclampatge arterial en el receptor, pas de la sang del receptor per l'òrgan del donant, un cop finalitzada l'anastomosi venosa i arterial.

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

- Temps d'isquèmia del segon empelt pulmonar: Correspon a l'equivalent pel primer temps d'isquèmia del primer empelt pulmonar però en aquest cas pel segon empelt pulmonar. En el cas de transplantament unipulmonar aquesta dada no existeix donat que únicament es practica un empelt pulmonar.

- F. **Durada de la ventilació mecànica:** Període compres entre el transplantament pulmonar fins a la retirada de la ventilació mecànica, en dies.
- G. **Òxid nítric.** Aquesta variable recull el fet de que el pacient rebés òxid nítric a l'ingrés al SMI.
- H. **Durada de l'hipoxèmia.** Variable que recull el temps transcorregut entre la pràctica del transplantament i el moment en que els requeriments d'oxigen van ser inferiors o iguals al 30% (en el cas de ser donats d'alta abans es considera el dia de l'alta).
- I. **Estada al Servei de Medicina Intensiva:** Període comprés entre el transplantament pulmonar fins

l'èxitus o trasllat a planta d'hospitalització (en dies).

J. Mortalitat:

- Mortalitat atribuïda a l'hipoxèmia. Percentatge de pacients que són èxitus durant les primeres 48 hores d'evolució del postoperatori del transplantament pulmonar mostrant hipoxèmia greu ($P_aO_2/F_iO_2 < 40$ mmHg) i mantinguda fins el moment de l'èxitus.
- Mortalitat en el servei de Medicina Intensiva. Pacient que ha estat èxitus en el SMI.
- Supervivència als 7, 28 i 90 dies. Percentatge de pacients que segueixen vius als 7, 28 o 90 dies del transplantament respectivament (independentment de la seva ubicació).
- Supervivència del pacient als 3 anys del transplantament pulmonar.

3. ANÀLISI ESTADÍSTICA

Per a l'anàlisi estadístic varem utilitzar el programa SPSS versió 9.0. Es va considerar com a significatiu els valors de p inferiors a 0,05.

3.1. EXPRESSIÓ DELS VALORS DE LES VARIABLES

Les variables qualitatives s'expressen com a proporcions.

Les variables quantitatives s'expressen segons si segueixen la distribució normal o no, anàlisi que vam realitzar amb el test de Kolmogorov-Smirnov.

Aquelles que segueixen la llei normal com el temps d'isquèmia o l'oxigenació, s'expressen com a mitjana \pm desviació estàndard, i gràficament estan representades com a barra on el centre és el valor de la mitjana i la longitud total de la barra és la desviació estàndard.

Les variables quantitatives que no segueixen una distribució normal, com l'edat, temps de ventilació o estada al SMI, s'expressen com a mediana i rang (mínim-màxim) i gràficament es representen com un diagrama de caixes, on la caixa representa els valors del

percentil 25-75, i la mediana és la franja central de la caixa. La barra representa com a màxim 1,5 cops el valor de l'amplitud interquartil.

3.2. ANÀLISI UNIVARIADA

Per a la comparació entre variables qualitatives vam utilitzar el test de χ^2 , amb el càlcul de l'*odds ratio* quan es va considerar d'interès.

Per a l'anàlisi de variables quantitatives 2 categories es va utilitzar el test de t-Student en el cas de que la variable seguis una distribució normal i el test de Mann-Whitney en el cas de que la distribució no s'hi ajustés.

Per a la comparació de dades quantitatives aparellades, com el valor de l'oxigenació al llarg dels dies, es va utilitzar el test de MANOVA.

3.3. ANÀLISI MULTIVARIADA: REGRESSIÓ LOGÍSTICA

Es va utilitzar un model de regressió logística per identificar aquelles variables predictives que s'associen de forma independent a la aparició de DPEPG. L'anàlisi de regressió es va fer introduint aquelles variables que van mostrar associació estadísticament significativa amb l'aparició de la DPEPG així com algunes amb interès clínic, com el diagnòstic de base. No es van incloure en

el model variables de les que disposàvem pocs resultats, com durada de la circulació extracorpòria o temps d'isquèmia del segon empelt, per aconseguir mantenir el nombre de casos en l'anàlisi.

El mètode utilitzat va ser el de Inclusió per passos (*Forward stepwise*) que inclou en el model de forma seqüencial les variables predictives que compleixen el criteri d'inclusió i les exclou quan en algun pas compleixen criteris d'exclusió. Es van incloure les variables amb valors de $p \leq 0,05$ (PIN) i es van excloure quan $p \leq 0,1$ (POUT).

L'equació de regressió logística permet estimar les probabilitats d'observar la resposta ($y=1$) per a un determinat patró de valors de les variables predictives (x).

Els resultats de la regressió logística s'expressen amb el paràmetre estimat (B), el seu error estàndard (S.E.), el paràmetre Wald, la significació estadística i la estimació de la *odds ratio* ($\text{Exp.}(B)$) i el seu interval de confiança 95%.

Es va realitzar la calibració amb el test de Hosmer-Lemeshow del model comparant el nombre estimat de casos segons el model predictiu amb el nombre real

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

observat, agrupant-los en decils de risc, suma de probabilitats de presentar DPEPG dins de cada decil i comparant-los amb els successos observats mitjançant un test de χ^2 . En aquest cas es considera que és un bon model aquell en el que s'obté un valor no significatiu.

Per a la discriminació del model, que avalua el grau en que el model permet distingir els pacients que presenten DPEPG dels que no la presenten, vam utilitzar l'àrea sota de corba (ROC).

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

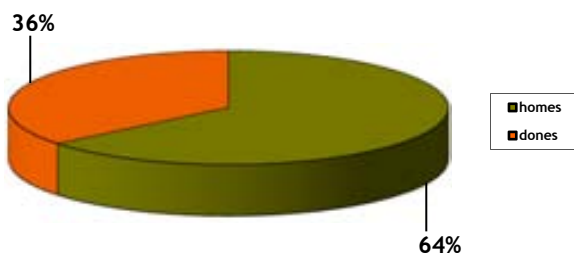
V. RESULTATS

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

1. DESCRIPCIÓ DE LA POBLACIÓ ESTUDIADA

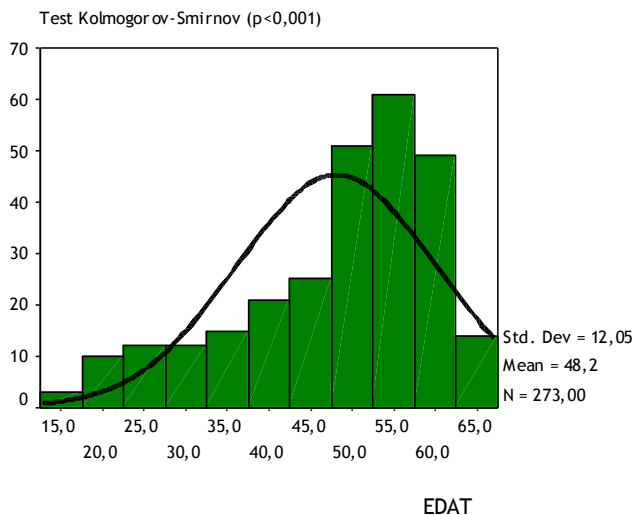
Els pacients avaluats han estat 273 individus, 175 (64%) homes i 98 (36%) dones.

Fig 5. Proporció d'homes i dones



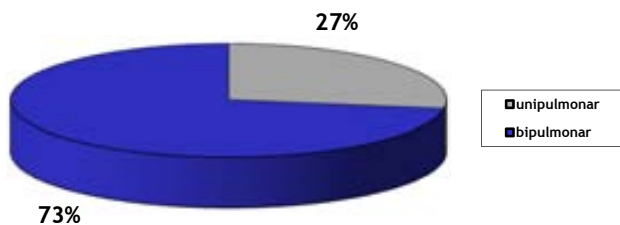
L'edat va ser una de les variables que no va seguir la distribució normal, amb una major incidència de pacients entre 50 i 60 anys, essent la mediana de 51 anys (15-67).

Fig 6. Distribució de la variable edat dels pacients trasplantats



Dels 273 pacients trasplantats, en 75 casos (27,5%) es va practicar un trasplantament unipulmonar (41 dret i 34 esquerre) i en 198 casos (72,5%) el trasplantament practicat va ser bipulmonar.

Fig 7. Proporció de transplantaments uni/bipulmonars



Les patologies per les que es va indicar el transplantament es mostren en la taula següent.

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

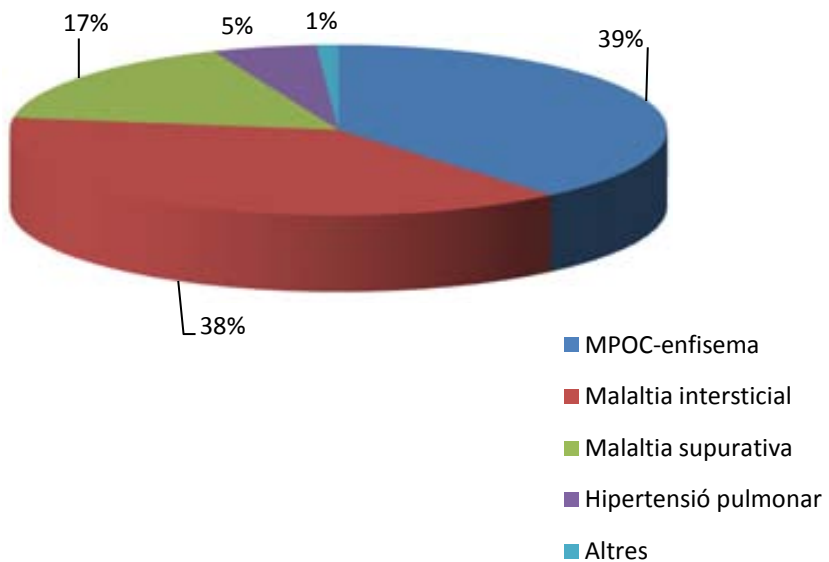
Taula 2. Distribució dels pacients segons la seva malaltia de base

PATOLOGIA DE BASE	Nº PACIENTS
MPOC-enfisema	106
Fibrosi pulmonar	78
Bronquiectasi	23
Fibrosi quística	22
Hipertensió pulmonar primària	14
Linfangioleiomatosi	11
Sarcoïdosi	7
Histiocitosi X	5
Pneumoconiosi	3
Bronquiolitis	3
Hemosiderosi	1

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

Les diferents patologies de base es van agrupar segons el patró predominant, obtenint una distribució en la que predominen les malalties obstructives pulmonars i les malalties intersticials difuses pulmonars.

Fig 8. Malaltia de base dels pacients

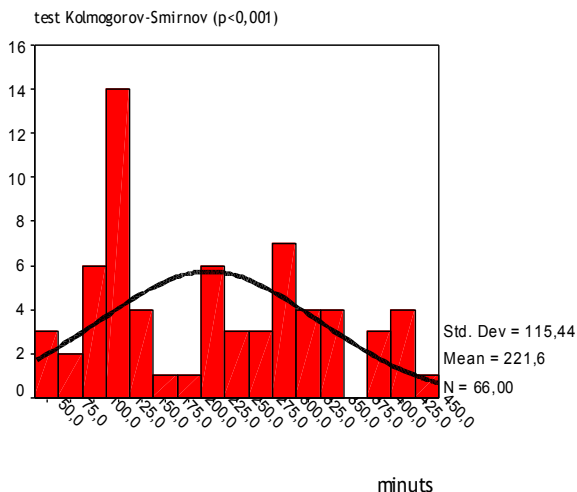


DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

En els primers 142 casos (52 %) es va utilitzar el líquid de preservació d'Euro-Collins® i posteriorment a partir de l'any 2002 es va canviar pel líquid de preservació Perfadex®, que es va utilitzar en 131 casos (48 %).

Durant l'acte quirúrgic 83 pacients (32%) van requerir circulació extracorpòria. La distribució de la durada de CEC no va seguir la distribució normal, seguint una distribució irregular amb un pic cap a les dues hores, amb una durada mediana de 220 (55-450)min.

Fig 9. Distribució de la variable durada de la circulació extracorpòria



DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

La mitjana del temps d'isquèmia per al primer empelt va ser de 247 ± 66 min, i per el segon de 394 ± 80 min.

Fig 10. Temps d'isquèmia del primer implant (min)

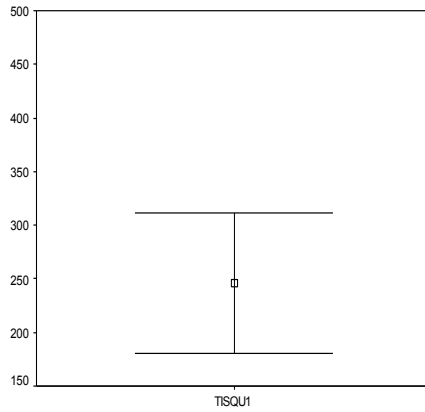
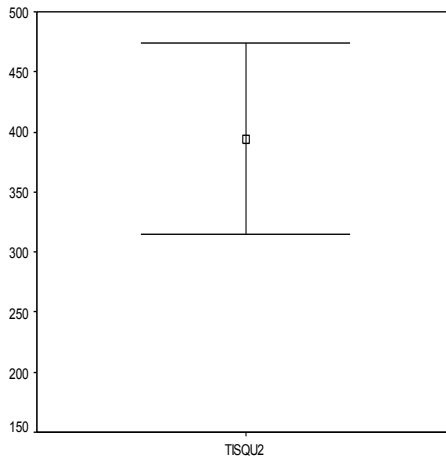
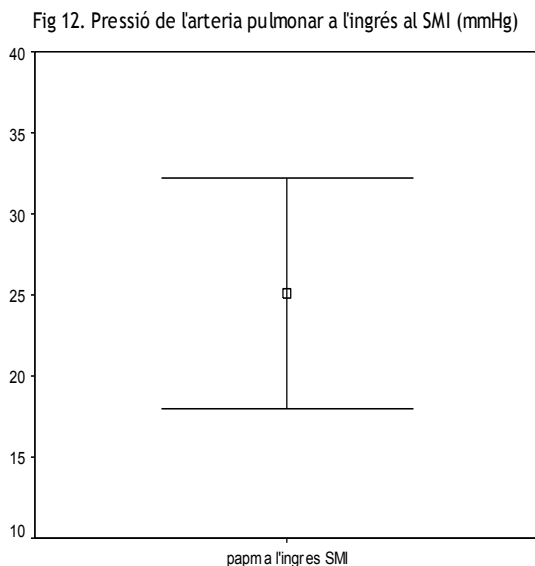


Fig 10. Temps d'isquèmia del segon implant (min)



DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

El valor de la pressió arterial mitjana d'artèria pulmonar a l'ingrés al SMI va ser de 25 ± 7 mmHg.

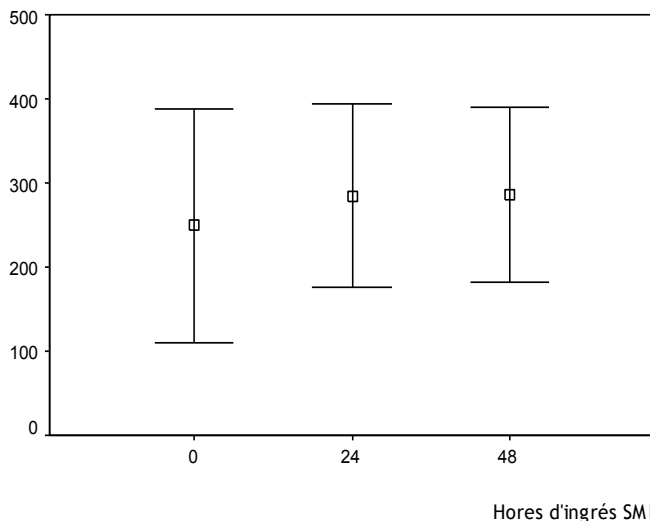


Els valors del quocient P_aO_2/F_iO_2 mitjos van ser de 243 ± 138 mmHg a l'ingrés, a les 24 hores de 285 ± 110 mmHg i a les 48 hores de 285 ± 105 mmHg. El increment del valor de P_aO_2/F_iO_2 al llarg de les tres determinacions és estadísticament significatiu, fonamentalment per la diferència entre els valors a l'ingrés i els posteriors.

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

Fig 13. Evolució del valor de PaO₂/FiO₂ (mmHg)

test MANOVA ($p < 0,001$)



Les variables durada de l'hipoxèmia, durada de la ventilació mecànica i estada al SMI van presentar una distribució que no va seguir la distribució normal amb una forta desviació cap a la dreta de la corba, predominant els pacients amb requeriments al voltant dels 10 dies en la variable durada d'hipoxèmia i estada al SMI, i inferiors en la variable de durada de la ventilació mecànica.

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

Fig 14. Representació de la "durada hipoxèmia" (dies)

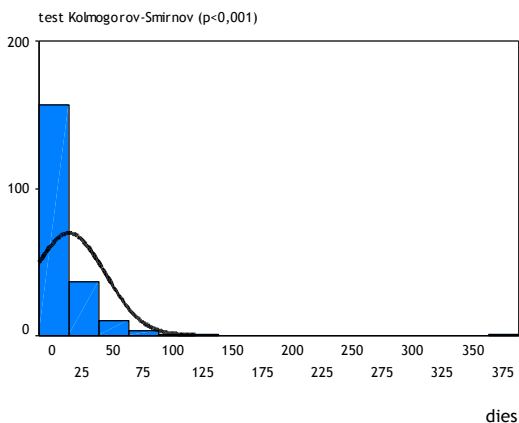
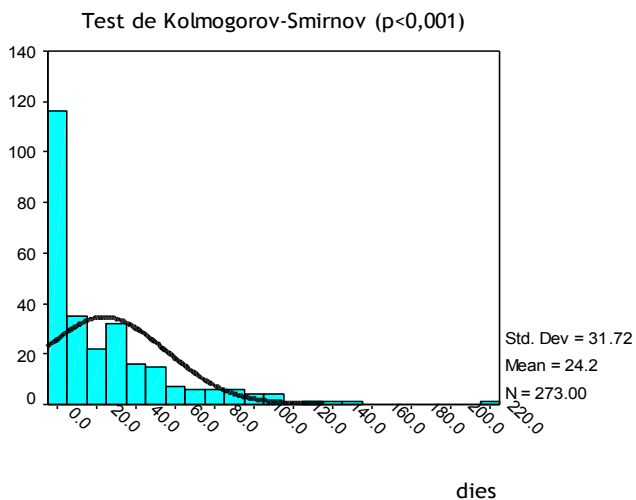
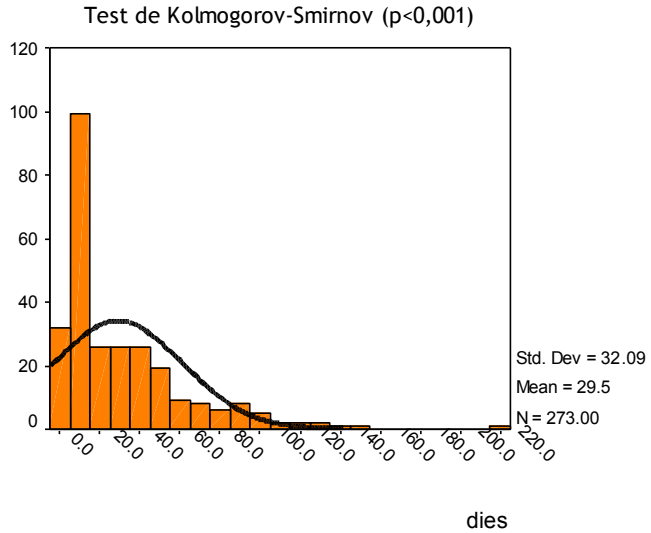


Fig 15. Representació de la "durada de la ventilació mecànica" (dies)



DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

Fig 16. Representació de "Durada de l'estada al SMI" (dies)



La durada de la ventilació mecànica va ser de 7 dies (1-215). Una elevada proporció de pacients que van requerir traqueotomia, 46%.

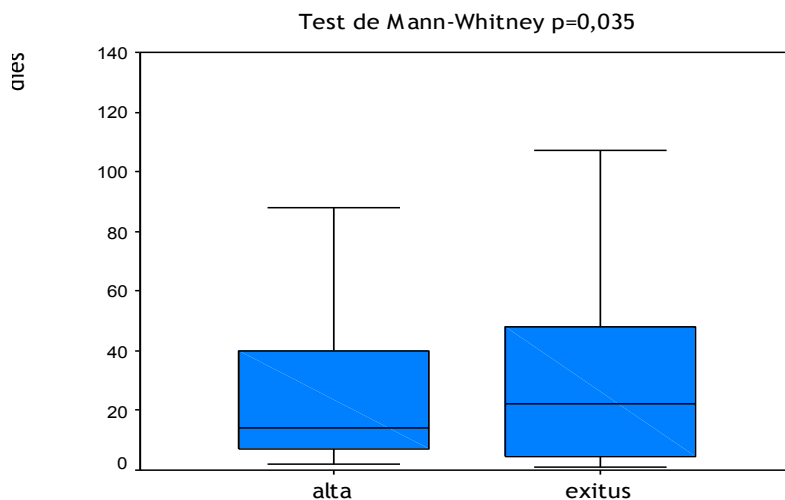
Els valors de mediana i rang de cada variable es representen en la següent taula.

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

Taula 3. Valors de mediana i rang de les variables

Variable (en dies)	Mediana	Rang
Durada de l'hipoxèmia	4	1-370
Durada de la ventilació mecànica	7	1-215
Temps d'estada al SMI	16	1-215

Fig 17. Dies d'estada al SMI segons l'evolució del pacient (dies)



DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

L'estada al SMI va ser significativament superior en els pacients que van ser èxits en front del que van poder ser donats d'alta.

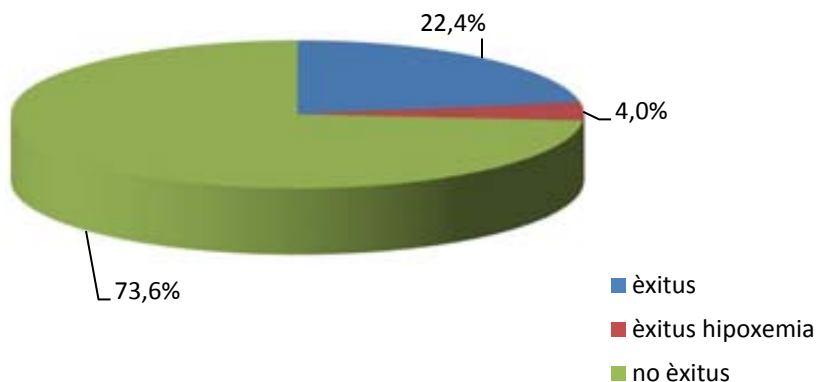
Taula 4. Representació de les variables en funció de si els pacients van ser èxits al SMI o no

	Pacients èxits al SMI	Pacients no èxits al SMI	Mann-Whitney
Durada de l'hipoxèmia	7 (1-48)	3 (1-370)	ns
Ventilació mecànica mediana (dies)	22 (1-215)	4 (1-141)	ns
Estada al SMI mediana (dies)	22 (1-215)	14 (2-143)	0,035

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

La mortalitat al SMI dels pacients amb transplantament pulmonar va ser del 26,4%, però la mortalitat atribuïble a l'hipoxèmia durant les primeres 72 hores d'evolució va ser únicament del 4%.

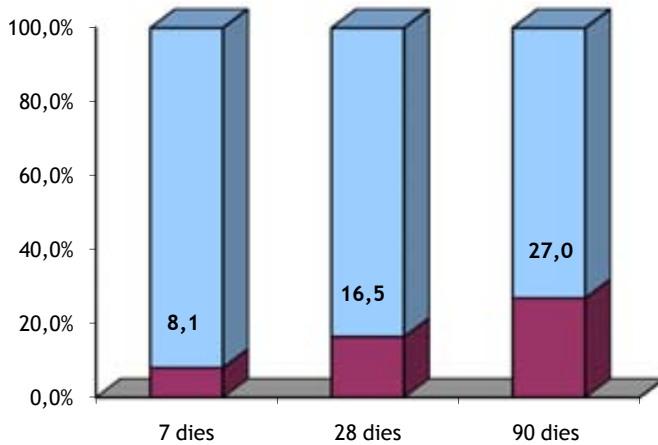
Fig 18. Percentatge d'èxitus al SMI



Valorant la mortalitat segons el dia d'evolució varem observar que la mortalitat als 7 dies del 8,1% , als 28 dies del 16,5% i als 90 dies del 27%, independentment de la ubicació del pacient.

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

Fig 19. Percentatge d'èxitus als 7, 28 i 90 dies



Aproximadament la meitat dels pacients (49,5%) havien sobreviscut als 3 anys del transplantament.

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

2. **TRANSPLANTAMENT UNIPULMONAR *versus* BIPULMONAR**

Les indicacions del transplantament unipulmonar són diferents de les del transplantament bipulmonar, la qual cosa condiona l'evolució i el seu pronòstic, en funció del tipus de trasplantament (unipulmonar o bipulmonar), condicionades en part a la patologia que l'indica i també a les diferències del propi acte quirúrgic.

El perfil del pacient sotmès a transplantament bipulmonar és significativament més jove - amb una mediana de 51 anys (15-65) enfront dels 54 anys (25-67) del transplantament unipulmonar- del gènere masculí (64%), la seva patologia de base és fonamentalment MPOC, tot i que amb una elevada proporció de fibrosi quística.

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

Fig 20. Distribució d'edat segons el tipus de transplantament

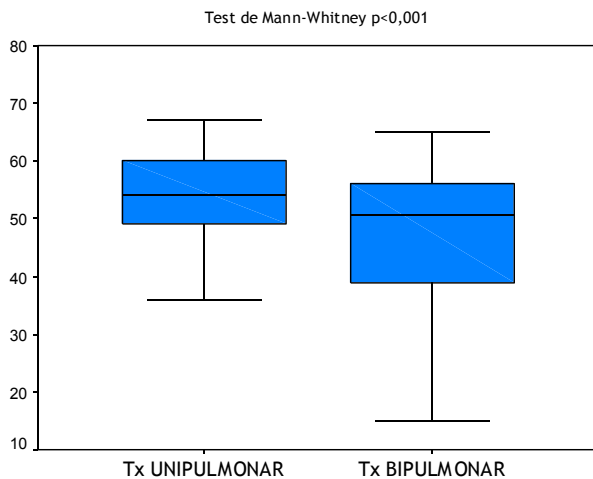


Fig 21. Distribució de sexe segons el tipus de transplantament

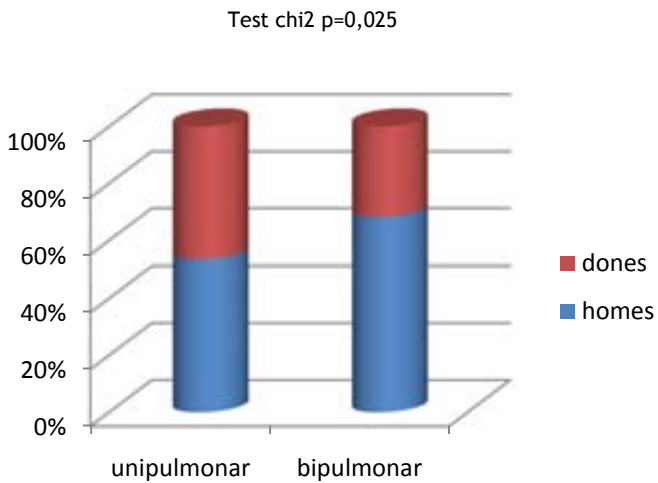
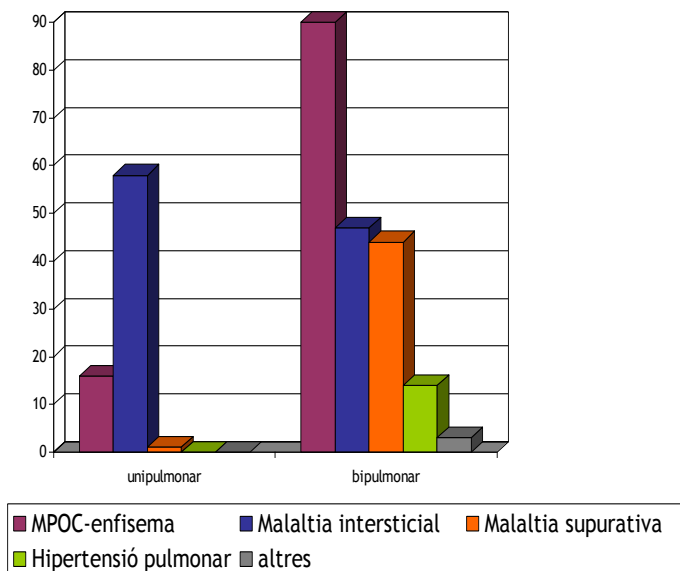


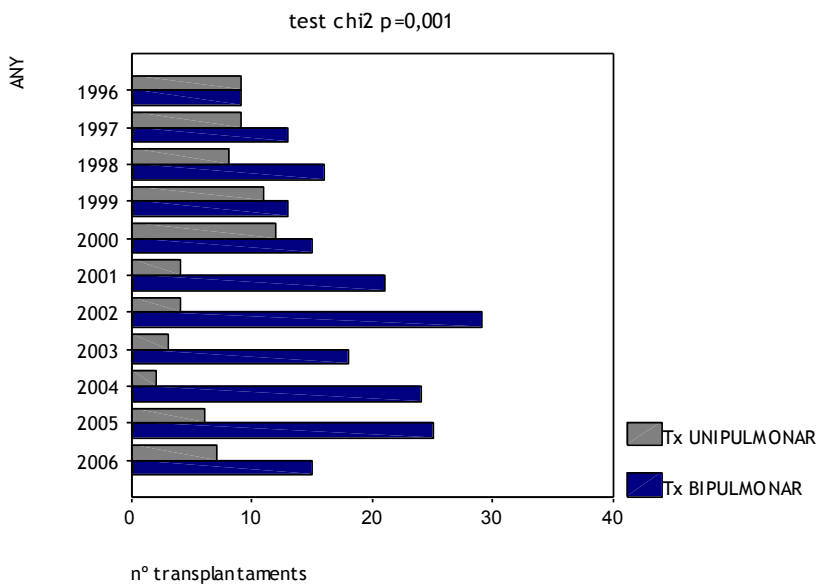
Fig 22. Tipus de transplantament segons patologia de base
test χ^2 $p < 0,0001$



La proporció de transplantaments unipulmonar ha anat disminuint al llarg dels anys de forma que la distribució de transplantaments unipulmonar i bipulmonar és significativament diferent segons els anys.

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

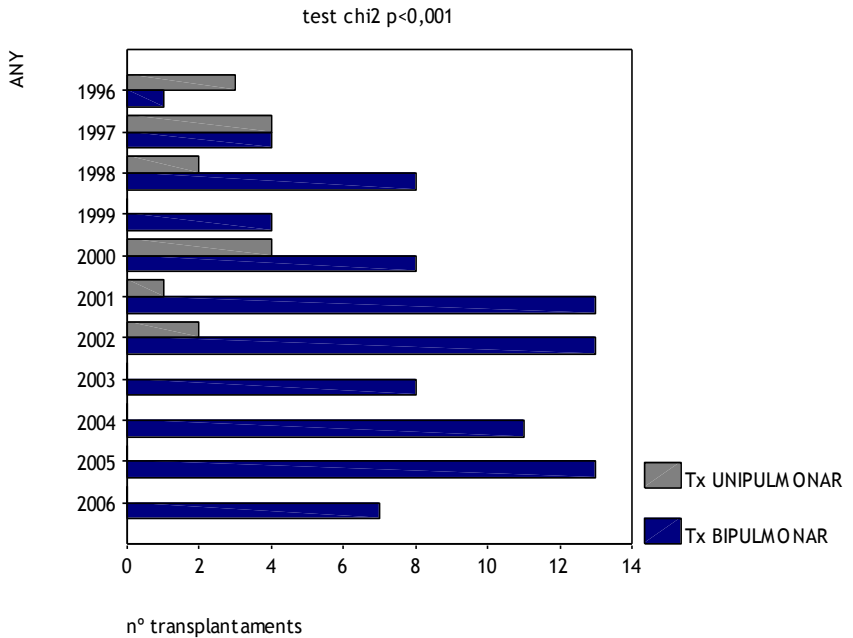
Fig 23. Distribució del tipus de transplantament segons l'any



Aquesta diferent proporció és deguda fonamentalment al canvi d'indicació del transplantament que ha variat al llarg dels anys de forma significativa sobretot en el grup de MPOC.

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

Fig 24. Tipus de transplantament en pacients MPOC-enfisema segons l'any

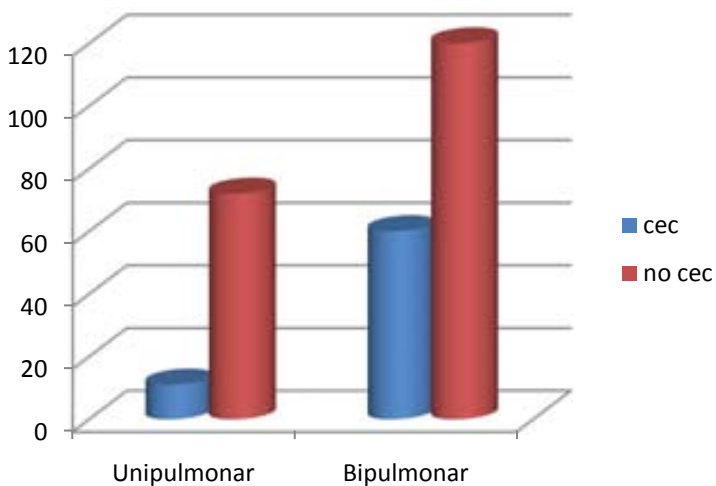


En aquest diagnòstic s'ha produït un canvi significatiu en la indicació, de forma que cada cop s'indica més transplantament bipulmonar, mentre que al inici del període avaluat era a l'inrevés. No s'han produït variacions significatives en els diagnòstics pels que s'ha indicat el transplantament.

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

En el grup de transplantament bipulmonar la necessitat de circulació extracorpòria és significativament superior. El 38 % dels pacients transplantats bipulmonars van requerir circulació extracorpòria, enfront del 16 % dels transplantaments unipulmonars.

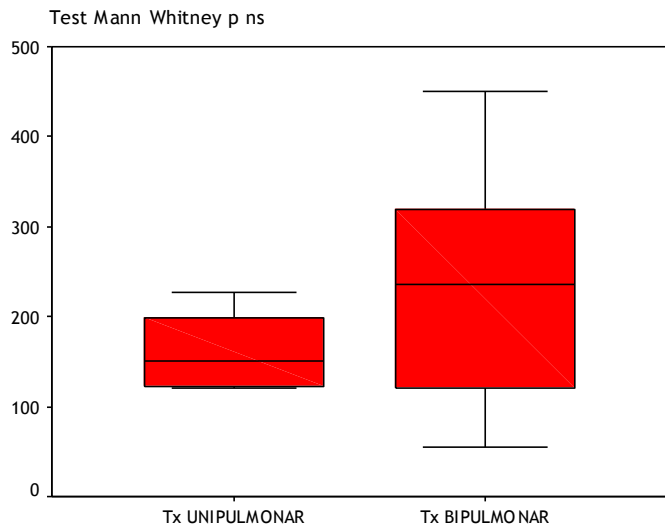
Fig 25. Pacients que van requerir CEC
Test chi2 p=0,001



DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

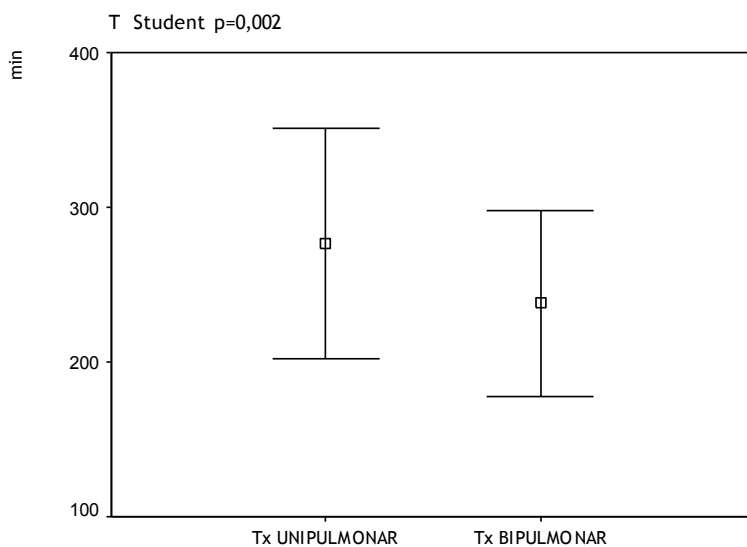
La durada de la circulació extracorpòria és més prolongada però sense significació estadística, essent la durada de la circulació extracorpòria en els pacients amb transplantament unipulmonar de 150 minuts (120-227) i en els pacients de transplantament bipulmonar de 235 minuts (55-450).

Fig 26. Durada de la CEC (min)



El temps d'isquèmia del primer implant és inferior en els pacients amb transplantament bipulmonar.

Fig 27. Temps d'isquèmia del primer implant



Tot i que no hi ha diferències significatives en el quocient P_aO_2/F_iO_2 l'ingrés al SMI entre els pacients sotmesos a transplantament unipulmonar i bipulmonar, aquesta diferència sí que arriba a la significació estadística a les 24 i a les 48 hores.

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

Fig 28. PaO₂/FiO₂ a l'ingrés al SMI

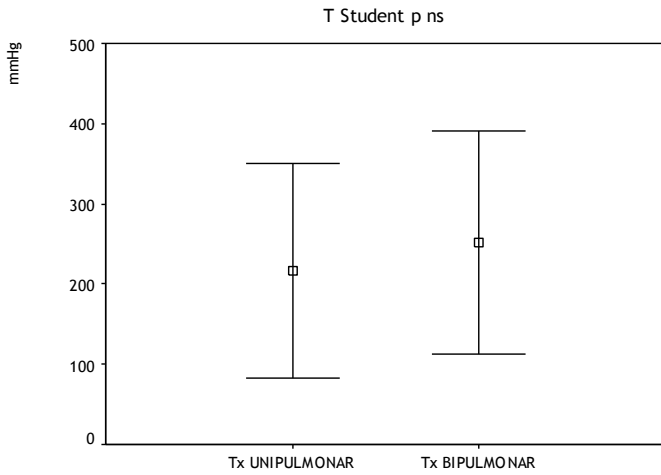
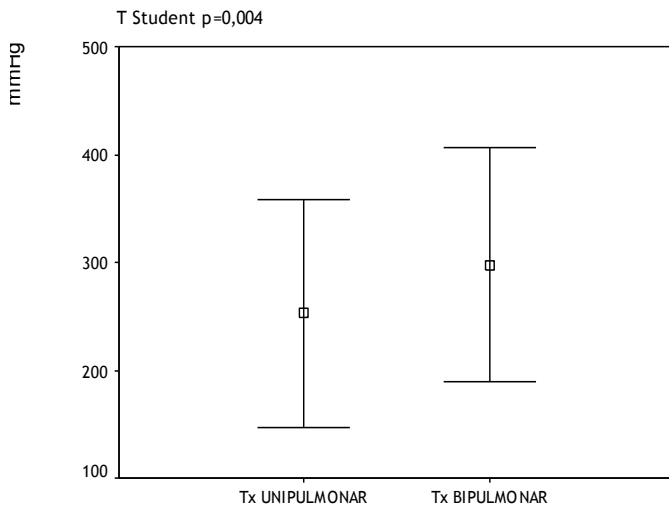
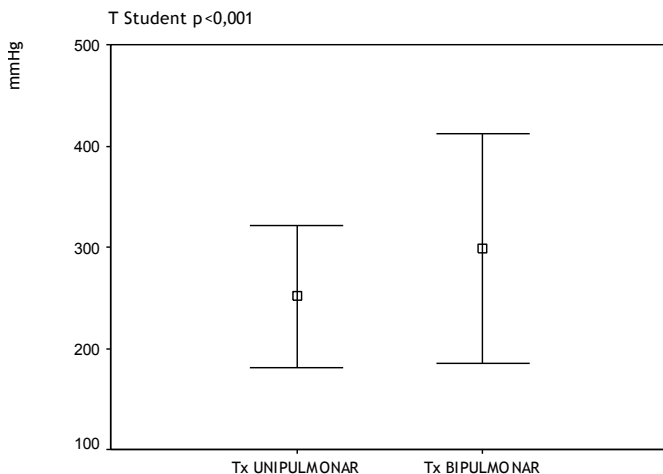


Fig 29. PaO₂/FiO₂ a les 24 hores de l'ingrés al SMI



DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

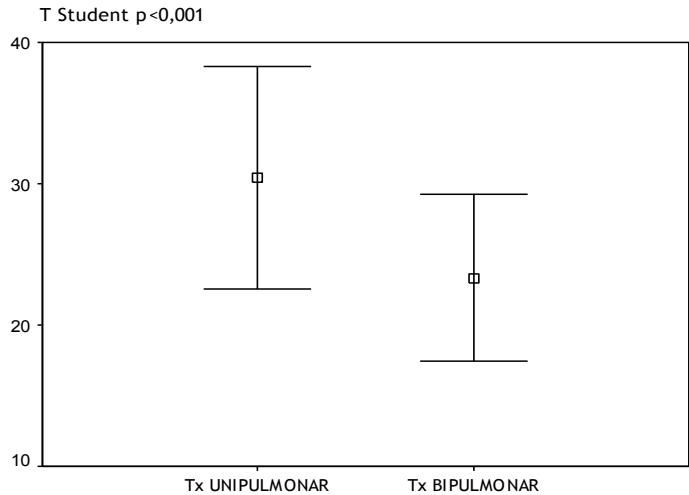
Fig 30. PaO₂/FiO₂ a les 48 hores de l'ingrés al SMI



El valor de la pressió d'artèria pulmonar l'ingrés al SMI va ser significativament més elevat en el cas dels pacients amb transplantament unipulmonar $30,4 \pm 7,9$ mmHg respecte als $23,3 \pm 5,9$ mmHg dels pacients amb transplantament bipulmonar.

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

Fig 31. Valor de la PAMP a l'ingrés al SMI



No hem observat diferències significatives en els valors pronòstic com la durada de la ventilació mecànica, de l'hipoxèmia ni en l'estada al SMI (Taula 5).

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

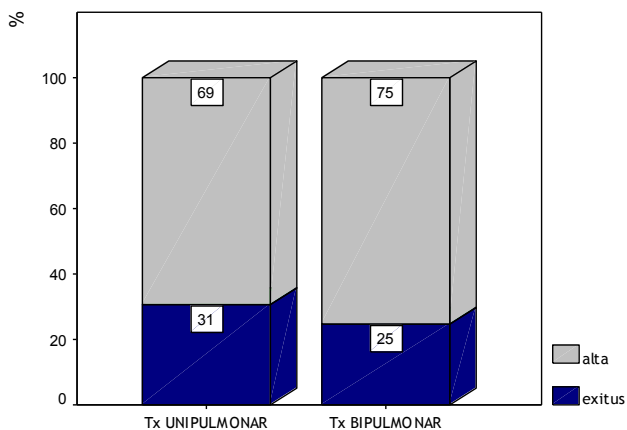
Taula 5. Valors pronòstic segons tipus de transplantament (en dies)

Variable	UNIPULMONAR	BIPULMONAR	Mann-Whitney
Durada ventilació mecànica	5 (1-215)	9 (1-141)	ns
Durada hipoxèmia	5 (1-66)	3 (1-370)	ns
Estada al SMI	15 (1-215)	16 (1-1529)	ns

La mortalitat al SMI dels dos grups de transplantats pulmonars és similar 31 % *versus* 25 %.

Fig 32. Mortalitat al SMI

test chi2 p:ns



DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

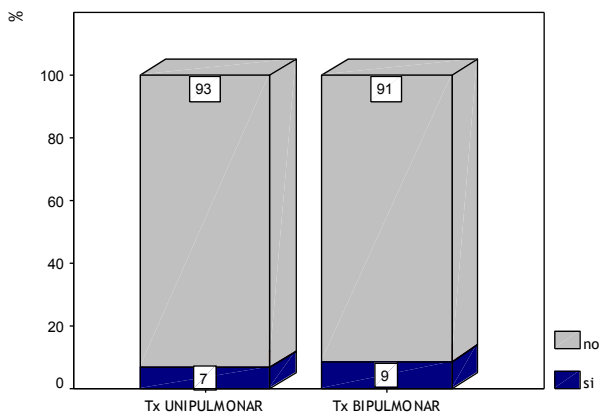
La mortalitat als 7 dies del transplantament va ser similar 7% dels transplantats unipulmonars i 9 % dels transplantats bipulmonars.

Als 28 dies la mortalitat és pràcticament la mateixa 16 % pels pacients transplantats unipulmonars i 17 % pels pacients transplantats bipulmonars.

Pel contrari als 90 dies del transplantament s'aprecia una diferència estadísticament significativa essent la mortalitat dels pacients transplantats unipulmonars del 37 % enfront dels transplantats bipulmonars del 24 %.

Fig 33. Mortalitat als 7 dies del transplantament

test chi2 p: ns



DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

Fig 34. Mortalitat als 28 dies de transplantament

test chi2 p: ns

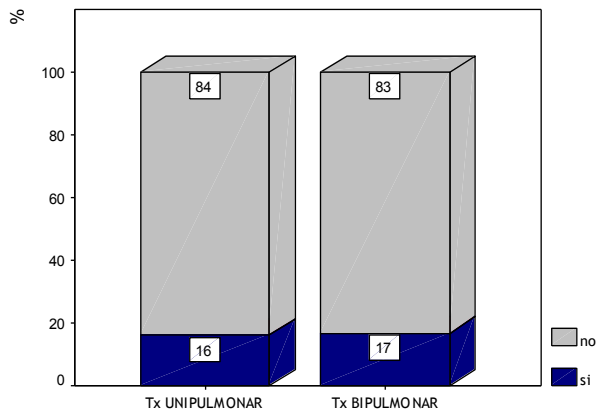
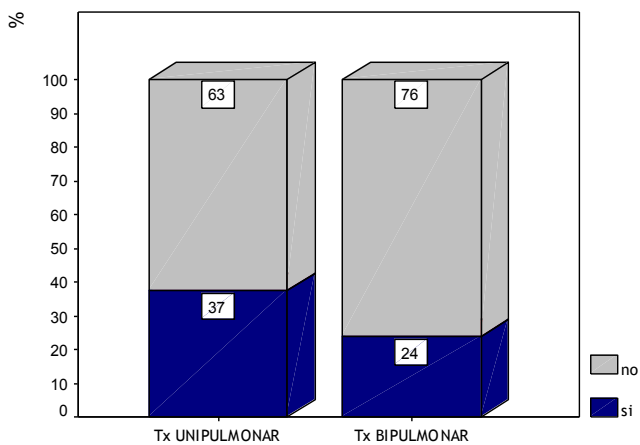


Fig 35. Mortalitat als 90 dies del transplantament

test chi2 p=0,033



DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

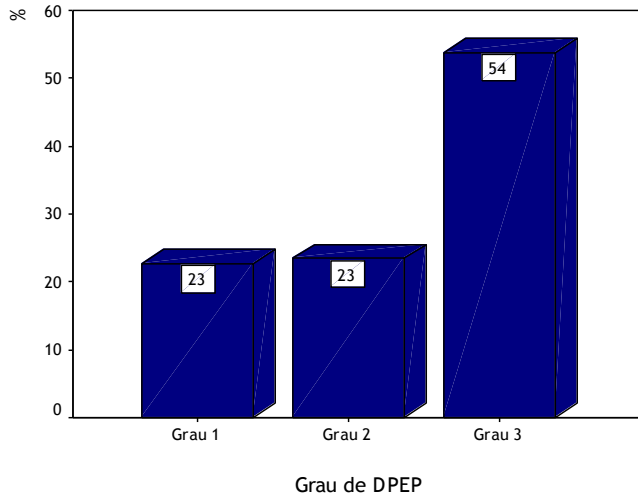
Als 3 anys del transplantament pulmonar havien sobreviscut el 34,7% dels pacients amb transplantament unipulmonar enfront del 55% dels pacients amb transplantament bipulmonar, essent aquesta diferència estadísticament significativa ($\chi^2 = 0,003$).

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

3. INCIDÈNCIA DE LA DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT EN EL TRANSPLANTAMENT PULMONAR (DPEPG)

Considerant el pitjor grau de disfunció de l'empelt pulmonar que van presentar els pacients de la nostra sèrie durant les primeres 48 hores d'evolució després del transplantament, la incidència de DPEP grau 3 o DPEPG correspon al 54% dels pacients transplantats.

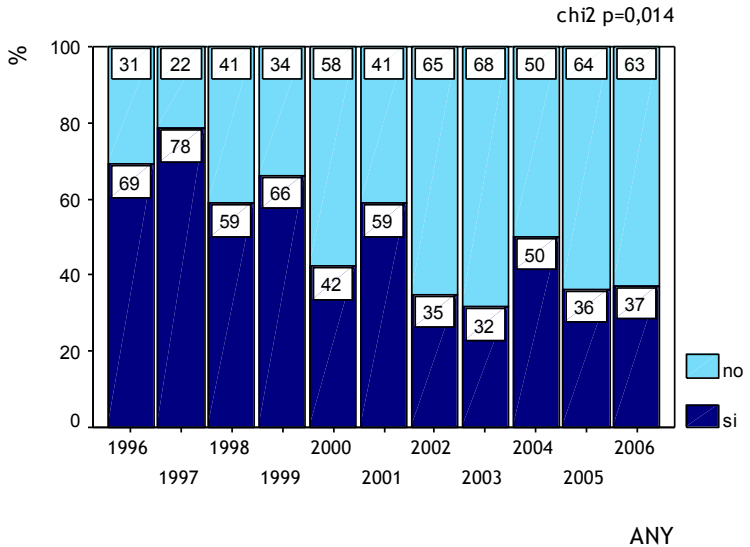
Fig 36. Distribució de gravetat de DPEP



DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

L'any en que es va practicar el transplantament va ser un dels factors que es va associar de forma significativa a l'aparició de DPEP greu. Tot i que la tendència no és lineal, s'observa una reducció de la incidència amb el pas dels anys, passant de una incidència del 72% a l'any 1996 a una del 41% l'any 2006.

Fig 37. Incidència de DPEPG segons l'any del transplantament

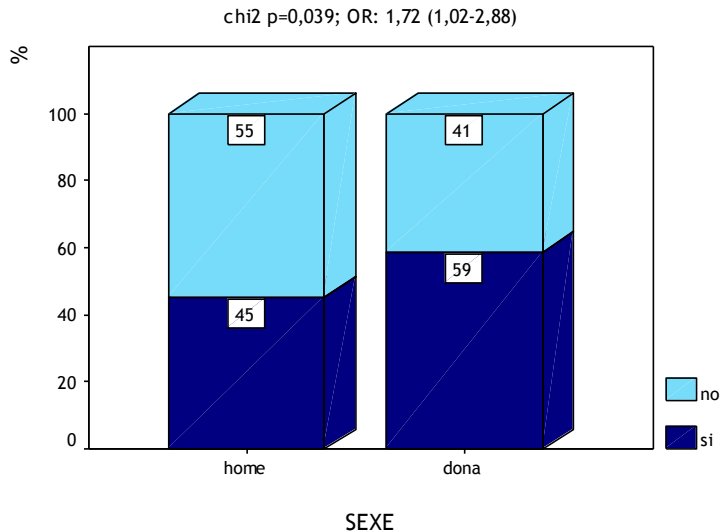


L'edat i el sexe són variables que també afecten de forma significativa en la incidència acumulada de DPEPG.

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

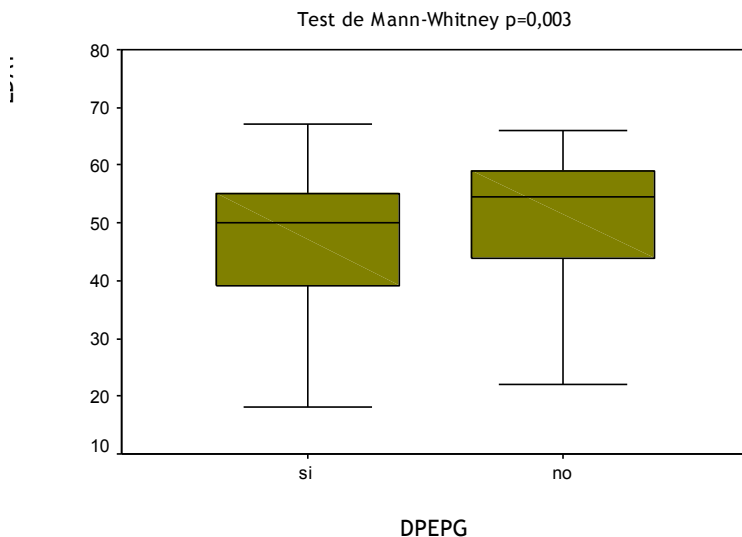
Les dones sotmeses a transplantament pulmonar tenen un risc significatiu 1,72 superior que els homes de presentar DPEPG.

Fig 38. Incidència de DPEPG segons el sexe del receptor



En quant a l'edat, els pacients amb DPEPG són significativament més joves amb una mediana de 50 anys (15-67) enfront dels 55 anys (16-66) dels que no la presenten.

Fig 39. Distribució de l'edat dels pacients

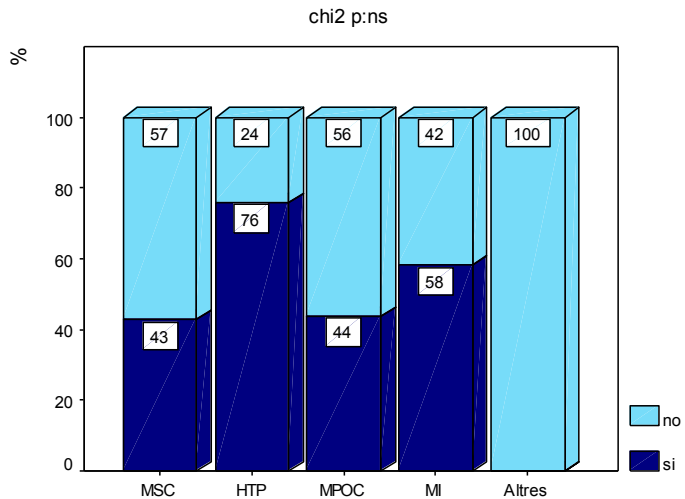


Tot i que la malaltia de base no es va associar de forma significativa a l'aparició de DPEPG, sí que varem poder observar una major incidència de la mateixa en pacients amb Hipertensió pulmonar (HTP) i amb malaltia intersticial (MI).

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

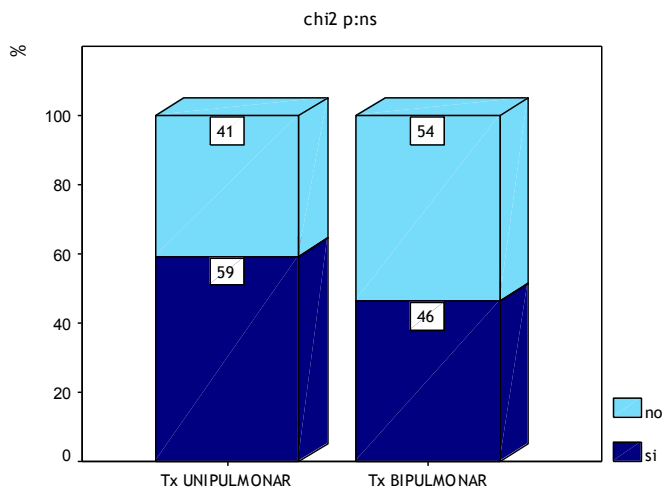
El mateix varem observar segons el tipus de transplantament en que, sense assolir la significació estadística, la incidència de DPEPG de la nostra sèrie va ser superior en els pacients amb transplantament unipulmonar, amb una incidència del 63% enfront del 50% dels pacients amb transplantament bipulmonar.

Fig 40. Incidència de DPEPG segons malaltia de base



DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

Fig 41. Incidència de DPEPG segons el tipus de transplantament



També es relaciona de forma estadísticament significativa la DPEPG amb la necessitat de utilitzar la circulació extracorpòria durant el procediment i el líquid de preservació utilitzat. La necessitat de CEC durant el procediment s'associa amb un increment de 2,31 en la incidència de DPEPG i l'ús d' EuroCollins® com a líquid de preservació s'associa a un increment de 2,53 cops en l'aparició de DPEPG.

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

Fig 42. Incidència de DPEPG en funció de l'us de CEC

test χ^2 $p=0,004$; OR: 2,31 (1,31-4,04)

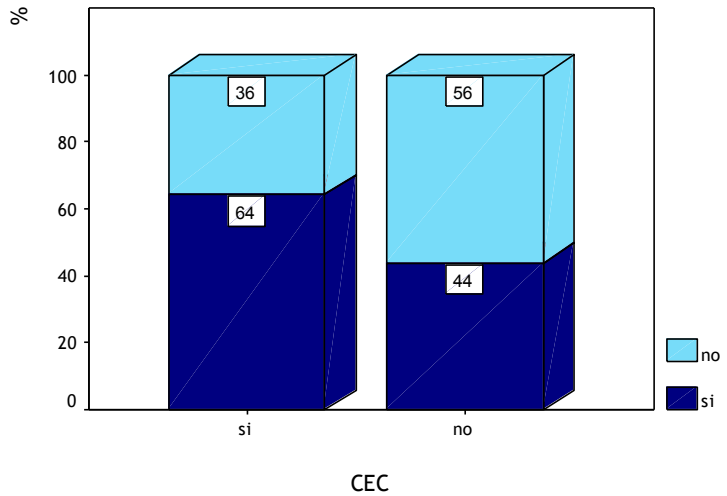
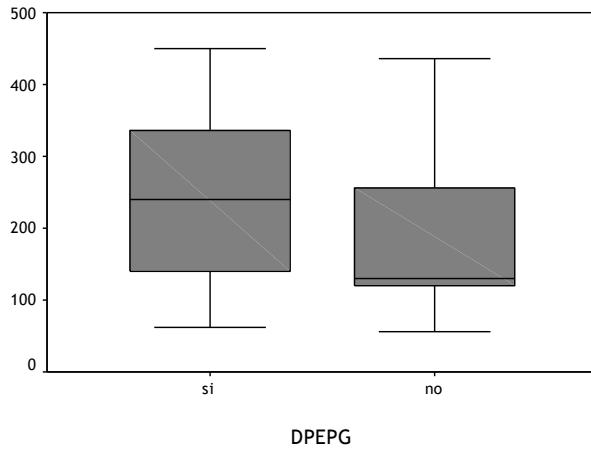


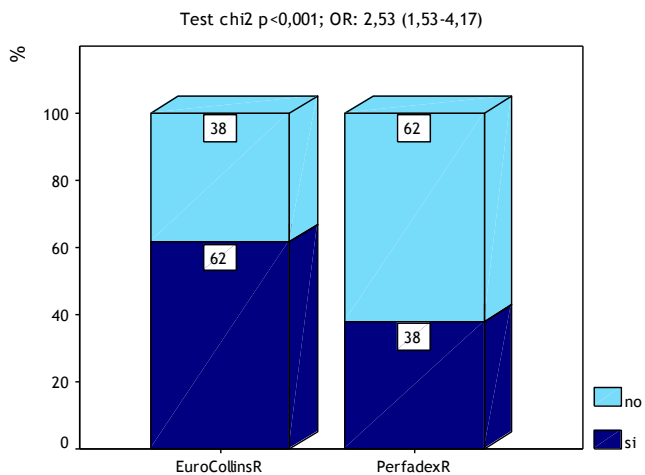
Fig 43. Durada de la CEC en funció de DPEPG

Test de Mann-Whitney $p=0,004$



DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

Fig 44. Incidència de DPEPG segons el líquid de preservació



Tant el temps d'isquèmia del primer implant com el del segon implant van ser significativament més prolongats en aquells pacients que posteriorment van presentar DPEPG.

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

Fig 45. Temps d'isquemia del primer implant

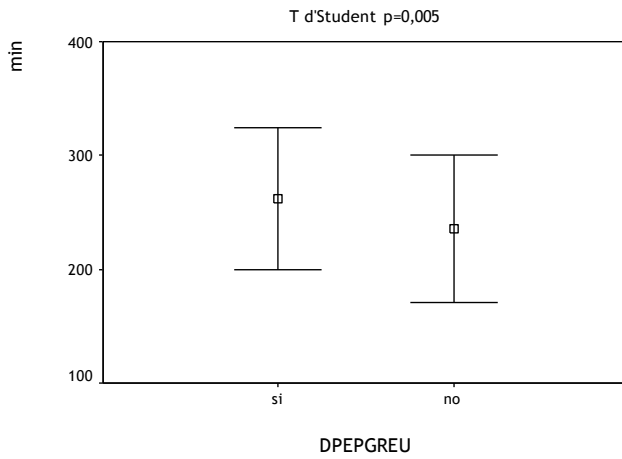
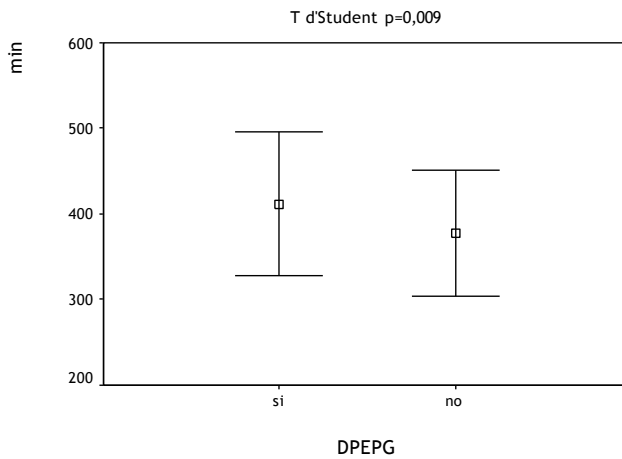


Fig 46. Temps d'isquemia del segon implant



DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

El 50% dels pacients que van presentar DPEPG rebien òxid nítric en el moment de l'ingrés al SMI, en front del 29% dels pacients que no presentaven DPEPG, essent aquesta diferència estadísticament significativa ($\chi^2 = 0,003$).

El 50,5 % dels pacients que presentaven DPEPG rebien ONi a l'ingrés al SMI, enfront del 29,5% dels que no presentaven DPEPG, diferència estadísticament significativa amb un valor de p de 0,003.

En quant als factors pronòstic tant la durada de l'hipoxèmia, com la de la ventilació mecànica com l'estada al SMI van ser més prolongats en els pacients que van presentar DPEPG, totes elles de forma significativa.

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

Taula 6 . Pronòstic en funció de l'aparició de DPEPG (en dies)

Variable	Si DPEPG	No DPEPG	Mann-Whitney
Durada hipoxèmia	7 (1-370)	2 (1-88)	p<0,001
Ventilació mecànica	21 (1-215)	3 (1-114)	p<0,001
Estada al SMI	26 (1-215)	10 (1-131)	p=0,011

La mortalitat al SMI també va ser significativament superior en els pacients que van presentar DPEPG. Els pacients amb DPEPG en la nostra sèrie tenien gairebé tres cops més probabilitat de ser èxitsus durant l'estada al nostre servei que els que no la presentaven.

La supervivència als 3 anys del transplantament dels pacients amb DPEPG va ser del 43,57% , essent significativament inferior de la dels pacients sense DPEPG, en els quals va ser de 58,33% (χ^2 p=0,019).

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

Fig 48. Proporció de pacients amb DPEG segons l'evolució

χ^2 $p < 0,001$; OR: 2,77 (1,50-5,12)

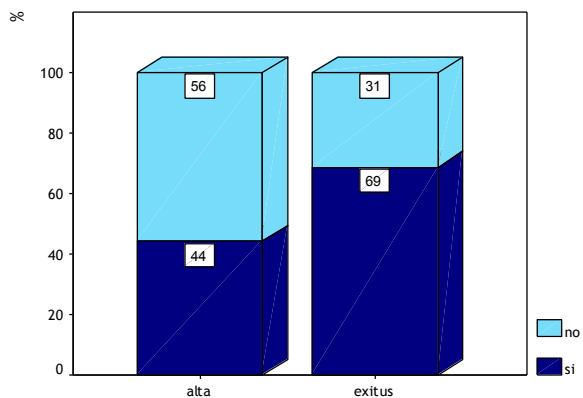
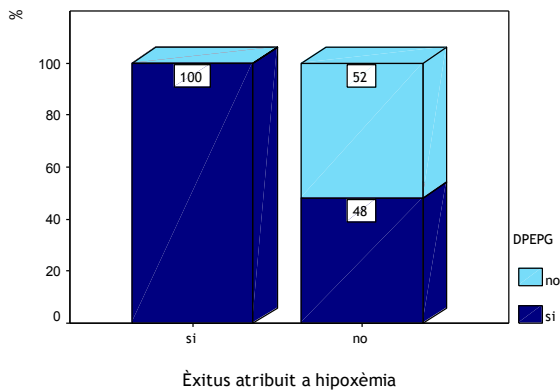


Fig 49. Percentatge d'èxitus per hipoxèmia

χ^2 $p = 0,002$; OR:



4. INCIDÈNCIA DE LA DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR SEGONS EL MOMENT DE L'EVOLUCIÓ

A l'avaluar la incidència acumulada dels diferents graus de disfunció primària de l'empelt segons el moment del postoperatori s'observa una ràpida disminució de la incidència de DPEPG a mesura que ens allunyem del moment de la intervenció. Així mentre a l'ingrés al SMI predomina la disfunció grau 3 o DPEPG, que es manifesta en el 45% dels pacients, la incidència baixa ràpidament essent del 22% a les 24 hores i del 16% a les 48 hores. A les 24 hores d'evolució ja predomina la DPEP Grau 1, proporció que pràcticament es manté a les 48 hores de l'ingrés al SMI.

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

Fig 50. Distribució del grau de DPEP a l'ingrés al SMI (T0)

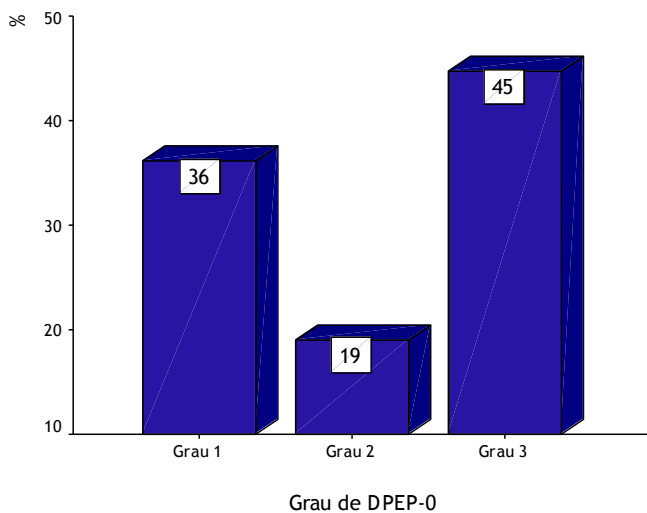
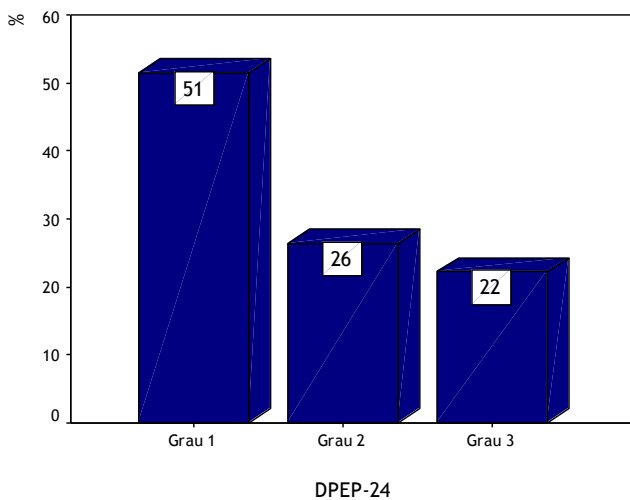
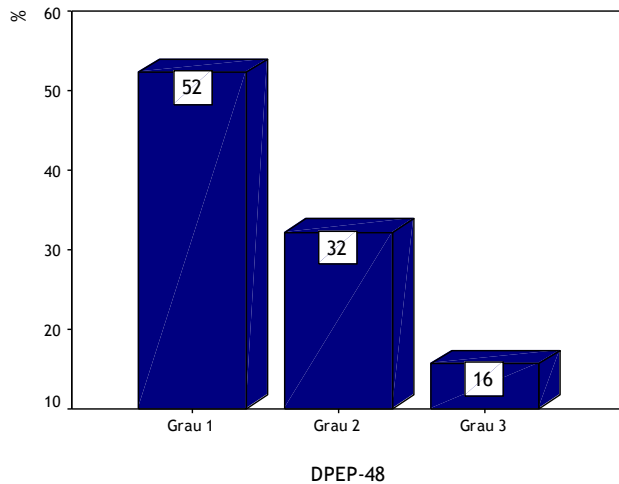


Fig 51. Distribució del grau de DPEP a les 24 h d'ingrés al SMI



DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

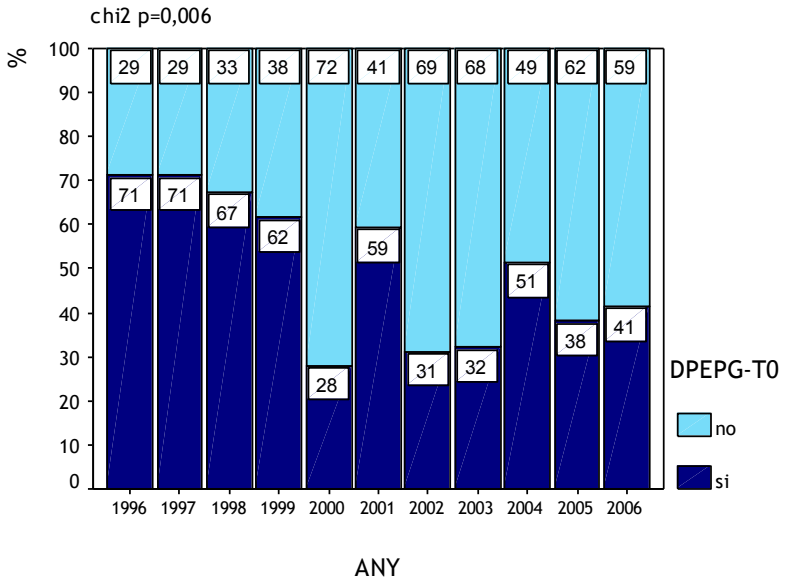
Fig 52. Distribució del grau de DPEPa les 48h d'ingrés al SMI



4.1. DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT EN EL TRANSPLANTAMENT PULMONAR A L'INGRÉS AL SMI (DPEPG-T0)

L'any en que es va practicar el transplantament afecta de forma significativa l'aparició de DPEPG-T0, essent més freqüent durant els quatre primers anys, oscil·lant entre el 57 i el 67%, amb un mínim del 24% l'any 2000 i una posterior estabilització en valors al voltant del 30%.

Fig 53. Proporció de DPEPG-T0



L'edat i el sexe del receptor també afecta de forma significativa l'aparició de DPEPG-T0. El 44% dels homes van presentar DPEPG-T0, enfront del 61% de les dones transplantades. Els pacients que presenten DPEPG-T0 són significativament més joves amb una mediana de 50 (15-67) anys, lleugerament inferior a la dels pacients que no presenten DPEPG-T0 que tenen una edat mediana de 53,5 (16-66) anys.

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

Fig 54. Proporció de DPEPG-T0

χ^2 p=0,013; OR: 1,96

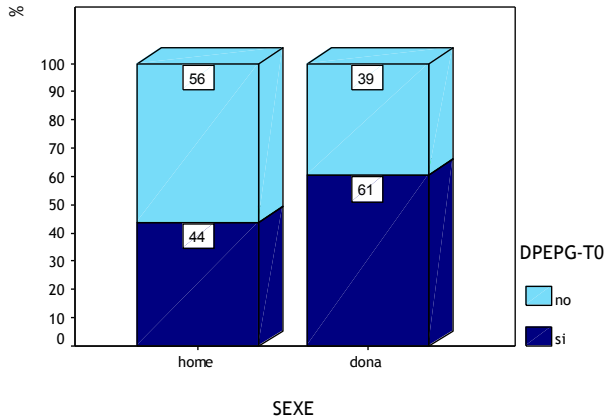
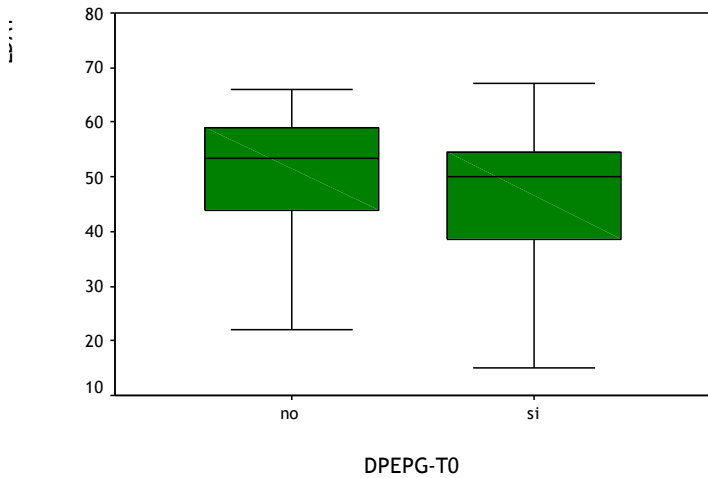


Fig 55. Distribució de la variable edat

Test Mann-Whitney p=0,005

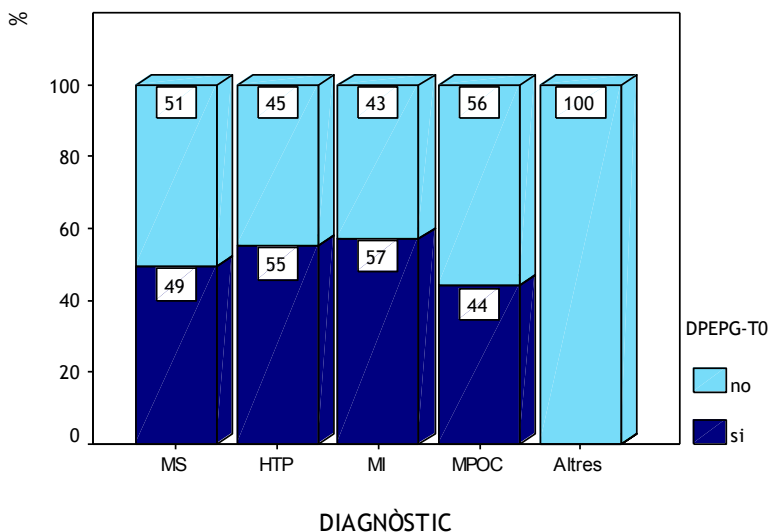


DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

La malaltia de base no influeix de forma significativa en l'aparició de DPEPG-T0, amb una proporció similar en tots els diagnòstics, excepte en el cas del diagnòstic "altres" en el que cap pacient va presentar DPEPG-T0.

Fig 56. Proporció de DPEPG-T0

chi2 p:ns



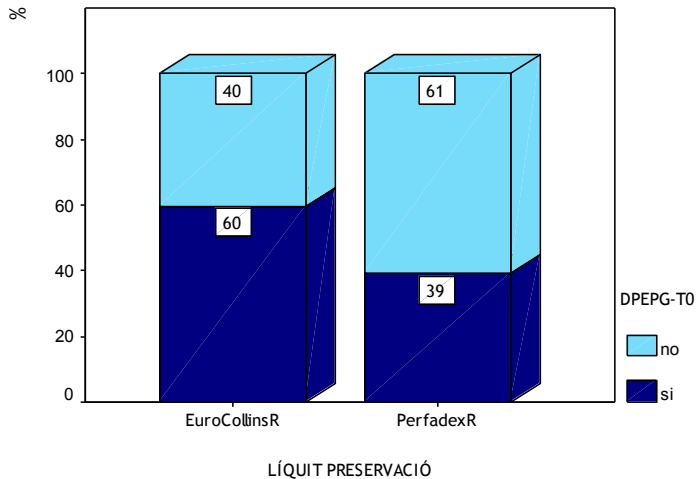
DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

Tampoc el tipus de transplantament afecta l'aparició de DPEPG-T0, El 54% dels transplantaments unipulmonars el presenten enfront del 41% dels transplantaments bipulmonars. Els requeriments de CEC durant la cirurgia no condicionen l'aparició de DPEPG-T0.

El líquid de preservació utilitzat si condiona l'aparició de DPEPG-T0, essent el líquid de preservació EuroCollins® el s'associa més freqüentment a l'aparició de DPEPG-T0, amb una incidència del 60%, mentre que el líquid Perfadex® s'associa a un 39%.

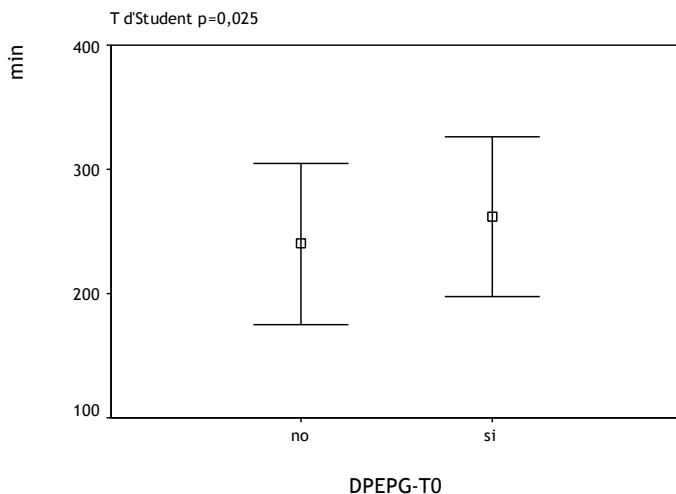
Fig 57. Proporció de DPEPG-T0

chi2 p=0,011; OR: 2,26



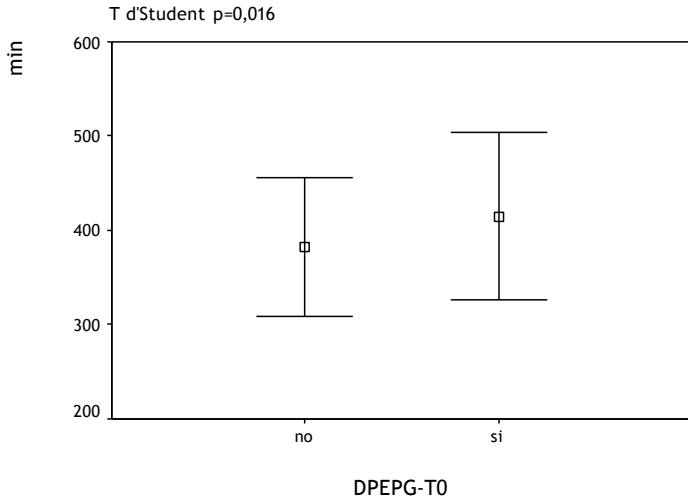
Tant el temps d'isquèmia del primer implant (240 ± 64 vs 262 ± 64 min) com el del segon implant (382 ± 73 vs 415 ± 88 min) van ser significativament més prolongats en aquells pacients que posteriorment van presentar DPEPG-T0.

Fig 58. Temps d'isquèmia del primer implant



DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

Fig 59. Temps d'isquèmia del segon implant



El 54% dels pacients amb DPEPG-T0 van rebre òxid nítric a l'ingrés mentre que únicament el 30% dels que no presentaven la síndrome, essent aquesta diferència estadísticament significativa (χ^2 p=0,001).

Tot i que tant la durada de l'hipoxèmia, com la de la ventilació mecànica, com l'estada al SMI van ser més prolongats en els pacients que van presentar DPEPG-T0, com s'aprecia a la taula, únicament les dos primeres ho van ser de forma significativa.

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

Taula 7. Pronòstic en funció de l'aparició de DPEPG-T0

Variable (en dies)	No DPEPG-T0	DPEPG-T0	Mann-Whitney
Durada hipoxèmia	2 (1-117)	7 (1-370)	p<0,001
Ventilació mecànica	3 (1-114)	23 (1-215)	p<0,001
Estada al SMI	11 (1-131)	28 (1-215)	ns

El 63% dels pacients que van ser èxits al SMI van complir criteris de DPEPG-T0, mentre que només van complir criteris de DPEPG-T0 el 46% dels pacients que van ser donats d'alta del SMI, arribant a assolir la significació estadística. De fet el 100% dels pacient en els que la seva causa d'èxits es va atribuir a l'hipoxèmia de la DPEP van complir criteris de DPEPG-T0.

A llarg termini aquesta relació es perd, no apreciant-se diferències estadísticament significatives en la incidència de mortalitat als 7, 28 ó 90 dies ni als tres anys del transplantament, entre els pacients que presenten DPEPG-T0 i els que no.

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

Fig 61. Proporció de DPEPG-T0

chi2 p=0,002; OR:2,02

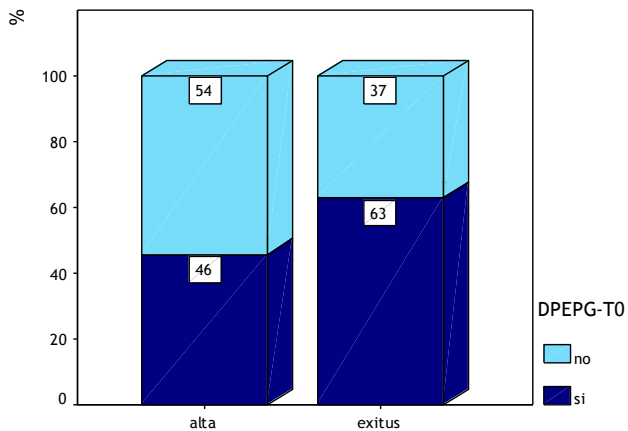
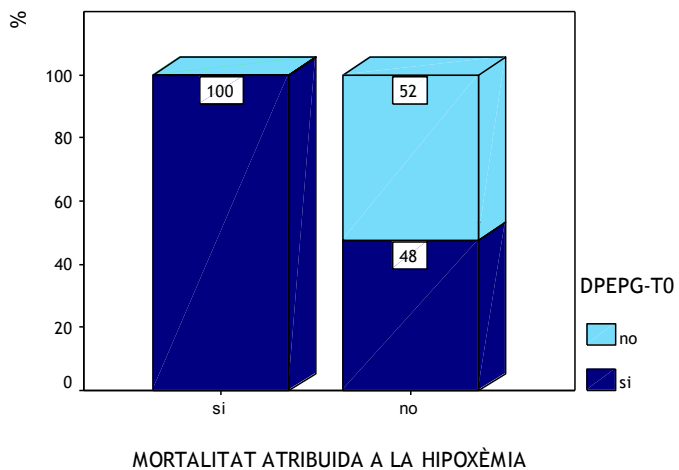


Fig 62. Proporció de DPEPG-T0

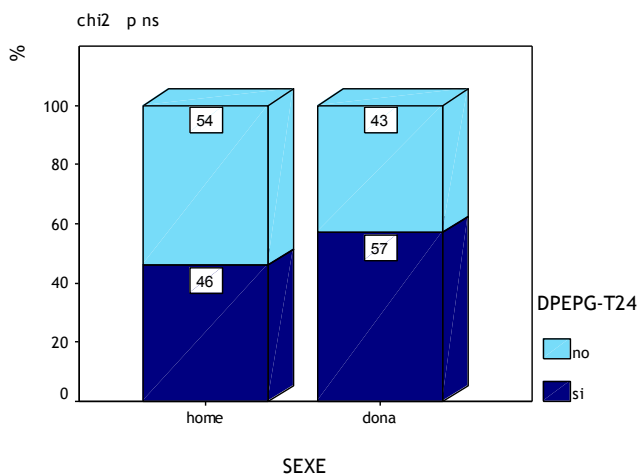
chi2 p<0,001



4.2. DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT EN EL TRANSPLANTAMENT PULMONAR A LES 24 HORES DE L'INGRÉS AL SMI (DPEPG-T24)

L'any del transplantament no va afectar de forma significativa en el valor de incidència acumulada de DPEPG-T24. Tot i que la DPEPG-T24 és més freqüent en dones que en els homes (57 % vs 46%) la diferència tampoc va assolir la significació estadística. L'edat dels receptor és significativament inferior en els pacients que presenten DPEPG-T24, amb una mediana de 39 (33-65) anys, enfront dels 50 (16-65) anys.

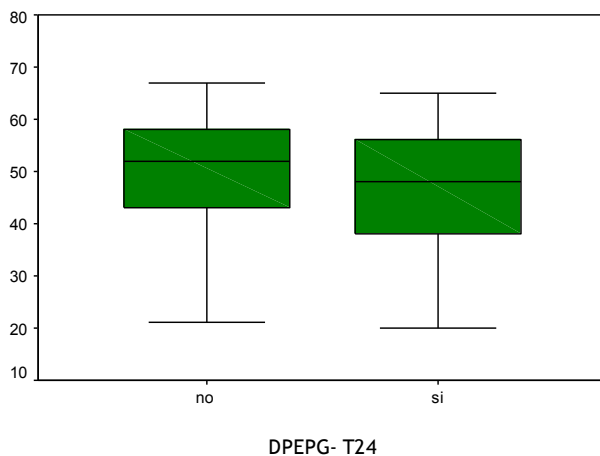
Fig 63. Proporció de DPEPG-T24



DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

Fig 64. Distribució de la variable edat

Test Mann Whitney $p=0,042$

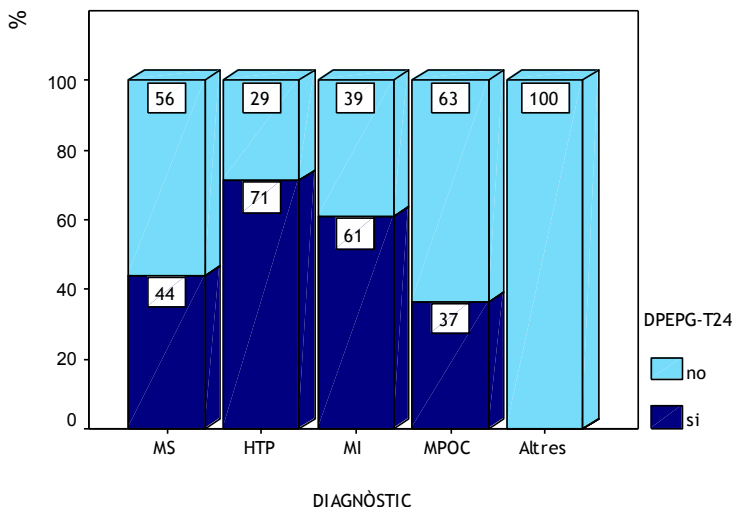


La malaltia de base per la que s'havia indicat el transplantament també afecta de forma significativa l'aparició de DPEPG-T24, essent més freqüent en les pacients amb hipertensió pulmonar primària i malalties intersticials, mentre que no la van presentar cap dels pacients amb "altres" diagnòstics (bronquiolitis).

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

Fig 65. Proporción de DPEPG-T24

chi2 p<0,022

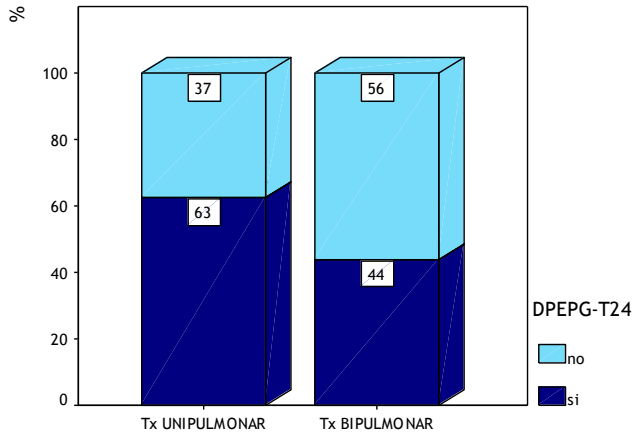


El 63% dels pacients als que se'ls hi va practicar un transplantament unipulmonar van complir criteris de DPEPG-T24, en front del 44% dels pacients amb transplantament bipulmonar, essent aquesta diferència estadísticament significativa.

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

Fig 66. Proporció de DPEPG-T24

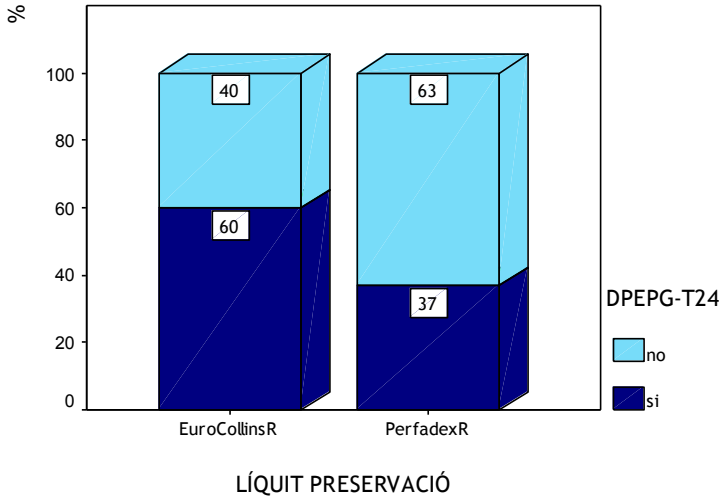
chi2 p=0,025; OR: 2,14



El líquid de preservació utilitzat en el procediment també afecta de forma significativa el resultat, amb una incidència del 60% quan es va utilitzar EuroCollins® enfront d'un 37% amb el Perfadex®.

Fig 67. Proporció de DPEPG-T24

chi2 p=0,001; OR:2,67

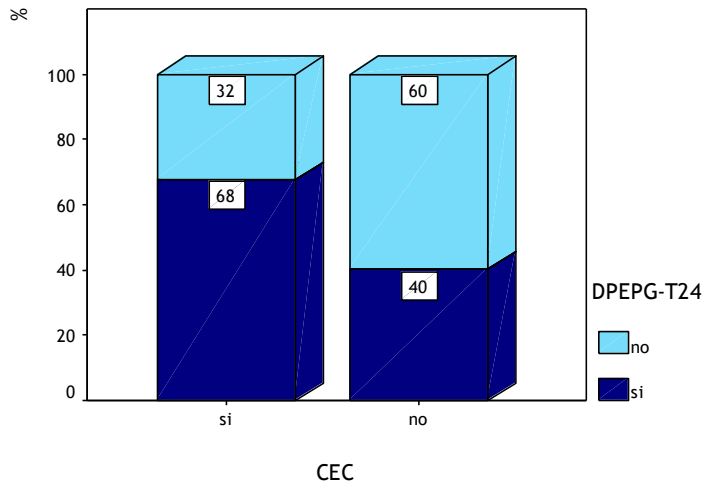


Un 68 % dels pacients que van precisar entrar en circulació extracorpòria durant la cirurgia van presentar DPEPG-T24, enfront d'un 40 % dels que no la van precisar. Pel contrari no varem apreciar una diferència en la incidència acumulada de DPEPG-T24 segons la durada de la circulació extracorpòria o el temps d'isquèmia, tant del primer com del segon implant, que no van condicionar de forma significativa l'aparició de DPEPG-T24.

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

Fig 68. Proporció de DPEPG-T24

chi2 p=0,001; OR: 3,13



Tampoc varem apreciar diferències en funció de si el pacient va rebre òxid nítric o el valor de pressió d'arteria pulmonar a l'ingrés al SMI.

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

Taula 8. Pronòstic en funció de l'aparició de DPEPG-T24

Variable (en dies)	Si DPEPG-T24	No DPEPG-T24	Mann- Whitney
Durada hipoxèmia	17 (1-48)	3 (1-77)	p<0,001
Ventilació mecànica	28 (9-152)	5 (1-215)	p<0,001
Estada al SMI	36 (13-153)	13 (3-215)	p<0,001

En relació a la mortalitat al SMI, la major part dels pacients (72%) que van ser èxits al SMI havien complert criteris de DPEPG-T24, així com també amb la mortalitat als 28 i als 90 dies del transplantament. De fet tots els pacients que van ser èxits per hipoxèmia havien presentat criteris de DPEPG-T24.

La supervivència als tres anys del transplantament va ser significativament inferior en els pacients que van presentar criteris de DPEPG-T24, essent del 31,48% enfront del 58,70% (χ^2 p=0,001).

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

Fig 69. Proporció de DPEPG-T24

chi2 p=0,001; OR: 3,64

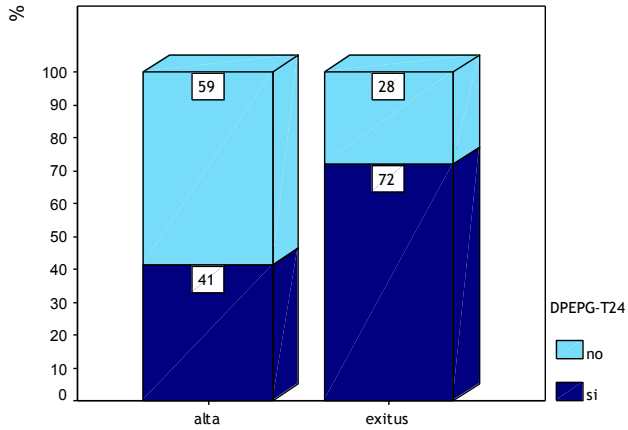
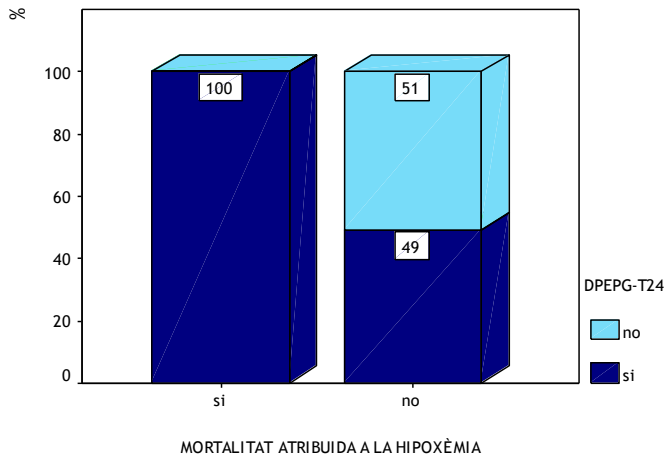


Fig 70. Proporció de DPEPG-T24

chi2 p=0,049



DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

Fig 71. Proporció de DPEPG-T24

chi2 p=0,024; OR: 2,77

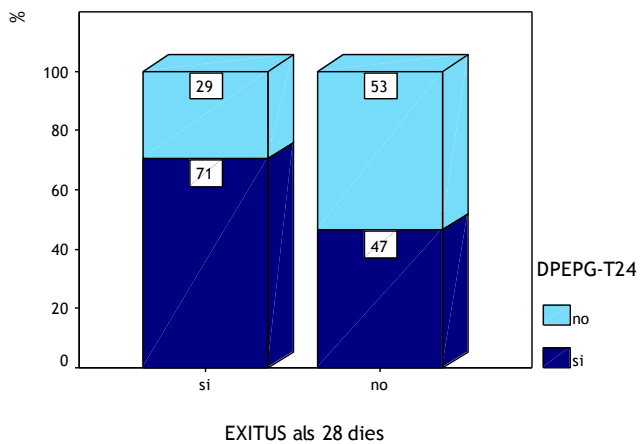
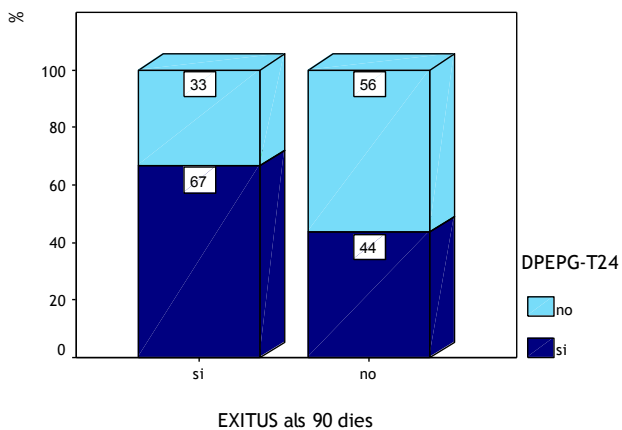


Fig 72. Proporció de DPEPG-T24

chi2 p=0,006; OR: 2,59

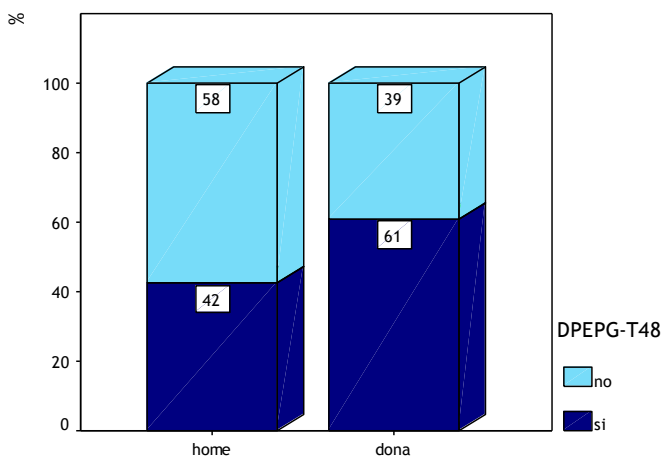


4.3. DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT EN EL TRANSPLANTAMENT PULMONAR A LES 48 HORES DE L'INGRÉS AL SMI (DPEPG-T48)

Els únics factors previs al transplantament que es van relacionar amb el valor de incidència acumulada de DPEPG-T48 van ser l'edat i el sexe del pacient.

Fig 73. Proporció de DPEPG-T48

chi2 p=0,04; OR: 2,11



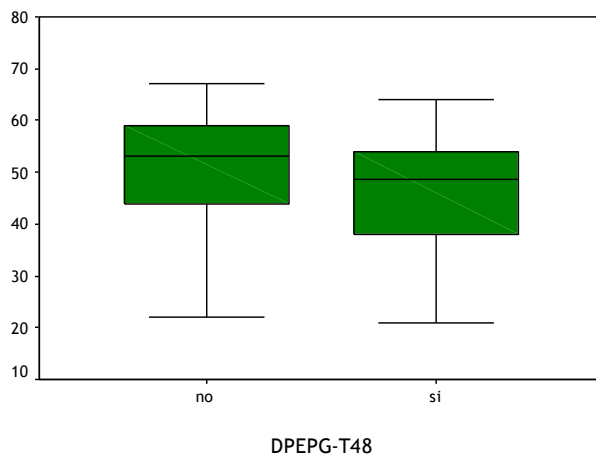
El 61% de les dones transplantades van complir criteris de DPEPG-T48, mentre que aquesta condició només es va complir en el 42% dels homes.

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

Com en els casos anteriors els pacients que van presentar DPEPG-T48 eren significativament més joves que els que no amb una edat mediana de 48,5 (21-64) anys, vs 53 (15-67) anys.

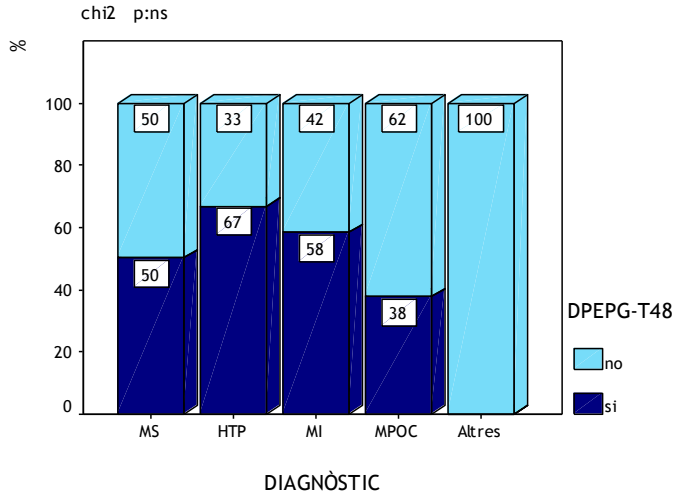
Fig 74. Distribució de la variable edat

Test Mann-Whitney $p=0,009$



DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

Fig 75. Proporció de DPEPG-T48



Ni l'any del transplantament ni la malaltia de base van afectar de forma significativa en el valor de incidència acumulada de DPEPG-T48. Tampoc les variables pròpies de la intervenció com el tipus de transplantament, el líquid de preservació utilitzat ni la necessitat o la durada de la circulació extracorpòria, ni el temps d'isquèmia del primer o el segon implant, així com tampoc el rebre òxid nítric a l'ingrés al SMI, o el valor de la pressió d'arteria pulmonar a l'ingrés al SMI van relacionar-se de forma significativa amb la DPEPG-T48.

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

Els pacients que compleixen criteris de DPEPG-T48 presenten una durada de l'hipoxèmia, ventilació mecànica i estada al SMI més prolongats que els que no, amb diferències que assoleixen la significació estadística.

Taula 9. Pronòstic en funció de l'aparició de DPEPG-T48

Variable (en dies)	Si DPEPG-T48	No DPEPG-T48	Mann- Whitney
Durada hipoxèmia	10 (1-117)	3 (1-370)	p<0,001
Ventilació mecànica	28 (3-95)	4 (1-215)	p<0,001
Estada al SMI	32 (5-95)	14 (2-215)	p=0,014

Així mateix aquests pacients presenten un risc més elevat de ser èxits durant la seva estada al SMI. El 66% dels pacients que van ser èxits al SMI complien criteris de DPEPG-T48, en front del 44% dels que van ser alta. Com amb els anteriors moments de valoració, el 100%

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

dels pacients que van ser èxits com a conseqüència d'hipoxèmia complien criteris de DPEPG-T48.

Fig 76. Proporció de DPEPG-T48

chi2 p=0,027; OR: 2,44

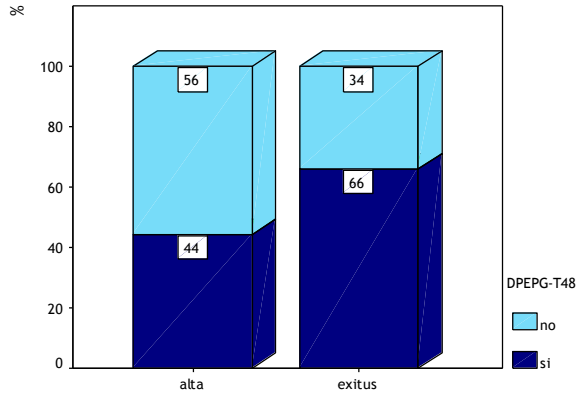
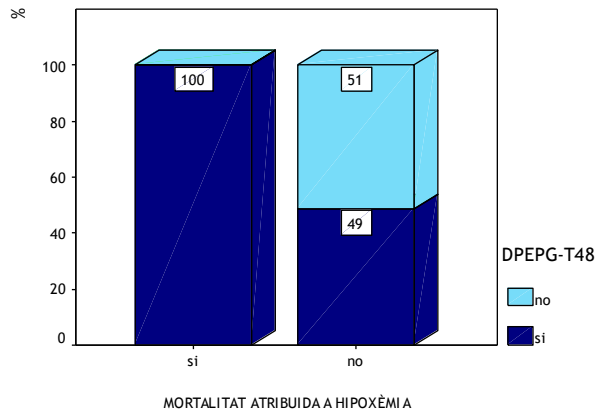


Fig 77. Proporció de DPEPG-T48

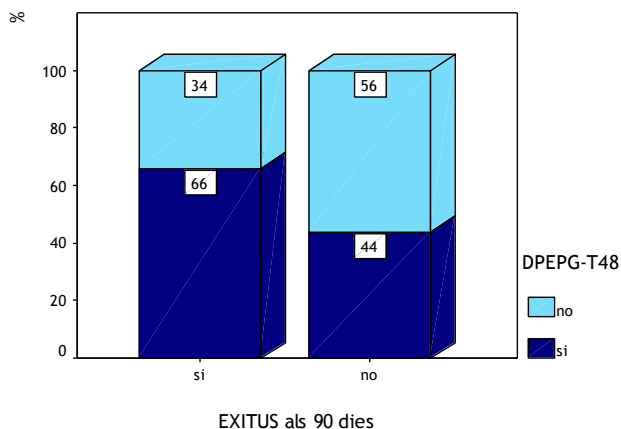
chi2 p=0,025



DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

Fig 78. Proporció de DPEPG-T48

chi2 p=0,019; OR: 2,48



En aquest cas també es va apreciar una relació entre complir criteris de DPEPG-T48 i la mortalitat dels pacients a mig plaç, 90 dies post-transplantament, de forma que el 66% dels pacients que als 90 dies del transplantament havien estat èxits els pacients havien presentat DPEPG-T48.

Només el 34,21% dels pacients que van presentar criteris de DPEPG-T48 van sobreviure als 3 anys del transplantament, proporció significativament inferior a la que van presentar els que no complien aquest criteri amb una supervivència als tres anys del 56,58% (chi² p=0,013).

5. ANÀLISI MULTIVARIADA PER A LA PREDICCIÓ DE LA DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

A l'avaluar quines de les variables predictives s'associaven de forma independent a l'aparició de DPEPG vam obtenir que únicament s'associaven de forma independent a l'aparició de DPEPG el gènere femení, el líquid de preservació utilitzat, en concret l'ús de EuroCollins® amb una *odds ratio* de 2,60 i l'ús de CEC durant la cirurgia, amb una *odds ratio* de 2,18.

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

Taula 10. Factors predictius independents de la DPEPG

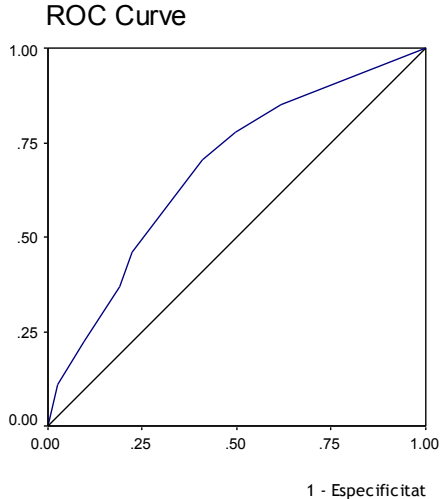
Variable		B	S.E.	Wald	p	Exp.(B)	IC 95%	
SEXE	dona	0,5534	0,2829	3,8264	0,0505	1,74	0,99	3,02
CEC	si	0,7836	0,2670	6,9284	0,008	2,18	1,22	3,92
LÍQUIT DE PRESERVACIÓ	Euro- Collins®	0,9591	0,2977	12,9028	0,0003	2,60	1,54	4,40
CONSTANT		-0,7545	0,2246	11,2861	0,0008			

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

El test de χ^2 practicat entre els valors observats i esperats segons el mètode de calibració del model de Horner-Lemeshow va resultar no significatiu ($p=0,8814$) mostrant que és un bon model predictiu.

La discriminació del model amb l'estudi de l'àrea sota la corba mostra una àrea del 68,1% IC 95%: 0,615-0,747 ($p<0,001$), mostrant que realment es tracta d'un bon model tot i que amb una àrea ROC discreta.

Figura 79. Representació de l'àrea sota la corba ROC



DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

VI. DISCUSSIÓ

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

El resultat del nostre estudi confirma la hipòtesi que vam plantejar de que existeixen alguns factors que permeten predir l'aparició de la disfunció primària greu de l'empelt en el transplantament pulmonar. Les variables any del transplantament, edat i sexe del receptor, líquid de preservació utilitzat, ús de la circulació extracorpòria durant la cirurgia i la seva durada, temps d'isquèmia del primer i del segon empelt i l'ús d'òxid nítric inhalat a l'ingrés al SMI, s'associen de forma significativa amb l'aparició de la DPEPG. Malgrat això les úniques variables que s'associen de forma independent a l'aparició de DPEPG són el sexe del receptor -tenint més risc les dones-, l'ús de CEC durant la cirurgia i el líquid de preservació utilitzat, concretament l'EuroCollins®.

També hem confirmat que, tot i que es tracta d'una complicació que cursa amb una recuperació funcional en la majoria de casos, s'associa a un pitjor pronòstic en el SMI.

En els nostra sèrie, que ha inclòs 273 pacients als quals s'ha practicat un transplantament pulmonar durant l'interval 1996-2006, hem observat una elevada incidència de DPEPG, per sobre del 50%, resultat comparable amb

altres sèries tot i la dificultat de comparació per la variabilitat de criteris.

Al fer l'anàlisi introduint la variable temps, T0, T24 o T48, hem pogut apreciar que la incidència de DPEPG baixa ràpidament, mostrant la reversibilitat del procés.

Un fet interessant és que la DPEPG en els diferents avaluats mostra factors predictius diferents, així com els pacients que presenten DPEPG en el moment de l'ingrés al SMI (DPEPG-T0) mostren diferències significatives en quant a any del transplantament, edat i sexe del receptor, líquid de preservació utilitzat, temps d'isquèmia tant del primer com del segon implant i gravetat a l'ingrés al SMI, els pacients amb DPEPG a les 48 hores de l'ingrés al SMI (DPEPG.T48) únicament mostren diferències significatives en l'edat i sexe del receptor.

En quant als factors pronòstic associats a l'aparició de DPEPG cal destacar que s'associa a un pitjor pronòstic condicionant una major durada de l'hipoxèmia, un període de ventilació mecànica i una estada al SMI més prolongada, així com una major mortalitat, tant a l'ingrés en el SMI com als 28 i 90 dies del transplantament.

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

En relació al tipus de transplantament realitzat, unipulmonar o bipulmonar, en quant a pronòstic les diferències entre ambdós grups és discreta obtenint resultats similars en quant a durada de la ventilació mecànica, durada de l'hipoxèmia, estada al SMI i mortalitat.

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

1. DEFINICIÓ DE DISFUNCIÓ PRIMÀRIA DE L'EMPELT PULMONAR

Nosaltres hem utilitzat la definició i el sistema de classificació de la Societat Internacional pel transplantament de cor i pulmó (ISHLT), modificada i validada posteriorment per Prekker.

Malgrat els avenços en els diferents àmbits que afecten al procediment del transplantament pulmonar com són la preservació d'òrgans, la tècnica quirúrgica, els fàrmacs immunosupressors i el maneig perioperatori, la morbi-mortalitat postoperatòria segueix afectant a un nombre important de pacients ^{9, 34, 62, 63}.

Ja des de la introducció de la tècnica del transplantament pulmonar en els anys vuitanta es va observar que un grup important de pacients sotmesos a transplantament pulmonar presentaven un quadre clínic caracteritzat fonamentalment per aparició d'infiltrats radiològics, reducció en la distensibilitat pulmonar i hipoxèmia ^{16, 44}, i en el que s'havia exclòs altres causes d'edema pulmonar, bàsicament alteracions cardiològiques, rebuig o infeccions pulmonars ^{16, 90}.

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

La terminologia utilitzada per a referir-se a aquesta síndrome ha estat múltiple, entre altres s'ha utilitzat els termes resposta de reimplantació pulmonar, disfunció del pulmó donant, lesió isquèmia - reperfusió, disfunció precoç o primària de l'empelt, lesió o edema de reperfusió, cada un d'ells amb els seus particulars criteris de definició ^{16, 22, 44, 52}. Finalment, l'any 2005 davant de la necessitat d'establir criteris homogenis, i dins de l'àmbit de la ISHLT, es va consensuar la recomanació d'utilitzar el terme "Disfunció Primària de l'Empelt Pulmonar" que pretenia capturar tot l'espectre de la lesió des de la moderada a la greu ²⁴.

Conscients de que la síndrome descrita presentava una gran variabilitat es va establir un sistema de gradació doble que incloïa la gravetat del quadre i el temps d'evolució. Per a la valoració de la gravetat es va incloure el valor d'oxigenació, mitjançant el quocient P_aO_2/F_iO_2 , i la presència o no de infiltrats pulmonars radiològics ²⁴. Donada la gran variabilitat en el temps que presenta aquesta síndrome es va incloure el temps transcorregut des del transplantament com a segona variable, permetent la seva categorització, establint com a T0 el moment de l'ingrés al SMI en el postoperatori, i posteriorment a les 24, 48 i 72 hores posteriors (T24, T48 i T72 respectivament) ²⁴.

Aquests sistema incloïa un conjunt d'excepcions, com eren que l'absència d'infiltrats pulmonars que provocava la classificació directa com a grau 0, inclús si el quocient P_aO_2/F_iO_2 era inferior a 300 mmHg. Si el pacient estava rebent oxigen a través de cànula nassal o la concentració d'oxigen era inferior al 30% es classificava com a grau 0 ó 1 segons la radiologia, qualsevol pacient amb oxigenació extracorpòria es classificava com a grau 3 i finalment qualsevol pacient que precisava una F_iO_2 superior a 0,5 i òxid nítric a les 48 hores del transplantament es considerava també grau 3 ²⁴.

Posteriorment Prekker *et al* van validar la classificació proposada però incloent dues modificacions, el que facilitava la seva aplicació de forma retrospectiva en els casos recollits fins aleshores. La modificació consistia en escurçar el període de seguiment, eliminant la gasometria de les 72 hores de l'ingrés al SMI, i no incloure la valoració de la radiologia com element determinant del grau de disfunció de l'empelt ⁹⁴.

Les raons que s'han argumentat a favor d'aquesta modificació són que la incidència de infiltrats radiològics en el postoperatori del transplantament pulmonar és pràcticament constant ⁵, aporta poca informació i suposa

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

mínima millora del valor predictiu. L'ús de la radiologia únicament permet afinar la classificació en casos de DPEP moderada-lleu (grau 0-2), però no afecta a la classificació en els casos de disfunció greu (DPEPG), excepte en el T0 (moment de l'ingrés al SMI) on l'ús de la radiologia redueix el percentatge de pacients amb disfunció greu ⁸⁸.

2. INCIDÈNCIA DE LA DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT DEL TRANSPLANTAMENT PULMONAR

És molt difícil establir comparacions d'incidència de disfunció de l'empelt entre els diferents grups de transplantament pulmonar, fonamentalment per la disparitat de criteris de definició que van coexistir fins l'establiment de la definició de consens de l'any 2005, i les posteriors modificacions proposades.

Alguns grups la van situar inicialment al voltant del 80%¹⁶, i fins i tot si únicament es realitzava la valoració radiològica podia arribar al 97%^{5, 76}. Amb el transcurs dels anys la incidència de la síndrome va mostrar una clara tendència a la baixa, tot i que amb una gran dispersió de dades, oscil·lant entre el 10 i el 63% (Taula 11)^{6,19, 21,22, 52, 53, 57, 109}.

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

Taula 11. Incidència de DPEPG a la literatura

AUTOR	any de publicació	Incidència de DPEP
Christie	1998	15 %
Anglès	1999	49 %
Khan	1999	57 %
King	2000	22 %
Thabut	2002	50,6 %
Chatila	2003	55 %
Burton	2007	63 %
Kuntz	2009	10,7%

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

L'any 1999 nosaltres vam publicar els resultats d'un estudi realitzat en 49 pacients (1991-1996) en els que vam observar una incidència del 49% de lesió de reimplantació, essent el criteri fonamental utilitzat l'hipoxèmia greu amb un quocient P_aO_2/F_iO_2 inferior a 150 mmHg, amb radiologia compatible i sense sospita d'altres causes d'hipoxèmia com el rebuig, la infecció o l'edema cardiogènic ⁶.

La majoria d'estudis d'incidència s'han realitzat prèviament a l'establiment dels criteris de definició de la ISLHT, essent molt pocs els estudis que han aplicat aquest sistema de classificació. Aquesta falta d'homogeneïtat afecta inclús alguns dels estudis publicats amb posterioritat que tampoc han aplicat els criteris proposats, probablement per no disposar de les dades necessàries ^{19, 57}.

Prekker és un dels pocs autors que va realitzar petites modificacions en el sistema de classificació de la ISLHT i va realitzar la validació amb les dades de la seva sèrie, obtenint una incidència acumulada de DPEPG del 34% ⁹⁴, inferior a l'obtinguda per nosaltres, que és del 54%.

L'anàlisi segons el moment de la incidència ha estat quantificada també per Prekker obtenint una reducció

en la incidència acumulada de DPEPG des del 25% al T0, fins el 15% al T48 ⁹⁴. En la nostra sèrie el valor de la incidència acumulada de DPEPG mostra una clara tendència a la reducció amb el pas de les hores, així mentre la incidència de DPEPG-T0 és del 45%, a les 24 hores (DPEPG-T24) és del 22% i a les 48 hores (DPEPG-T48) és del 16% , mostrant la tendència habitual de ràpida disminució en la proporció de DPEPG passant a predominar el DPEP grau 1 ja a les 24 hores del transplantament (Fig 50-52).

Les dades utilitzades per a la classificació havien estat recollides prèviament a disposar de la definició i classificació de la DPEPG, però aquests fet no ha estat una limitació metodològica donat que disposàvem de totes les dades necessàries al tractar-se de dades bàsiques que d'alguna forma ja estàvem utilitzant per a classificar els pacients, tot i que amb un altre punt de tall.

3. FISIOPATOLOGIA DE LA DPEPG

La fisiopatologia subjacent en la DPEPG és complexa i no està definida amb exactitud. Els factors que hi contribueixen es produeixen en les diferents fases que inclouen des de la mort cerebral en el donant, l'isquèmia de l'empelt, el mètode de preservació, el procés del transplantament, la reperfusió de l'empelt, i fins el maneig en el postoperatori del transplantament pulmonar ^{4,13, 48, 62, 63}.

3.1. Edema pulmonar no cardiogènic

La lesió macroscòpica que s'observa en els pacients amb DPEPG és la presència d'edema pulmonar de causa no cardiogènica, suggerint que es produeix un increment en la permeabilitat capil·lar de l'empelt pulmonar.

L'equació d'Starling, amb un segle d'antiguitat, planteja el balanç entre dues pressions oposades l'hidrostàtica i la coloidosmòtica, tant intravasculares com intersticials, i el seu funcionament ha permès diferenciar dues grans síndromes respiratoris: l'edema pulmonar hidrostàtic, per increment de les pressions vasculares i l'edema pulmonar lesional, per augment de la permeabilitat capil·lar ³⁹.

L'equació d'Starling és la següent:

$$Q = K (P_c - P_i) - \Sigma (\pi_c - \pi_i)$$

On Q és el volum de líquid transsudat; K, el coeficient de filtració; P_c , la pressió hidrostàtica capil·lar; P_i , la pressió hidrostàtica intersticial; Σ , el coeficient de reflexió osmòtica que reflexa la permeabilitat de l'endoteli a les proteïnes; π_c , la pressió coloidosmòtica capil·lar, i π_i , la pressió coloidosmòtica intersticial.

L'equació d'Starling reflexa un dels conceptes fisiopatològics més difosos en fisiologia, assumint que, en condicions normals, la quantitat de fluid que es filtra en la zona arteriolar dels capil·lars pulmonars és similar a la que es reabsorbeix en la zona venosa. En l'actualitat s'ha comprovat que, especialment el procés de reabsorció, és més complicat doncs hi intervenen altres factors com la superfície vascular pulmonar perfosa, la capacitat de drenatge limfàtic, mecanismes "actius" que precisen consum d'energia, canals independents pel transport d'aigua lligats a proteïnes transportadores que influeixen en los moviments de fluids intrapulmonars, etc³⁹.

L'epiteli de la via aèria distal esta compostat per cèl·lules alveolars tipus I i II i cèl·lules clares. Totes elles disposen de diferents tipus de bombes i canals que en condicions normals aconseguen l'aclariment de fluid de l'espai alveolar¹²³. La major part de del transport de fluid des de l'espai alveolar es fa seguint el gradient de sodi. Les cèl·lules alveolars epitelials posseeixen múltiples tipus de canals de sodi en la seva superfície apical. Aquests canals es classifiquen en amilorida-sensibles o insensibles en funció de si la conducció del sodi a través del canal s'inhibeix o no amb l'administració d'amilorida¹²³. Els canals permeten un moviment passiu de sodi des de l'espai aeri fins a la cèl·lula epitelial, però aquest moviment depèn de la concentració de sodi preexistent entre el fluid de l'edema i el citoplasma, i esta creat per una continua expulsió de sodi des de la cèl·lula fins a la sang mitjançant les bombes sodi-potassi-ATPasa que es localitzen a la membrana basolateral de les cèl·lules alveolars.

Les bombes sodi-potassi-ATPasa bombegen el sodi cap a fora de la cèl·lula i al potassi cap a l'interior en contra dels seus respectius gradients. Un cop s'estableix el

gradient de sodi l'aigua segueix passivament i es produeix l'aclariment de l'edema alveolar¹²³.

L'aigua també pot ser transportada pels canals anomenats aquaporines que constitueixen canals independents de transport d'aigua lligats a proteïnes, mitjançant les quals l'agua pot travessar la membrana epitelial de l'alvèol sense necessitat de seguir o compensar variacions osmòtiques. Fins el moment s'han identificat sis proteïnes, de les que com a mínim quatre poden estar presents en la membrana epitelial de la via aèria distal o proximal³⁹.

En el cas del transplantament pulmonar es produiria la confluència de múltiples mecanismes com són l'increment de pas de fluid des de l'interstici al espai alveolar per mecanisme lesional del propi alvèol, al que s'hi sumen altres com l'alteració dels mecanismes de reabsorció de líquid per alteració del drenatge limfàtic, canvi de la superfície vascular perfosa i pèrdua de reserves energètiques necessàries per mantenir l'activitat dels mecanismes "actius".

Lesió alveolar

En el cas de l'edema pulmonar lesional, les pròpies lesions de la membrana alveolar poden generar la seva incompetència, permetent el pas a l'alvèol d'abundant líquid provinent d'un llit vascular molt permeable ⁴⁷. De fet s'ha observat que un temps d'isquèmia més prolongat s'associa a una major permeabilitat a les proteïnes¹¹⁷, probablement per un mecanisme lesional directe.

D'aquesta manera pot explicar-se la inundació de l'espai alveolar amb el característic líquid d'aspecte hemorràgic i ric en proteïnes. Les cèl·lules epitelials alveolars presenten molt precoçment lesions molt heterogènies, amb zones necròtiques, denudació de la làmina basal, edematització citoplasmàtica i formació de membranes hialines, corresponent a la lesió coneguda com a “dany alveolar difús” ³.

Aquesta lesió s'atribueix fonamentalment a l'acció dels leucòcits, doncs s'ha comprovat una relació lineal entre el valor del coeficient de filtració capil·lar pulmonar i el valor de leucòcits obtingut després del rentat pulmonar, pel que sembla clar que els leucòcits endògens

contribueixen a la lesió microvascular que es produeix en la DPEP¹⁰¹.

Canvis en la superfície vascular pulmonar perfosa

Els canvis en la superfície vascular perfosa poden generar canvis en la filtració de fluids a través de l'endoteli vascular. Una reducció de les pressions pulmonars com la que es produeix en la fase de isquèmia de l'empelt redueix de forma dràstica la superfície vascular perfosa, però en la fase de reperfusió es pot produir l'efecte contrari per hipervolemia o hipertensió provocant un increment de la superfície vascular pulmonar i un increment de la filtració transcapil·lar.

En aquesta línia s'ha proposat utilitzar un sistema de reperfusió més controlat i progressiu, en especial durant els primers moments de reperfusió de l'empelt, pot produir una reducció important de la disfunció pulmonar posterior^{15, 100}, i que la combinació d'una ventilació protectora i un reperfusió progressiva després de la isquèmia pulmonar disminueix la incidència de la lesió i millora la funció de l'empelt¹⁰⁵.

Alteració del drenatge limfàtic

El drenatge limfàtic constitueix un dels mecanismes d'aclariment de fluids i proteïnes des de l'espai intersticial a l'espai vascular, atribuint-se al mateix entre un 10 i un 15% de l'aigua intersticial total aclarida⁹⁹. En el transplantament pulmonar es produeix la disrupció del sistema limfàtic que no es recupera fins al cap d'unes dues setmanes com a mínim, pel que aquests mecanisme seria inexistent en el postoperatori immediat.

Un 25% dels pacients presenten embassament pleural durant els primers 90 dies del postoperatori del transplantament pulmonar, essent en la majoria de casos de causa no infecciosa¹²², atribuint-se a l'augment de la permeabilitat alveolar, la inflamació pleural perioperatoria, les atelèctasi postoperatories i a l'alteració en el drenatge limfàtic¹¹⁶.

El fet de que no tots els pacients postoperats de transplantament pulmonar presentin DPEP posa de manifest que, tot i que pot tractar-se d'un mecanisme important, no és l'únic mecanisme que implicat en la seva fisiopatologia.

Mecanismes de reabsorció

A mesura que es coneix millor la fisiopatologia de l'edema pulmonar ha anat cobrant més protagonisme l'alteració dels mecanismes de reabsorció, ja sigui per alteració dels mecanismes "actius" de reabsorció o dels canals independents lligats a proteïnes^{39, 123}.

L'alteració de la capacitat de reabsorció de líquid de l'espai alveolar és un marcador de disfunció primària de l'empelt pulmonar, més específic que la pròpia permeabilitat a les proteïnes de la membrana alveolocapil·lar¹¹⁷, el que recolzaria la idea que el mecanisme fisiopatològic més important de la DPEP és l'alteració dels mecanismes de reabsorció.

En models de lesió pulmonar s'ha comprovat que la hipòxia greu condiona una disminució substancial del flux actiu de sodi⁶⁶.

3.2. Altres mecanismes fisiopatològics implicats

Tot i la importància de l'edema pulmonar en la fisiopatologia de la DPEPG existeixen altres factors que també contribueixen a l'aparició i a la perpetuació dels danys pulmonars.

Un cop produïda la lesió de la integritat de la capa monocel·lular endotelial es produeix el pas de fluids i macromolècules a l'espai parenquimatós, així com la migració de cèl·lules inflamatòries i d'altres funcions. L'edema alveolar s'identifica ja als 5 minuts de la revascularització pulmonar però hi ha lesions que apareixen posteriorment com l'hemorràgia que apareix a les 24 hores del transplantament amb una lesió més greu endotelial ⁴⁷, posant en evidència que es tracta d'una lesió dinàmica. El pas de cèl·lules inflamatòries pot contribuir a aquest deteriorament que no acaba al finalitzar el transplantament, provocant la disfunció dels pneumòcits tipus II ^{79, 101}.

A més de les lesions produïdes per la isquèmia prolongada i mantinguda, que provoca la mort cel·lular i l'infart dels teixits en tots els òrgans, una important proporció de la lesió es produeix en la reperfusió, amb la reoxigenació dels teixits isquèmics amb la formació de radicals lliures⁶⁰.

Pèrdua de reserves energètiques

Amb la interrupció del flux sanguini als òrgans es produeix una reducció de l'oxigenació tissular que produeix entre altres efectes l'alentiment de la funció mitocondrial ⁶⁰. Quan aquesta situació d'isquèmia tissular es prolonga es produeix la pèrdua de les reserves energètiques tissulars per reducció dels nivells tissulars de fosfats d'elevada energia (ATP).

Una característica diferencial del transplantament pulmonar enfront d'altres tipus de transplantaments és que, com a conseqüència de la presència d'aire ric en oxigen dins del parènquima, permet el manteniment del metabolisme aeròbic sempre que la pressió alveolar d'oxigen es mantingui per sobre de 7 mmHg. Per aquest motiu en aquest tipus de transplantament l'estrès oxidatiu es relaciona més amb la isquèmia que amb a l'hipòxia, i el mecanisme de la reducció d'ATP no resulta tan fonamental en la fisiopatologia i no pot ser bloquejat pels inhibidors de la xantina-oxidasa³⁶.

Estrès oxidatiu

Un altre dels mecanismes fonamentals és l'estrès oxidatiu, causat pel desequilibri entre la producció d'oxigen i la capacitat del sistema biològic per detoxificar ràpidament els reactius intermedis o reparar els danys produïts.

Les formes de vida mantenen un entorn reductor dins les seves cèl·lules, preservat per sistemes enzimàtics que requereixen el consum energètic. El desequilibri en el sistema genera la producció d'espècies d'oxigen reactives, com són els peròxids i radicals lliures, que tenen efectes tòxics en els components de la cèl·lula, incloent les proteïnes, els lípids i l'ADN, provocant modificacions en els aminoàcids, els hidrats de carboni, l'inici de la peroxidació de lípídica i l'oxidació de les nucleobases. Per altra banda el paper devastador de les cèl·lules proinflamatories activades, incloent neutròfils i cèl·lules mastocitaries, esta ben establert en la lesió isquèmia i reperfusió ⁶⁰.

En el cas del transplantament pulmonar la font de les espècies reactives d'oxigen és la pèrdua d'oxigen activat de les mitocòndries durant la respiració oxidativa. A

més, al produir-se la reperfusió de l'empelt amb sang rica en oxigen, provoca la formació d'una gran quantitat de radicals lliures d'oxigen, que inclouen anions superòxid, radicals hidroxil i peròxid d'hidrogen. Aquest radicals són altament tòxics per les cèl·lules i poden contribuir de forma significant a la lesió posterior⁶⁰.

Els radicals lliures, altament reactius, son capaços de causar peroxidació de la membrana lipídica, desnaturalització enzimàtica i disfunció de les organel·les intracel·lulars⁶⁰.

Degut a la major tendència a mantenir el metabolisme aeròbic en el cas del transplantament pulmonar, com a conseqüència de la presència d'aire ric en oxigen dins del parènquima, l'estrès oxidatiu es relaciona més amb la isquèmia que amb a la hipòxia³⁶.

Reperfusió inadecuada

Un cop l'empelt ha estat implantat es produeixen una sèrie de factors que dificulten l'assoliment de la recuperació del flux normal de sang als òrgans implantats⁶⁰. Els factors que ocasionen aquesta alteració són les trombosis microvasculars, la inflamació

de les cèl·lules musculars llises dels vasos i l'obstrucció vascular per tap de plaquetes i leucòcits.

L'hipòxia pot induir a les cèl·lules endotelials i als macròfags a generar substàncies amb propietats procoagulants, a la vegada que pot provocar la supressió de l'eix fibrinolític, contribuint a les trombosis a nivell de la microvasculatura ³⁶. La pròpia disfunció de l'empelt augmenta l'activació de leucòcits i plaquetes afavorint la seva agregació.

La lesió de disfunció de l'empelt pot generar la lesió de la musculatura llisa vascular i augmentar la reactivitat endotelial a les substàncies alliberades a nivell local com òxid nítric, leucotriens i prostaglandines.

Trastorns electrolítics

Els trastorns electrolítics també contribueixen de forma important en la generació de la disfunció primària de l'empelt pulmonar. S'ha observat en aquests pacients fonamentalment una sobrecàrrega de calci, la inactivació de la bomba sodi-potasi i l'alliberament de ferro.

El calci té un paper fonamental en la homeòstasi cel·lular afectant el funcionament de l'aparell contràtil de la cèl·lula muscular, la regulació de la síntesi de ATP i l'activitat de múltiples enzims⁶⁰. La hipotèrmia, entre altres mecanismes, altera el metabolisme del calci provocant una sobrecàrrega intracel·lular de calci per alliberament dels dipòsits intracel·lulars i per l'entrada a través de la membrana plasmàtica³⁶.

La sobrecarrega transitòria de calci provoca un desacoblament en l'excitació/contracció causat per una alteració en la funció del retícul sarcoplasmàtic, deteriorament energètic dels miòcits i/o disfunció de les proteïnes contràctils⁶⁰. Per altra banda el calci facilita la conversió de la xantina deshidrogenasa a xantina oxidasa que potencia els efectes lesius dels radicals lliures a les mitocondries³⁶.

La hipotèrmia provoca l'alentiment de l'activitat de la bomba sodi-potasi, efecte transitori que en les cèl·lules no lesionades, es recupera amb la normalització de la temperatura. Aquesta disfunció provoca l'acumulació de sodi intracel·lular i de potassi extracel·lular. La composició de la solució de preservació pot tenir un efecte a aquest nivell³⁶.

El ferro és un dels metalls capaç de realitzar cicles redox, en les un sol electró pot ser acceptat o donat pel metall, reacció que catalitza reaccions que produeixen espècies reactives d'oxigen, com la transformació del peròxid d'hidrogen i del superòxid en radicals hidroxil altament reactius (reacció de Fenton i reacció de Haber-Weiss). Amb l'administració de substàncies quelants del ferro, com la deferoxamina, s'ha observat una certa protecció a la lesió d'isquèmia-reperfusió ³⁶.

3.3. Paper de l'òxid nítric inhalat en la DPEPG

En la dècada dels 90 es va produir l'expansió de l'administració d'òxid nítric inhalat en pacients afectats de síndrome del destret respiratori agut (SDRA), amb la finalitat de reduir la pressió de l'arteria pulmonar i millorar l'oxigenació arterial⁹⁸. L'òxid nítric inhalat es va introduir com a tractament en el postoperatori del transplantament pulmonar objectivant-se millories tant gasomètriques com hemodinàmiques, i de supervivència a curt plaç ^{1, 29, 51, 64}. Tot i que amb opinions contraries ⁶⁹, els bons resultats obtinguts van afavorir l'ús rutinari de l'òxid nítric inhalat en els pacients transplantats ⁵⁸.

Arrel d'alguns estudis experimentals que van demostrar que l'efecte de l'òxid nítric inhalat reduïa l'adhesió de

leucòcits a nivell vascular, reduint l'efecte tòxic dels radicals lliures ⁴¹ i que l'administració abans de la reperfusió pulmonar reduïa la lesió esperable⁸⁴, es van realitzar estudis prospectius per analitzar l'efecte profilàctic de l'òxid nítric inhalat per a reduir la incidència de DPEP ^{11, 70} sense apreciar aquests efectes. Nosaltres també vam realitzar un estudi prospectiu i vam comprovar que l'administració d'òxid nítric inhalat de forma profilàctica abans de la reperfusió de l'empelt pulmonar no reduïa la incidència de DPEPG ⁷.

Tot i que en aquest punt no existeix unanimitat ⁷⁴, la no reducció de la incidència de DPEPG amb l'administració profilàctica d'òxid nítric inhalat s'explicaria per la reacció que es podria produir entre l'òxid nítric i els reactius superòxid que afavoriria la formació de peroxinitrit. Aquest posseeix una forta capacitat oxidativa, que potenciarà la peroxidació lipídica, l'oxidació dels grups sulfhídric, la inactivació del transport de sodi dels pneumòcits tipus II i la inactivació del surfactant pulmonar ^{49, 85}.

Les dades del present estudi no permeten discriminar aquest aspecte, donat que únicament es va valorar si els pacients rebien o no òxid nítric inhalat a l'ingrés al SMI, obtenint el valor esperable de que el 54% dels pacients

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

amb DPEPG-T0 rebien òxid nítric inhalat a l'ingrés al SMI, però crida l'atenció que el 30% dels pacients que no presenten DPEPG-T0 també rebien òxid nítric inhalat, quedant sense aclarir si els pacients que el rebien havien aconseguit millorar l'oxigenació prèviament anòmala, si la rebien com a conseqüència de la seva acció favorable sobre l'hemodinàmica, o com a part rutinària del tractament a quiròfan.

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

4. FACTORS CLÍNICS DE RISC (Factors predictius):

Nombrosos estudis s'han dissenyat per poder identificar quins factors clínics s'associen amb la presentació de DPEPG després del transplantament amb el propòsit de poder definir millor el pronòstic d'una cirurgia que es realitza de forma electiva, tot i que indicada només en pacients amb un pronòstic vital dolent, i poder realitzar actuacions terapèutiques precoçment.

Existeixen múltiples factors que han estat avaluats per la literatura, habitualment es classifiquen en tres categories, variables pròpies del donant, variables pròpies del receptor i pròpies de l'acte quirúrgic ^{62, 63}.

Les variables pròpies del donant ^{37, 91} són les menys estudiades. Alguns autors han observat relació amb gènere femení ²³, amb l'edat l'oxigenació i la necessitat de drogues inotròpiques ⁹³, però en estudis més amplis no s'ha demostrat que aquests factors que afectin la incidència de DPEPG de forma significativa ⁶¹. En el nostre cas, en la majoria de casos, no varem disposar de les variables del donant, al tractar-se majoritàriament de pacients atesos a altres centres, pel que no varem introduir aquestes dades en l'anàlisi.

Els factors predictius més habituals, i els que hem analitzat nosaltres, són l'any en que es va realitzar el transplantament, l'edat i el sexe del receptor i la seva malaltia de base, el tipus de transplantament realitzat (unipulmonar o bipulmonar), el líquid de preservació utilitzat, la necessitat de entrar en circulació extracorpòria durant la intervenció i la seva durada, i el temps d'isquèmia dels dos empelts.

4.1. Any del transplantament

L'efecte de la corba d'aprenentatge del transplantament, tant en la tècnica com en el maneig postoperatori, justificaria una millora en els resultats coincidint amb el pas dels anys, però aquesta circumstància no és tan clara. Així mentre alguns estudis demostren que els transplantaments pulmonars realitzats durant els primers anys tenen pitjor pronòstic que els realitzats més recentment ^{110, 118}, altres no corroboren aquesta relació ⁷³.

En la nostra sèrie hem pogut observar que amb el pas dels anys s'observa una reducció significativa en la incidència de DPEPG, passant d'una incidència del 69% a l'any 1996 a una del 37% l'any 2006, però aquesta reducció no és lineal, amb pics ocasionals que posen de

manifest que altres factors influeixen en l'aparició de la DPEPG (Fig 37).

A l'analitzar separatament la incidència de la DPEPG en funció del temps d'evolució del pacient varem observar que aquesta relació únicament es manté de forma significativa en la DPEPG-T0 (Fig 53), en el moment d'ingrés al SMI. El fet que únicament es manifesti de forma significativa en el moment inicial constitueix un argument a favor de que els diferents moments de mesura de la DPEPG, T0-T24-T48, poden estar mesurant alteracions diferents.

Un fet que cal tenir en compte en l'anàlisi de la nostre sèrie és que no recull els primers casos de transplantament pulmonar sinó que s'inicia l'any 1996, mentre que el programa de transplantament pulmonar es va iniciar en el nostre centre l'any 1990 i per tant ja varem eliminar de l'anàlisi els primers anys en que la corba d'aprenentatge forçosament és més patent.

4.2. Edat i sexe del receptor

En la nostra sèrie l'edat del receptor del transplantament va ser una de les variables predictives de DPEPG, essent significativament més joves que els

que la van presentar, amb una mediana de 5 anys de diferencia (Fig 39). Aquesta diferencia es manté al llarg de les 3 mesures, tant a T0, T24 com T48, però en l'anàlisi multivariada no es una de les variables que es relaciona de forma independent amb la DPEPG.

El sexe també va ser un factor predictiu, el gènere femení s'associa a una major incidència de DPEPG, amb una *odds ratio* de 1,72 (Fig 38), i també en l'anàlisi multivariada. Tot i que no de forma significativa al llarg de tota l'evolució el gènere femení es va associar a una major incidència de DPEPG en tots els moments avaluats.

Curiosament ni l'edat ni el sexe dels pacients receptors de transplantament pulmonar han estat predictius de la incidència de DPEPG en la majoria d'estudis publicats ^{21, 22, 52, 95, 109}.

4.3. Malaltia de base del receptor.

La pròpia indicació del transplantament pulmonar esta en funció de la malaltia de base, existint diferents criteris en funció d'aquesta ^{54, 71, 86}, així doncs també resulta congruent que sigui un dels factors més avaluats en les diferents sèries publicades.

Així com existeix evidència de que el transplantament pulmonar millora la supervivència dels pacients amb fibrosi pulmonar idiopàtica ⁵⁵, encara hi ha controvèrsia quan es tracta de pacients amb MPOC ^{20, 31, 112, 113}, confluint en aquests pacients altres condicionants, com la hiperinsuflació dinàmica, en els pacients amb component emfisematós important⁸. Amb l'increment de transplantaments bilaterals en aquest grup de pacients, que també s'ha produït en el nostre centre (Fig. 23 i 24), millora la supervivència d'aquests pacients ¹¹¹. Tot i que el diagnòstic de MPOC afecta la supervivència, no s'associa a una major incidència de DPEPG, sinó al contrari és un dels diagnòstics que, tot i que sense arribar a la significació estadística, protegeix del DPEPG, en la nostra sèrie únicament un 44% dels pacients amb MPOC la van presentar (Fig 40).

Els pacients transplantats amb hipertensió pulmonar primària com a malaltia de base són els que major risc de mortalitat presenten^{18, 114}. Afortunadament en els últims anys han aparegut alternatives terapèutiques que han condicionat que cada cop sigui menys freqüent indicar un transplantament pulmonar en aquests pacients ^{78, 114}. De la mateixa manera en el nostre centre des de l'any 2001 únicament ha estat

necessari realitzar un transplantament pulmonar per any per aquesta indicació.

Els pacients amb el diagnòstic de hipertensió pulmonar primària no només tenen més risc de mortalitat, sinó que també és un dels diagnòstics que s'associa a una major incidència de DPEPG ^{14,21,23, 73, 95}.

En la nostra sèrie la malaltia de base del receptor no es va associar de forma significativa a l'aparició de DPEPG, tot i que la incidència d'aquesta va ser superior en els pacients amb hipertensió pulmonar primària (HTP) i amb malaltia intersticial (MI), que només va assolir la significació estadística a les 24 hores del transplantament (DPEPG-T24) (Fig 65).

La hipertensió pulmonar primària constitueix una patologia amb entitat pròpia, en aquest cas la hipertrofia del ventricle dret secundària a la pròpia hipertensió pulmonar, després del transplantament es veu sobtadament alleugerida amb una reducció brusca de la postcàrrega que condiona un increment de la pressió hidrostàtica per hipèraflux de perfusió que afavoreix, junt amb el augment de permeabilitat propi del postoperatori immediat, un edema intersticial i alveolar característic de la disfunció primària de

l'empelt pulmonar, tal com hem descrit en la fisiopatologia de la DPEPG.

4.4. Tipus de transplantament: uni o bipulmonar.

En la nostra sèrie no hem observat diferència significativa en quant a la incidència de DPEPG segons el tipus de transplantament realitzat, unipulmonar o bipulmonar, tot i que és més freqüent en pacients amb transplantament unipulmonar, 59% *versus* 46% (Fig 41).

Al realitzar l'anàlisi segons el moment d'evolució si observem que la major incidència de DPEPG-T24 en els pacients amb transplantament unilateral si que assoleix la significació estadística amb una *odds ratio* de 2,14 (Fig 66).

En la majoria de les sèries publicades que analitzen la incidència de DPEPG global segons el tipus de transplantament no observen diferències estadísticament significatives en funció del tipus de transplantament realitzat ^{22, 52, 95, 109}.

Oto va realitzar l'anàlisi segons el factor temps ⁸⁷, i a l'igual que nosaltres, va observar que la diferència significativa a les 24 hores d'evolució del

transplantament, aconsellant un anàlisi independent dels transplantaments unipulmonar i bipulmonars⁸⁸. De fet en el cas dels pacients amb transplantament bipulmonar el grau de DPEP millora inicialment, mantenint-se després estable en les primeres 72 hores, mentre en el cas del transplantament unipulmonar es produeix una millora progressiva de la DPEPG, que pot traduir una diferent fisiopatologia que expliqui el fenomen⁸⁸.

4.5. Ús de circulació extracorpòria (CEC)

Existeix controvèrsia sobre l'efecte sobre l'empelt pulmonar en funció de l'ús o no de la CEC durant el transplantament pulmonar.

La CEC s'utilitza generalment quan el pacient no tolera el clamatge d'una de les artèries pulmonars, el que és molt habitual en els casos de hipertensió pulmonar, primària o secundària, i en aquells que no poden mantenir una gasometria arterial acceptable amb la ventilació unipulmonar¹⁷.

El parènquima pulmonar és molt sensible a l'ús de CEC, provocant la síndrome de post-perfusió pulmonar, fenomen mediat per l'activació del complement, leucòcits i citoquines. Aquesta síndrome té moltes

semblances amb la lesió d'isquemia-reperfusió del transplantament pulmonar com són la presència d'edema pulmonar no cardiogènic, la distinció entre els dos pot ser difícil fins i tot per un patòleg².

La lesió pulmonar per CEC esta mediada en part per l'activació del complement pel contacte de la sang amb les superfícies de contacte de les tubuladures de l'aparell de circulació extracorpòria. L'activació del complement promou l'activació dels leucòcits polimorfonuclears que expressen el receptor tipus 3 del complement.

Històricament l'ús de CEC en el transcurs de l'acte quirúrgic del transplantament pulmonar s'ha relacionat amb una pitjor funció de l'empelt pulmonar manifestat per una pitjor oxigenació, infiltrats radiològics, associant-se a una ventilació mecànica més prolongada i, fins i tot, a una menor supervivència als 30 dies^{2,42}. Posteriorment altres autors han observat relació estadísticament significativa entre l'ús de CEC i l'aparició de DPEP^{21, 52, 95, 102}.

Alguns estudis insinuen que les avantatges de l'ús de CEC en el acte quirúrgic, argumentant que no observen diferències en la funció dels dos empelts pulmonars, quan un d'ells ha estat implantat amb CEC i l'altre no

¹⁰³. De fet també hi ha estudis que no demostren la relació entre CEC i DPEP ^{22, 109}.

Quan es produeix el clapatge de la segona artèria pulmonar tot el flux de sang es veu forçat a passar per l'empelt, el que condiciona un increment de la pressió hidrostàtica que afavoreix l'edema intersticial i alveolar característic de la disfunció primària de l'empelt pulmonar ⁶⁵. L'ús de la CEC modulant la pressió de reperfusió inicial per sota dels valors fisiològics, sembla reduir les lesions microvasculars associades ¹⁰³.

Per altra banda la CEC té un efecte immunosupressor que podria explicar l'increment de la supervivència en algun estudi, en especial quan hi ha un major nombre de incompatibilitats d'antígens d'histocompatibilitat HLA-DR ³². No observen diferències en els valors de P_aO_2/F_iO_2 a l'ingrés ni a les 24 hores de l'ingrés al SMI, ni en el temps de ventilació mecànica ni en l'estada al SMI, tot i que si en el nombre de transfusions que requereixen i en la durada de la intervenció quirúrgica ³².

En pacients pediàtrics amb pulmons sans l'ús de CEC provoca un canvi en la composició del surfactant, amb un canvi de les fraccions agregades, disminuint la proporció agregats de petit tamany/gran tamany, i

augmentant la proporció de polimorfonuclears en el rentat bronco-alveolar ⁶⁷, ocasionant una reducció de la capacitat vital forçada i una menor capacitat inspiratòria.

En la nostra sèrie un 32% dels pacients van requerir l'ús de CEC durant l'acte quirúrgic, i en aquests pacients varem observar un increment significatiu en la incidència de DPEPG, de forma que els pacients que requereixen CEC tenen un risc 2,31 vegades superior de presentar DPEPG en el postoperatori (Fig 42). A més, el pacients que presenten DPEPG van ser aquells en els que la CEC havia estat més perllongada, reforçant la relació entre aquesta tècnica i l'aparició de DPEPG (Fig 43).

A l'analitzar-ho en funció del moment de l'aparició de la DPEPG varem observar una major incidència de DPEPG a les 24 hores de l'ingrés al SMI significativa, suposant un risc 3 vegades superior respecte als que no la han requerit (Fig 68). Curiosament aquesta relació no arriba a la significació estadística ni a l'ingrés al SMI, ni posteriorment a les 48 hores, suggerint un mecanisme fisiopatològic no immediat, i en tot cas reversible. Aquest efecte tan variable al llarg de les primeres hores d'evolució en el postoperatori ja ha estat analitzat per altres autors [2](#), que van observar un deteriorament

inicial, que progressava durant les primeres hores, per posteriorment a partir de les 8 hores començar a millorar.

L'ús de CEC s'associa clarament en la nostre sèrie a una major mortalitat, ja sigui mortalitat al SMI, com als 7, 28 o 90 dies post-transplantament. En canvi no s'associa a una major durada de la ventilació mecànica ni estada al SMI. Altres sèries van observar una major proporció de pacients amb ventilació prolongada (que van definir com a més de 7 dies), i inclús una menor supervivència, pel que si bé aquest efecte podria semblar reversible té un important impacte en el pronòstic del pacient ².

4.6. Líquid de preservació:

El líquid de preservació utilitzat en el transplantament pulmonar ha anat canviant al llarg dels anys. Inicialment el líquid de preservació utilitzat tenia una composició similar al Ringer® lactat o al sèrum salí, posteriorment es va introduir el líquid Euro-Collins®, i posteriorment l'Euro-Collins modificat® amb una major concentració de potassi, que duplica l'entorn iònic intracel·lular. L'elevada concentració de potassi actua provocant una vasoconstricció pulmonar marcada que és compensada pels efectes vasodilatadors de les prostaglandines.

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

L'últim líquid de preservació introduït va ser el Perfadex® , que és una solució de dextrà baixa en potassi, més similar a la composició iònica extracel·lular i amb unes característiques bioquímiques que afavoreixen una millor resposta a la lesió mediada pels radicals lliures d'oxigen⁷⁷.

Taula 12. Composició dels dos líquids de preservació més utilitzats ⁷⁷

Component	Unitats (SI)	Euro-Collins®	Perfadex®
Na	mmol/l	10	168
K	mmol/l	108	4
Cl	mmol/l	14	103
PO4	mmol/l	93	37
HCO3	mmol/l	8	2
SO4	mmol/l	8	2
Glucosa	g/l	35	0
Dextrà-40	g/l	0	20
Penta-fraction	g/l	8	0

En general els estudis han mostrat una milloria en els resultats de la funció pulmonar inicial amb el canvi del líquid de preservació d'Euro-Collins® a Perfadex®^{40, 75, 77, 96, 107, 121}.

En la nostra sèrie el canvi de líquid de preservació es va produir a l'inici de l'any 2002, passant d'Euro-Collins® a Perfadex®. A l'analitzar la incidència de DPEPG en funció del líquid de preservació utilitzat varem comprovar que l'ús de Perfadex® es va associar a una reducció de 2,5 vegades la incidència de DPEPG, evidenciant una certa acció preventiva d'aquest líquid enfront a l'utilitzat en la primera part de la sèrie (Fig 44). Aquest efecte es mantenia a l'analitzar la incidència de DPEPG a l'ingrés al SMI com a les 24 hores, mentre que la incidència de DPEPG-T48 no esta influenciada pel tipus de líquid utilitzat, evidenciant que l'ús d'un determinat líquid de preservació afecta la funció pulmonar bàsicament durant les primeres hores, sense afectar al pronòstic a mig o llarg plaç.

Sembla que el líquid Perfadex® té un efecte menys citotòxic directe sobre els pneumòcits tipus II, facilitant la preservació del surfactant i disminuint la disfunció de l'endoteli vascular, evitant el segrestament leucocitari a

aquest nivell que agreujament la lesió endotelial ^{77, 107}. Per altra banda l'elevada concentració de potassi del líquid EuroCollins® actua provocant una vasoconstricció pulmonar i a més incrementa la producció de radicals lliures a nivell de les cèl·lules musculars llises vasculars contribuint a incrementar la incidència de DPEPG ⁵⁰.

Malgrat l'elevada evidència científica que demostra que l'ús de Perfadex com a líquid de preservació redueix la incidència de DPEPG en el postoperatori immediat, no existeix evidència que afecti al pronòstic a mig plaç, per exemple no s'ha demostrat diferències en quant proporció de pacients extubats ni en supervivència als 30, 90 dies o 1 any ⁷⁷. En la nostra sèrie ja a les 48 hores del transplantament no s'aprecien diferències significatives entre els dos líquids utilitzats. Posant en evidència que la transcendència de l'ús d'un o altre líquid no afecta als resultats globals de les sèries.

4.7. Temps d'isquèmia

El temps d'isquèmia és un dels factors que clarament pot afectar l'aparició de DPEPG ¹¹⁵. S'ha observat que un temps d'isquèmia més prolongat s'associa a una major permeabilitat a les proteïnes ¹¹⁷, probablement per un mecanisme lesional directe. A més la isquèmia tissular

ocasiona una alteració de la relació ventilació-perfusió generant un increment de les zones de shunt i àrees de baixa relació ventilació-perfusió⁴⁶. Aquesta isquèmia tissular també es relaciona amb la generació d'alguns forats en la capa d'endoteli monocel·lular i, per tant, amb l'aparició de l'edema perivascular⁴⁷. Existeix evidència científica de que el temps d'isquèmia de l'empelt pulmonar constitueix un element predictiu independent de la supervivència dels pacients transplantats¹⁰⁶.

Malgrat la forta evidència fisiopatològica de que un temps d'isquèmia perllongat pot comportar una major incidència de DPEPG existeix una forta controvèrsia a nivell bibliogràfic. Així mentre alguns autors han observat la relació entre el temps d'isquèmia i l'aparició de DPEP^{21, 73, 109}, altres no han observat aquesta relació^{22, 52, 56, 95}. De fet una revisió del registre internacional amb la revisió de les dades de més de 5000 transplantaments⁸⁰ va demostrar un increment de la mortalitat als 30 dies quan els temps d'isquèmia superaven les 7-8 hores.

En la nostra sèrie els pacients amb DPEPG van presentar un temps d'isquèmia del primer i del segon empelt significativament més perllongat que els que no la van

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

presentar, recolzant el fet de que durant el temps d'isquèmia es produeixen alteracions que contribueixen a la disfunció del parènquima pulmonar (Fig 45-46). Dels pacients amb temps d'isquèmia superior a les 7 hores el 67% van presentar DPEPG.

Crida l'atenció però que el temps d'isquèmia únicament afecta l'aparició de DPEPG precoç, en el moment d'ingrés al SMI (DPEPG-T0), mentre que, malgrat estar tan propers en el temps, no té el mateix patró la DPEPG a les 24 o 48 hores, com si l'efecte que provoques fos ràpidament reversible a les poques hores del transplantament.

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

5. PRONÒSTIC DELS PACIENTS AMB DPEPG (Factors pronòstic):

Establir la relació entre la DPEPG i l'evolució dels pacients és fonamental per a conèixer el impacte en el pronòstic a curt, mig i llarg plaç, d'aquesta complicació freqüent.

Existeixen estudis que relacionen la DPEPG amb una prolongació de la ventilació mecànica, de l'estada al SMI, de l'estada a l'hospital, amb una major mortalitat, amb una pitjor supervivència a curt i llarg plaç, amb un major cost econòmic, amb un pitjor estat funcional i, fins i tot amb una major incidència de bronquiolitis obliterant posterior ^{10, 59, 119}.

En la nostra sèrie la DPEPG s'associa clarament amb una afectació del pronòstic dels pacients. Així els pacients que compleixen criteris de DPEPG presenten un període d'hipoxèmia, de ventilació mecànica i d'estada al SMI significativament més prolongada.

La mortalitat atribuïble directament a la DPEPG ha estat aquella que s'ha produït per hipoxèmia refractària greu durant les primeres 48 hores del postoperatori del transplantament, amb una incidència molt baixa, un 7% dels pacients, el que suposa un 4% del total. Però el risc

dels pacients amb DPEPG de evolucionar a èxits en el SMI s'incrementa en 2,77 , fet que s'associa a uns requeriments d'assistència invasiva més prolongats, ventilació mecànica i estada al SMI, que acaben condicionant un increment significatiu de la mortalitat, tant a curt com a mig plaç.

De fet aquesta influència en el pronòstic dels pacients coincideix amb la majoria d'estudis publicats sobre la qüestió ^{6,19, 21, 22, 52, 73, 109}, en que s'observa un increment de la durada de ventilació mecànica, de l'estada al SMI i a l'hospital, i de la mortalitat dels pacients que presenten DPEPG, i inclús una alteració en la funció i la supervivència a llarg plaç ^{19,22,25,30}.

Quan analitzem la mortalitat dels pacients als 7 dies no resulta significativa, únicament resulta significativa la mortalitat als 28 dies del transplantament, en consonància amb la baixa proporció de pacients que són èxits a conseqüència de l'hipoxèmia. És a dir, malgrat que la DPEPG apareix molt precoçment, les seves conseqüències més greus no es manifesten en un primer moment sinó a mig plaç. Els pacients no moren d'hipoxèmia en un primer moment, sinó que aquesta ocasiona una prolongació del tractament invasiu i de

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

l'estada al SMI que acaba condicionant l'èxitus del pacient.

Al fer l'anàlisi de forma independent segons el moment d'aparició de la DPEPG varem apreciar diferents patrons, així quan la DPEPG apareixia en el moment de l'ingrés al SMI (DPEPG-T0) condicionava una major durada de l'hipoxèmia i de la ventilació mecànica, però no de l'estada al SMI, mentre que la DPEPG a les 24 i a les 48 hores de l'ingrés al SMI si s'associa a una estada al servei significativament més perllongada. Crida l'atenció que és la DPEPG-T24 la que millor es correlaciona amb la mortalitat, tant als 28 com als 90 dies.

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

VII. CONCLUSIONS

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

- 1- La DPEPG constitueix una síndrome multifactorial que afecta freqüentment als pacients en el postoperatori immediat del transplantament pulmonar.
- 2- La mortalitat atribuïda directament a l'hipoxèmia que es produeix com a conseqüència de la DPEPG és del 4% aproximadament.
- 3- Tot i que la mortalitat directament atribuïda a la DPEPG és baixa, s'associa a uns requeriments d'assistència invasiva més prolongats, ventilació mecànica i estada al SMI, que acaben condicionant un increment significatiu de la mortalitat, tant a curt com a mig plaç.
- 4- La incidència acumulada de DPEPG baixa ràpidament al llarg del temps (T0-T24-T48) mostrant que es tracta d'un procés fonamentalment reversible.
- 5- Existeixen múltiples factors que s'associen a l'aparició de DPEPG, però de forma independent únicament l'ús de líquid de preservació EuroCollins®, l'ús de la circulació extracorpòria durant la cirurgia i el gènere femení del receptor.

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

6- La mesura de la incidència acumulada de DPEPG en funció del temps transcorregut des del transplantament, T0-T24-T48, determina diferents patrons de la síndrome.

7- La DPEPG-T0 és una síndrome freqüent, reversible en molts casos i amb una mala correlació amb l'evolució dels pacients a mig o llarg plaç.

8- El moment de mesura que millor es correlaciona amb la mortalitat del pacient és el DPEPG-T24.

9- Únicament el gènere femení i l'edat del receptor són factors que s'associen a l'aparició de DPEPG-T48.

10- El comportament de la DPEPG és diferent segons el tipus de transplantament, en el transplantaments unipulmonars es produeix una millora més lenta inicial, de forma que en el T-24 la incidència de DPEPG-T24 és significativament major.

VIII. BIBLIOGRAFIA

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

- 1- Adatia I, Lillehei C, Arnold JH, Thompson JE, Pallazo R, Facler JC, Wessel DL. Inhaled nitric oxide in the treatment of postoperative graft dysfunction after lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 1994;57:1311-1318.
- 2- Aeba R, Griffith B, Kormos R, Armitage J, Gasior T, Fuhrman C, Yousem S, Hardesty R. Effect of cardiopulmonary bypass on early graft dysfunction in clinical lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 1994;57:715-722.
- 3- Albertine KH. Ultrastructural abnormalities in increased-permeability pulmonary edema. *Clin Chest Med*. 1985 Sep;6:345-369.
- 4- Anaya-Prado R, Delgado-Vázquez J, Scientific basis of organ preservation. *Curr Opin in Organ Transplantation* 2008;13:129-134.
- 5- Anderson C, Glazer H, Semenkovich J, Pilgram T, Trulock E, Cooper J, Patterson A. Lung transplant edema: chest radiography after lung transplantation. The first 10 days. *Radiology* 1995;195:275-281.

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

- 6- Anglès R, Tenorio L, Bravo C, Teixidor J, Rochera M, de Latorre FJ. Lesión de reimplantación en el postoperatorio del trasplante pulmonar. Incidencia, factores predictivos, pronósticos y evolución. Med Clin (Barc) 1999;113:81-84.
- 7- Anglès R, Tenorio L, Sabater J, Masclans JR, de Latorre FJ. Prevención de la lesión de reimplantación en el trasplante pulmonar. Estudio prospectivo y randomizado con óxido nítrico inhalado(resum comunicació). Med Intensiva 2002;26:145-234.
- 8- Anglès R, Tenorio L, Roman A, Soler J, Rochera M, de Latorre FJ. Lung transplantation for emphysema. Lung hyperinflation: Incidence and outcome. Transpl Int 2005;17:810-14.
- 9- Arcasoy S, Kotloff R. Lung transplantation. N Engl J Med 1999;340:1081-1091.
- 10- Arcasoy S, Fisher A, Hachem R, Scavuzzo M, Ware L. Report of the ISHLT working group on Primary Graft Dysfunction. Part V: Predictors and outcomes. J Heart Lung Transplant 2005;24:1483-1488.

- 11- Ardehali A, Lacks H, Levine M, Shpiner R, Ross D, Watson LD, Shvartz O, Sangwan Swaters PF. A prospective trial of inhaled nitric oxide in clinical lung transplantation. *Transplantation* 2001;72:112-115.
- 12- Astudillo J, Bravo C, Margarit C, Guillermo ML, Tenorio L. Transplante secuencial. Técnica y resultados de los tres primeros casos. *Arch Bronconeumol* 1994;7:348-353.
- 13- Avlonitis VS, Wigfield CCH, Golledge HDR, Kirby JA, Dark JH. Early hemodynamic injury during donor brain death determines the severity of primary graft dysfunction after lung transplantation. *American Journal of Transplantation* 2007;7:83-90.
- 14- Barr M, Kawut S, Whelan T, Girgis R, Böttcher H, Sonett J, Vigneswaran W, Follette D, Corris P. Report of the ISHLT working group on Primary Graft Dysfunction. Part IV: Recipient-risk factors and markers. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:1468-1482.

- 15- Bhabra M, Hopkinson D, Shaw T, Hooper T. Critical importance of the first 10 minutes of lung graft reperfusion after hypothermic storage. *Ann Thorac Surg* 1996;61:1631-1635.
- 16- Bierman MI, Stein KL, Stuart RS, Dauber JH. Critical care management of lung transplant recipients. *J Intensive Care Med* 1991;6:135-142.
- 17- Briegel J, Groh J, Haller M. Perioperative management of patients undergoing lung transplantation. *Current Opinion in Anesthesia* 1998;11:51-59.
- 18- Burton C, Milman N, Carlsen J, Arendrup H, Eliasen K, Andersen C, Iversen M. The Copenhagen national lung transplant group: Survival after single lung, double lung, and heart-lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:1834-1843.
- 19- Burton C, Iversen M, Milman N, Zemtsovski M, Carlsen J, Steinbrüchel D, Mortensen J, Andersen C. Outcome of lung transplanted patients with primary graft dysfunction. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2007;31:75-82.

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

- 20- Chacon RA, Corris PA, Dark JH, Gibson GJ. Comparison of the functional results of single lung transplantation for pulmonary fibrosis and chronic airway obstruction. *Thorax* 1998;53:43-49.
- 21- Chatila W, Furukawa S, Gaughan J, Criner G. Respiratory failure after lung transplantation. *Chest* 2003;123:165-173.
- 22- Christie J, Bavaria J, Palevsky H, Litzky L, Blumenthal N, Kaiser L, Kotloff R. Primary graft failure following lung transplantation. *Chest* 1998;114:51-60.
- 23- Christie J, Kotloff R, Ochettino A, Arcasoy S, Rosengard B, Landis R, Kimmel S. Clinical risk factors for primary graft failure following lung transplantation. *Chest* 2003;124:1232-1241.
- 24- Christie J, Carby M, Bag R, Corris P, Hertz M, Weill D. Report of the ISHLT working group on primary lung graft dysfunction part II: Definition. A consensus statement of the ISHLT. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:1454-1459.

- 25- Christie J, Sager J, Kimmel S, Ahya V, Gaughan C, Blumenthal N, Kotloff R. Impact of primary graft failure on outcomes following lung transplantation. Chest 2005;127:161-165.
- 26- Christie J, Edwards L, Aurora P, Dobbels F, Kirk R, Rahmel A, Stehlik J, Taylor D, Kucheryavaya A, Hertz M. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-fifth official adult lung and heart/lung transplantation report-2009. J Heart Lung Transplant 2009;28:1031-1049.
- 27- Cooper JD. Current status of lung transplantation. Transplantation Proceedings 1991;23:2107-2114.
- 28- Dark JH, Patterson GA, Al-Jilaihawi AN, Hsu H, Egan T, Cooper JD. Experimental en bloc double-lung transplantation. Ann Thorac Surg. 1986 Oct;42:394-398.
- 29- Date H, Triantafillou AN, Trulock EP, Pohl MS, Cooper JD, Patterson GA. Inhaled nitric oxide reduces human lung allograft dysfunction. J Thorac Cardiovasc Surg 1996;111:913-919.

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

- 30- Daud S, Yusen R, Meyers B, Chakinala M, Walter M, Aloush A, Patterson A, Trulock E, Hachem R. Impact of immediate primary lung allograft dysfunction on bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:507-513.
- 31- Davis D, Trulock E, Manley J, Pasque M, Sundaresan S, Cooper J, Patterson A and the Washington University Lung Transplant Group. *Ann Thorac Surg* 1994;58:1327-1335.
- 32- De Boer W, Hepkema B, Loef B, Van der Bij W, Verschuuren E, De Vries H, Lems S, Ebels T. Survival benefit of cardiopulmonary bypass support in bilateral lung transplantation for emphysema patients. *Transplantation* 2002;73:1621-1627.
- 33- De Hoyos A, Patterson G, Maurer J, Ramirez J, Miller J, Winton T and the Toronto Lung Transplant Group. Pulmonary transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;103:295-306.
- 34- DeMeo D, Ginns L. Clinical status of lung transplantation. *Transplantation* 2001;72:1713-1724.

- 35- de Pablo A, López S, Ussetti P, Carreño MC, Laporta R, López García-Gallo C, Ferreiro MJ. Lung transplant therapy for suppurative diseases. Arch Bronconeumol. 2005 May;41:255-259.
- 36- De Perrot, Liu M, Waddell T, Keshavjee S. Ischemia-Reperfusion-induced lung injury. Am J Respir Crit Care Med 2003;167:490-511.
- 37- De Perrot M, Bonser R, Dark J, Kelly R, McGiffin D, Menza R, Pajaro O, Schueler S, Verleden G. Report of the ISHLT working group on primary graft dysfunction. Part III: Donor-related risk factors and makers. J Heart Lung Transplant 2005; 24:1460-1467.
- 38- Derom F, Barbier F, Ringoir S, Versieck J, Rolly G, Berzsenyi G, Vermeire P, Vrints L. Ten-month survival after lung homotransplantation in man. J Thorac Cardiovasc Surg. 1971 Jun;61:835-846.
- 39- Fernández E, De la Chica R, Pérez JM, Manzano F, Jiménez MM, García M, Rosales L. Movimiento transpulmonar de fluidos. Mecanismos de filtración y reabsorción del edema pulmonar. Med Intensiva 2003;27:174-180.

- 40- Fischer S, Matte-Martyn A, de Perrot M, Waddell T, Sekine Y, Hutcheon M, Keshavjee S. Low-potassium dextran preservation solution improves lung function after human lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;120:594-596.
- 41- Gaboury J, Woodman R, Granger N, Reinhardt P, Kubes P. Nitric oxide prevents leukocyte adherence: role of superoxide. *Am J Physiol* 1993;265: H862-867.
- 42- Gammie J, Lee J, Pham S, Keenan R, Weyant R, Hattler B, Griffith B. Cardiopulmonary bypass is associated with early allograft dysfunction but not death after double-lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;115:990-997.
- 43- Hardy J, Eraslan S, Dalton M, Alican F, Turner D. Re-implantation and homotransplantation of the lung. *Annals of Surgery* 1963;157:707-717.
- 44- Haydock D, Trulock E, Kaiser L, Knight S, Pasque M, Cooper J and the Washington University Lung Transplant Group. *Ann Thorac Surg* 1992;53:635-641.

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

- 45- Hayes D, Meyer KC. Lung transplantation for advanced bronchiectasis. *Semin Respir Crit Care Med* 2010;31:123-138.
- 46- Hermle G, Schütte H, Walmrath D, Geiger K, Seeger W, Gimminger F. Ventilation-Perfusion mismatch after lung ischemia-reperfusion. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1179-1187.
- 47- Hidalgo MA, Shah KA, Fuller BJ, Green CJ. Cold ischemia-induced damage to vascular endothelium results in permeability alterations in transplanted lungs. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:1027-1035.
- 48- Hoffman S, Robinson N, Christie J. Primary graft dysfunction. *Curr Opin Organ Transplant* 2007;12:473-478.
- 49- Ischiropoulos H, Al-mehdi AB, Fisher A. Reactive species in ischemic rat injury: contribution of peroxynitrite. *Am J Physiol* 1995;269:L158-164.
- 50- Kelly R, Murar J, Hong Z, Nelson D, Hong F, Varghese A, Weir K. Low potassium dextran lung preservation solution reduces reactive oxygen species production. *Ann Thorac Surg* 2003;75:1705-1710.

- 51- Kemming GI, Merkel MJ, Schallere A, Habler OP, Kleen MS, Haller M, Briegel J, Vogelmeier C, Fürst H, Reichart B, Zwissler B. Inhaled nitric oxide for the treatment of early allograft failure after lung transplantation. *Intensive Care Med* 1998;24:1173-1180.
- 52- Khan S, Salloum J, O'Donovan P, Mascha E, Mehta A, Matthay M, Arroliga A. Acute pulmonary edema after lung transplantation. *Chest* 1999;116:187-194.
- 53- King R, Binns O, Rodriguez F, Kanithanon C, Daaniel T, Spotnitz W, Tribble C, Kron I. Reperfusion injury significantly impacts clinical outcome after pulmonary transplantation. *Ann Thorac Surg* 2000;69:1681-1685.
- 54- Knoop C, Estenne M. Disease-specific approach to lung transplantation. *Curr Opin in Organ Transplantation* 2009;14:466-470.
- 55- Kotloff R. Does lung transplantation confer a survival benefit?. *Curr Opin Organ Transplant* 2009;14:499-503.

- 56- Kshetry V, Kroshus T, Burdine J, Savik K, Bolman M. Does donor organ ischemia over four hours affect long-term survival after lung transplantation?. *J Heart Lung Transplant* 1996;15:169-174.
- 57- Kuntz CL, Hadjiliadis D, Ahya VN, Kotloff RM, Pochettino A, Lewis J, Christie JD. Risk factors for early primary graft dysfunction after lung transplantation: a registry study. *Clin Transplant* 2009;23:819-830.
- 58- Lang JD, Lell W. Inhaled nitric oxide should be used routinely in patients undergoing lung transplantation. *J Thorac Cardiovas Anest* 2001;15:785-789.
- 59- Lee K, Martich D, Boujoukos A, Keenan R, Griffith B. Predicting ICU length of stay following single lung transplantation. *Chest* 1996;110:1014-1017.
- 60- Lee T. Mechanisms of ischemic preconditioning and clinical implications for multiorgan ischemic-reperfusion injury. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 1999;13:78-91.

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

- 61- Lee J, Kuntz C, Hadjiliadis D, Ahya V, Kawut S, Wille K, Lama V, Millstone A, Orens J, Weinacker A et al. Risk factors for early vs late primary graft dysfunction (abstract). *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:A396.
- 62- Lee J, Christie J. Primary graft dysfunction. *Proc Am Thorac Soc* 2009;6:39-46.
- 63- Lee JC, Christie JD, Keshavjee S. Primary graft dysfunction: Definition, risk factors , short- and long-term outcomes. *Semin Respir Crit Care Med* 2010;31:161-171.
- 64- Lindberg L, Sjöberg T, Ingemansson R, Steen S. Inhalation of nitric oxide after lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 1996;61:956-962.
- 65- Marczin N, Royston D, Yacoub M. Pro: Lung transplantation should be routinely performed with cardiopulmonary bypass. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2000;14:739-745.
- 66- Matthay MA, Flori HR, Conner ER, Ware LB. Alveolar epithelial fluid transport: basic mechanisms and

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

- clinical relevance. Proc Assoc Am Physician 1998;110:496-505.
- 67- McGowan F, Ikegami M, Nido P, Motoyama E, Kurland G, Davis P, Siewers R. Cardiopulmonary bypass significantly reduces surfactant activity in children. J Thorac Cardiovasc Surg 1993;106:968-977.
- 68- McLaughlin VV, McGoon MD. Pulmonary arterial hypertension. Circulation. 2006 Sep 26;114:1417-1431.
- 69- McQuitty CK. Con: Inhaled nitric oxide should not be used routinely in patients undergoing lung transplantation. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia 2001;15:790-792.
- 70- Meade MO, Granton JT, Matle-Martyn A, McRae K, Weaver B, Cripps P, Keshavjee SH. A randomized trial of inhaled nitric oxide to prevent ischemia-reperfusion injury after lung transplantation. Am J Respir Crit Care Med 2003;167:1483-1489.
- 71- Merlo C, Orens J. Selection of candidates for lung transplantation. Curr Opin in Organ Transplantation 2007;12:479-484.

- 72- Meyers B, Lynch J, Trulock E, Guthrie T, Cooper J, Patterson GA. Lung transplantation: A decade of experience. *Ann Surg* 1999;230:362-371.
- 73- Meyers B, de la Morena M, Sweet S, Trulock E, Guthrie T, Mendeloff E, Huddleston C, Cooper J, Patterson A. Primary graft dysfunction and other selected complications of lung transplantation: A single-center experience of 983 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:1421-1429.
- 74- Moore T, Khimenko P, Wilson P, Taylor A. Role of nitric oxide in lung ischemia and reperfusion injury. *Am J Physiol* 1996;271: H1977-996.
- 75- Müller C, Fürst H, Reichenspurner H, Briegel J, Groh J, Reichart B and the Munich Lung Transplant Group. Lung procurement by low-potassium dextran and the effect on preservation injury. *Transplantation* 1999;68:1139-1143.
- 76- Murray J, McAdams P, Erasmus J, Patz E, Tapson V. Complications of lung transplantation: Radiologic findings. *AJR* 1996;166:1405-1411.

- 77- Nath D, Walter A, Johnson A, Radosevich D, Prekker M, Herrington C, Dahlberg P, Kelly R. Does Perfadex affect outcomes in clinical lung transplantation?. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:2243-2248.
- 78- Natham S. Lung transplantation. Disease-specific considerations for referral. *Chest* 2005;127:1006-1016.
- 79- Novick R, Gehman K, Ali I, Lee J. Lung preservation: The importance of endothelial and alveolar type II cell integrity. *Ann Thorac Surg* 1996;62:302-314.
- 80- Novick R, Bennett LE, Meyer DM, Hosenpud JD. Influence of graft ischemic time and donor age on survival after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1999; 18:425-431.
- 81- Novitzky D, Cooper DK, Wicomb WN, Rose AG, Reichart B. Transplantation of the heart and both lungs. Experimental and clinical experience and review of the literature. *S Afr Med J.* 1985;67:575-580.

- 82- O'Beirne S, Counihan IP, Keane MP. Interstitial lung disease and lung transplantation. *Semin Respir Crit Care Med* 2010;31:139-146.
- 83- O'Donnell AE. Bronchiectasis. *Chest* 2008;134:815-823.
- 84- Okabayashi K, Triantafillou A, Yamashita M, Aoe M, DeMeester S, Cooper J, Patterson A. Inhaled nitric oxide improves lung allograft function after prolonged storage. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:293-299.
- 85- Okayama N, Ichikawa h, Coe L, Itoh M, Alexander S. Exogenous NO enhances hydrogen peroxide-mediated neutrophil adherence to cultured endothelial cells. *AJP.Lung Cell Mol Physiol* 1998; 274:L820-826.
- 86- Orens J, Estenne M, Arcasoy S, Conte J, Corris P, Egan J, Egan T, Keshavjee S, Knoop C, Kotloff R, Martinez F, Natham S, Ppalmer S, Patterson A, Singer L, Snell G, Studer S, Vachiere J, Glanville A. International guideline 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.

87- Oto T, Griffiths A, Levvey B, Pilcher D, Williams T, Snell G. Definitions of primary graft dysfunction after lung transplantation: Differences between bilateral and single lung transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg 2006;132:140-147.

88- Oto T, Levvey B, Snell G. Potential refinements of the international society for heart and lung transplantation primary graft dysfunction grading system. J Heart Lung Transplant 2007;26:431-436.

89- <http://www.ont.es/infesp/Paginas/Datos.aspx>.

Consultat el 26 de juny del 2010.

90- Paradis I, Duncan S, Dauber J, Yousem S, Hardesty R, Griffith B. Distinguishing between infection, rejection, and the adult respiratory distress syndrome after human lung transplantation. J Heart Lung Transplant 1992;11:S232-236.

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

- 91- Pierre A, Keshavjee S. Lung transplantation: donor and recipient critical care aspects. *Curr Opin Crit Care* 2005;11:339-344.
- 92- Pierson RN. Lung transplantation: Current status and challenges. *Transplantation* 2006;81:1609-1615.
- 93- Pilcher D, Snell G, Scheinkestel C, Bailey M, Williams T. High Donor Age, Low Donor Oxygenation, and High Recipient Inotrope Requirements Predict Early Graft Dysfunction in Lung Transplant Recipients. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:1814-1820.
- 94- Prekker M, Nath S, Walker A, Johnson A, Hertz M, Herrington C, Radosevich D, Dahlberg P. Validation of the proposed Interanional Society for Heart and Lung Transplantation grading system for Primary Graft Dysfunction after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25:371-378.
- 95- Prekker M, Herrington C, Hertz M, Radosevich D, Dahlberg P. Early trends in PaO₂/Fraction of inspired oxygen ratio predict outcome in lung transplant recipients with severe primary graft dysfunction. *Chest* 2007;132:991-997.

DISFUNCIO PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

- 96- Rabanal JM, Ibañez AM, Mons R, Gonzalez A, Carbajo M, Ortega J, Zurbano F. Influence of preservation solution on early lung function (EuroCollins vs Perfadex). Transplantation Proceedings 2003;35:1938-1939.
- 97- Reitz BA, Wallwork JL, Hunt SA, Pennock JL, Billingham ME, Oyer PE, Stinson EB, Shumway NE. Heart-lung transplantation: successful therapy for patients with pulmonary vascular disease. N Engl J Med. 1982;306:557-564.
- 98- Rossaint R, Falke KJ, López F, Slama K, Pison U, Zapol WM. Inhaled nitric oxide for adult respiratory distress syndrome. N Engl J Med 1993;328:399-405.
- 99- Ruggiero R, Muz J, Fietsam R, Thomas GA, Welsh RJ, Miller JE, Stephenson LW, Baciewicz FA. Reestablishment of lymphatic drainage after canine lung transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg 1993;106:167-171.
- 100- Schnickel G, Ross D, Beygui R, Shefizadeh A, Laks H, Saggarr R, Lynch J, Ardehali A. Modified reperfusion in clinical lung transplantation: The

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

results of 100 consecutive cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:218-223.

- 101- Seibert A, Haynes J, Taylor A. Ischemia-Reperfusion injury in the isolate rat lung. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:270-275.
- 102- Sekine Y, Waddell T, Matte-Martyn A, Pierre A, de Perrot M, Fischer S, Marshall J, Granton J, Hutcheon M, Keshavjee S. Risk quantification after lung transplantation: donor, recipient, operative, and post-transplant parameters. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23:96-104.
- 103- Sheridan B, Hodges T, Zamora M, Lynch D, Brown J, Campbell D, Grover F. Acute and chronic effects of bilateral lung transplantation without cardiopulmonary bypass on the first transplanted lung. *Ann Thorac Surg* 1998;66:1755-1758.
- 104- Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P, Gibson J, Howard P, Yernault JC, Decramer M, Higenbottam T, Postma DS, et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *The European*

Respiratory Society Task Force. Eur Respir J 1995;8:1398-420.

- 105- Singh R, Laubach V, Ellman P, Reece B, Unger E, Kron I, Tribble C. Attenuation of lung reperfusion injury by modified ventilation and reperfusion techniques. J Heart Lung Transplant 2006;25:1467-1473.
- 106- Snell G, Rabinov M, Griffiths A, Williams T, Ugoni A, Salomonsson R, Esmore D. Pulmonary allograft ischemic time: An important predictor of survival after lung transplantation. J Heart Lung Transplant 1996; 15:160-168.
- 107- Strüber M, Wilhelmi M, Harringer W, Niedermeyer J, Anssar M, Künsebeck A, Schmitto J, Haverich A. Flush perfusion with low potassium dextran solution improves early graft function in clinical lung transplantation. European Journal of Cardio-thoracic surgery 2001;19:190-194.
- 108- Studer S, Levy R, McNeil K, Orens J. Lung transplant outcomes: a review of survival, graft function, physiology, health-related quality of life

and cost-effectiveness. Eur Respir J 2004;24:674-685.

109- Thabut G, Vinatier I, Stern JB, Lesèche G, Loirat P, Fournier M, Mal H. Primary graft dysfunction following lung transplantation. Chest 2002;121:1876-1882.

110- Thabut G, Christie JD, Kremers WK, Forunier M, Halpern SD. Survival differences following lung transplantation among US transplant centers. JAMA 2010;304:53-60.

111- Thabut G, avaud P, Christie J, Castier Y, Fournier M, Mal H, Lesèche G, Porcher R. Determinants of the survival benefit of lung transplantation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2008;177:1156-1163.

112- Todd JL, Palmer SM. Lung transplantation in advanced COPD: Is it worth it?. Semin Respir Crit Care Med 2010;31:365-372.

113- Trulock E, Egan T, Kouchoukos N, Kaiser L, Pasque M, Ettinger N, Cooper and the Washington University Lung Transplant Group. Chest 1989;96:738-42.

- 114- Trulock E, Edwards L, Taylor D, Boucek M, Keck B, Hertz M. 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;25:880-892.
- 115- Van der Kaaij N, Klui J, Haitsma J, den Bakker M, Lambrecht B, Lachmann B, de Bruin R, Bogers JJC. Ischemia of the lung causes extensive long-term pulmonary injury: an experimental study. *Respiratory Research* 2008;9:1-16.
- 116- Wahidi MM, Wilner Da, Snyder LD, Hardison JL, Chia JY, Palmer SM. Diagnosis and outcome of early pleural space infection following lung transplantation. *Chest* 2009;135:484-491.
- 117- Ware L, Golden J, Finkbeiner W, Matthay M. Alveolar epithelial fluid transport capacity in reperfusion lung injury after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:980-988.
- 118- Whitson B, Nath D, Johson A, Walker A, Prekker M, Radosevich D, Herrington C, Dahlberg P. Risk factors

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

for primary dysfunction after lung transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg 2006;131:73-80.

- 119- Whitson B, Prekker M, Herrington C, Whelan P, Radosevich D, Hertz M, Dahlberg P. Primary graft dysfunction and long-term pulmonary function after lung transplantation. J Heart Lung Transplant 2007;26:1004-1011.
- 120- Xaubet A, Ancochea J, Blanquer R, Montero C, Morell F, Rodríguez Becerra E, Sueiro A, Villena V; Grupo de Investigación en Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas. Area de Técnicas y Transplante. SEPAR. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas. Arch Bronconeumol 2003;39:580-600.
- 121- Yamakazi F, Yokomise H, Keshavjee SH, Miyoshi S, Cardoso PF, Slutsky AS, Patterson GA. The superiority of an extracellular fluid solution over Euro-Collins solution for pulmonary preservation. Transplantation 1990;49:690-694.
- 122- Zaas DW. Update on medical complications involving the lungs. Curr Opin Organ Transplant 2009;14:488-493.

- 123- Zemans R, Matthay M. Bench-to-bedside review: The role of the alveolar epithelium in the resolution of pulmonary edema in acute lung injury. *Critical Care* 2004,8:469-477.

IX. SIMBOLS, ABREVIATURES I SIGLES

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

CEC - Circulació extracorpòria

DPEP - Disfunció primària de l'empelt pulmonar

DPEPG - Disfunció primària greu de l'empelt pulmonar

DPEPG-T0 - Disfunció primària greu de l'empelt pulmonar a l'ingrés al SMI

DPEPG-T24 - Disfunció primària greu de l'empelt pulmonar a les 24 hores de l'ingrés al SMI

DPEPG-T48 - Disfunció primària greu de l'empelt pulmonar a les 48 hores de l'ingrés al SMI

ECMO - Membrana d'oxigenació extracorpòria

F_iO₂ - Fracció inspirada d'oxigen

HTP - Hipertensió pulmonar primària

ISHLT - Societat Internacional de Transplantament de cor i pulmó

MI - Malaltia pulmonar intersticial

MPOC - Malaltia pulmonar obstructiva crònica

MS - Malalties pulmonars supuratives

ONi - Òxid nítric inhalat

P_aO₂/F_iO₂ - Quocient entre pressió arterial d'oxigen i la fracció inspirada d'oxigen.

ROC - Àrea sota la corba

SMI - Servei de Medicina Intensiva

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

X. LLISTAT DE TAULES

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

Taula 1. Classificació DPEP.

Taula 2. Distribució dels pacients segons la seva malaltia de base.

Taula 3. Valors de mediana i rang de les variables.

Taula 4. Representació de les variables e funció de si els pacients van ser èxitsus o no al SMI.

Taula 5. Valors pronòstic segons el tipus de transplantament.

Taula 6. Pronòstic en funció de l'aparició de DPEPG.

Taula 7. Pronòstic en funció de DPEPG-T0.

Taula 8. Pronòstic en funció de DPEPG-T24.

Taula 9. Pronòstic en funció de DPEPG-T48.

Taula 10. Factors predictius independents de la DPEPG.

Taula 11. Incidència de DPEPG a la literatura.

Taula 12. Composició dels dos líquids de preservació més utilitzats .

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

XI. LLISTAT DE FIGURES

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

Figura 1. N° de transplantaments pulmonars practicats a Espanya.

Figura 2. N° de transplantaments pulmonars practicats a l'HUVH.

Figura 3. Relació N° transplantaments pulmonars per milió d'habitant.

Figura 4. Supervivència dels pacients adults transplantats.

Figura 5. Proporció d'homes i dones.

Figura 6. Distribució de la variable edat dels pacients transplantats.

Figura 7. Proporció de transplantaments uni/bipulmonar.

Figura 8. Malaltia de base dels pacients.

Figura 9. Distribució de la variable durada de la circulació extracorpòria.

Figura 10. Temps d'isquèmia del primer implant.

Figura 11. Temps d'isquèmia del segon implant.

Figura 12. Pressió de l'arteria pulmonar a l'ingrés al SMI.

Figura 13. Evolució del valor de P_aO_2/F_iO_2 .

Figura 14. Representació de la variable "Durada de l'hipoxèmia".

Figura 15. Representació de la variable “Durada de la ventilació mecànica”.

Figura 16. Representació de la variable “Durada de l'estada al SMI”.

Figura 17. Dies d'estad al SMI segons l'evolució del pacient.

Figura 18. Percentatge d'èxitus al SMI.

Figura 19. Percentatge d'èxitus als 7, 28 i 90 dies.

Figura 20. Distribució d'edat segons el tipus de transplantament.

Figura 21. Distribució del sexe segons el tipus de transplantament.

Figura 22. Tipus de transplantament segons patologia de base.

Figura 23. Distribució del tipus de transplantament segons l'any.

Figura 24. Tipus de transplantament en pacients amb MPOC-enfisema segons l'any.

Figura 25. Pacients que van requerir CEC.

Figura 26. Durada de la CEC.

Figura 27. Temps d'isquèmia del primer implant.

Figura 28. P_aO_2/F_iO_2 a l'ingrés al SMI.

Figura 29. P_aO_2/F_iO_2 a les 24 hores de l'ingrés al SMI.

Figura 30. P_aO_2/F_iO_2 a les 48 hores de l'ingrés al SMI.

Figura 31. Valor de la PAMP a l'ingrés al SMI.

Figura 32. Mortalitat al SMI.

Figura 33. Mortalitat als 7 dies del transplantament.

Figura 34. Mortalitat als 28 dies del transplantament.

Figura 35. Mortalitat als 90 dies del transplantament.

Figura 36. Distribució de la gravetat de la DPEP.

Figura 37. Incidència de la DPEPG segons l'any del transplantament.

Figura 38. Incidència de DPEPG segons el sexe del receptor.

Figura 39. Distribució de l'edat dels pacients.

Figura 40. Incidència de la DPEPG segons la malaltia de base.

Figura 41. Incidència de la DPEPG segons el tipus de transplantament.

Figura 42. Incidència de DPEPG en funció de l'ús de CEC.

Figura 43. Durada de la CEC en funció de DPEPG.

Figura 44. Incidència de DPEPG segons el líquid de preservació.

Figura 45. Temps d'isquèmia del primer implant.

Figura 46. Temps d'isquèmia del segon implant.

Figura 48. Proporció de pacients amb DPEPG segons l'evolució.

Figura 49. Percentatge d'èxitus per hipoxèmia.

Figura 50. Distribució del grau de DPEP a l'ingrés al SMI (T0).

Figura 51. Distribució del grau de DPEP a les 24 h dl'ingrés al SMI.

Figura 52. Distribució del grau de DPEP a les 48 h d'ingrés al SMI.

Figura 53. Proporció de DPEPG-T0 segons l'any de transplantament.

Figura 54. Proporció de DPEPG-T0 segons el sexe del receptor.

Figura 55. Distribució de la variable edat.

Figura 56. Proporció de DPEPG-T0 segons malaltia de base.

Figura 57. Proporció de DPEPG-T0 segons el líquid de preservació.

Figura 58. Temps d'isquèmia del primer implant.

Figura 59. Temps d'isquèmia del segon implant.

Figura 61. Proporció de DPEPG-T0 segons evolució al SMI.

Figura 62. Proporció de DPEPG-T0 segons mortalitat atribuïda a l'hipoxèmia.

Figura 63. Proporció de DPEPG-T24 segons el sexe del receptor.

Figura 64. Distribució de l'edat segons DPEPG-T24.

Figura 65. Proporció de DPEPG-T24 segons malaltia de base.

Figura 66. Proporció de DPEPG-T24 segon tipus de transplantament.

Figura 67. Proporció de DPEPG-T24 segons líquid de preservació.

Figura 68. Proporció de DPEPG-T24 segons us de CEC.

DISFUNCIÓ PRIMÀRIA GREU DE L'EMPELT PULMONAR

Figura 69. Proporció de DPEPG-T24 segons evolució en el SMI.

Figura 70. Proporció de DPEPG-T24 segons mortalitat atribuïda a l'hipoxèmia.

Figura 71. Proporció de DPEPG-T24 segons èxits als 28 dies.

Figura 72. Proporció de DPEPG-T24 segons èxits als 90 dies.

Figura 73. Proporció de DPEPG-T48 segons el sexe del receptor.

Figura 74. Distribució de l'edat segons DPEPG-T48.

Figura 75. Proporció de DPEPG-T48 segons malaltia de base.

Figura 76. Proporció de DPEPG-T48 segons evolució en el SMI.

Figura 77. Proporció de DPEPG-T48 segons mortalitat atribuïda a l'hipoxèmia.

Figura 78. Proporció de DPEPG-T48 segons èxits als 90 dies.

Figura 79. Representació de l'àrea sota la corba ROC.