



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

TESIS DOCTORAL

VENTRÍCULO DERECHO Y DISFUNCIÓN PRIMARIA DEL INJERTO EN EL TRASPLANTE PULMONAR

presentada por
Purificación Pérez Terán

para acceder al grado de doctor en la
Facultad de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona

Directores de la tesis:

Dr. Joan Ramon Masclans i Enviz

Servicio de Medicina Intensiva. Hospital del Mar – Parc Salut Mar.
Universitat Pompeu Fabra.

Dr. Joaquim Serra Vich

Servicio de Medicina Intensiva.

Dr. Arturo Evangelista Masip

Servicio de Cardiología.
Hospital Universitari Vall d'Hebron
Universitat Autònoma de Barcelona

Tutor de la tesis:

Prof./Dr. Albert Selva

Servicio de Medicina Interna
Hospital Universitari Vall d'Hebron
Universitat Autònoma de Barcelona.

UAB
Universitat Autònoma
de Barcelona

AUTORIZACIÓN DEL TUTOR DE TESIS DOCTORAL

El Dr. Albert Selva O'Callghan, profesor de la Universidad Autónoma de Barcelona,

CERTIFICA:

Que la Tesis que lleva por título **“Ventrículo derecho y disfunción primaria del injerto en el trasplante pulmonar”**, presentada para optar al grado de Doctor en Medicina, ha sido realizada bajo su tutorización. Una vez finalizada, autoriza su presentación para ser juzgada por el tribunal correspondiente.

Para que quede constancia firma la presente en Barcelona, Julio de 2016.

Dr. Albert Selva O'Callghan

AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DE TESIS DOCTORAL

El Dr. Joan Ramon Masclans Enviz, jefe del Servicio de Medicina Intensiva del Hospital del Mar y profesor de la Universitat Pompeu Fabra de Barcelona,

CERTIFICA:

Que la Tesis que lleva por título **“Ventrículo derecho y disfunción primaria del injerto en el trasplante pulmonar”**, presentada para optar al grado de Doctor en Medicina, ha sido realizada bajo su dirección. Una vez finalizada, autoriza su presentación para ser juzgada por el tribunal correspondiente.

Para que quede constancia firma la presente en Barcelona, Julio de 2016.

Dr. Joan Ramon Masclans Enviz



AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DE TESIS DOCTORAL

El Dr. Arturo Evangelista Masip, jefe del Departamento de Ecocardiografía e Imagen Cardíaca del Hospital Vall d'Hebron de Barcelona,

CERTIFICA:

Que la Tesis que lleva por título **“Ventrículo derecho y disfunción primaria del injerto en el trasplante pulmonar”**, presentada para optar al grado de Doctor en Medicina, ha sido realizada bajo su dirección. Una vez finalizada, autoriza su presentación para ser juzgada por el tribunal correspondiente.

Para que quede constancia firma la presente en Barcelona, Julio de 2016.

Dr. Arturo Evangelista Masip



AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DE TESIS DOCTORAL

El Dr. Joaquim Serra Vich, jefe clínico del Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Vall d'Hebron de Barcelona,

CERTIFICA:

Que la Tesis que lleva por título **“Ventrículo derecho y disfunción primaria del injerto en el trasplante pulmonar”**, presentada para optar al grado de Doctor en Medicina, ha sido realizada bajo su dirección. Una vez finalizada, autoriza su presentación para ser juzgada por el tribunal correspondiente.

Para que quede constancia firma la presente en Barcelona, Julio de 2016.

Dr. Joaquim Serra Vich

“Los confines más oscuros del infierno están reservados para aquellos que eligen mantenerse neutrales en tiempos de crisis moral”

Dante Alighieri (La Divina Comedia)

Tengo tanto que agradecer que no se por donde empezar.

Gracias Dr. Joan Ramon Masclans por ser más que un director de tesis, gracias por confiar en mí, gracias por estar ahí siempre y apoyarme en todo momento.

Gracias Dr. Joaquim Serra por enseñarme qué es ser un buen médico, gracias por contagiarnos cada día tu energía y dedicación, gracias por ser como eres.

Gracias Dr. Arturo Evangelista por abrirme las puertas de tu casa, gracias por tu generosidad, gracias por ver más allá de donde otros ven.

Gracias Dr. Oriol Roca por ser brillante, gracias por tu paciencia infinita, gracias por exigirme cada día un poco más.

Gracias a todo el personal médico, enfermeras, auxiliares y celadores de la UCI del Hospital Vall d’Hebron, gracias por compartir tantos buenos momentos, gracias también por compartir y hacer más llevaderos los malos, gracias por hacerme crecer como médico y como persona.

Gracias al equipo multidisciplinar (Cirujanos Torácicos, Neumólogos, Anestesiastas, Intensivistas y Equipo de Coordinación de Trasplantes) el cual hace posible todos y cada uno de los trasplantes y que tanto me ha facilitado este trabajo. En especial, gracias a la Dra. Judit Sacanell y Sandra Leal. Gracias también a todos los pacientes trasplantados. Y sobretodo gracias a la generosidad inmensa de los donantes y sus familias.

Gracias Dra. Teresa González-Alujas, gracias Jose Rodríguez-Palomares, gracias Laura Gutiérrez, gracias Valentina Galuppo, gracias por quererme y enseñarme a pesar de pertenecer a una especie distinta.

Gracias a todo el personal de la UCI del Hospital del Mar por recibirme con los brazos abiertos.

Gracias a todas vosotras, ya sabéis quienes sois. Gracias por compartir tantos momentos, gracias por que con vosotras el camino ha sido más llano, gracias por estar siempre ahí, gracias por ser como sois.

Grazas a miña familia, grazas en especial a ti pai por aprenderme dende ben pequena que con esforzo todo se pode conseguir, grazas por ensinarme a ser unha persoa crítica e inconformista, grazas por ensinarme cal é o camiño, grazas por estar ahí. Grazas María por ser unha amiga incondicional. Grazas Pedro por ser como eres, grazas por quererme como son.

Y gracias también a aquellos que con sus acciones u omisiones me han enseñado cual no debe ser el camino. Gracias también por que de todo se aprende en esta vida.

Gracias, gracias, gracias, mil gracias de todo corazón.

“La enseñanza que deja huella no es la que se hace de cabeza a cabeza, sino de corazón a corazón”

Howard G. Hendricks

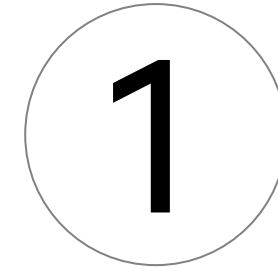
ÍNDEX

19	1. INTRODUCCIÓN
21	1.1. TRASPLANTE PULMONAR
21	1.1.1. Perspectiva histórica
23	1.1.2. Epidemiología y Factores pronósticos
25	1.2. DISFUNCIÓN PRIMARIA DEL INJERTO
25	1.2.1. Definición y Criterios diagnósticos
26	1.2.2. Epidemiología y Factores pronósticos
27	1.2.3. Fisiopatología
29	1.2.4. Factores de riesgo
31	1.2.5. Prevención y Tratamiento
33	1.3. HIPERTENSIÓN PULMONAR Y TRASPLANTE
33	1.3.1. Definición de Hipertensión Pulmonar
34	1.3.2. Epidemiología
34	1.3.3. Fisiopatología y Patogénesis
34	1.3.4. Diagnóstico
35	1.3.5. Factores pronósticos
36	1.3.6. Hipertensión Pulmonar y Disfunción Primaria del Injerto
36	1.4. VENTRÍCULO DERECHO Y SU INTERACCIÓN CON LA CIRCULACIÓN PULMONAR
37	1.4.1. Perspectiva Histórica
38	1.4.2. Remodelado Ventricular en la Hipertensión Pulmonar Crónica
39	1.4.3. Ventrículo Derecho y Trasplante Pulmonar
40	1.4.4. Valoración de la Función Ventricular Derecha
41	1.5. ECOCARDIOGRAFÍA Y VENTRÍCULO DERECHO
41	1.5.1. Dificultades para la valoración ecocardiográfica del ventrículo derecho
42	1.5.2. Parámetros clásicos
45	1.5.3. Deformación miocárdica: Speckle-tracking bidimensional
49	2. HIPÓTESIS
53	3. OBJETIVOS
55	3.1. OBJETIVOS GENERALES
55	3.2. OBJETIVO DEL TRABAJO 1
55	3.3. OBJETIVOS DEL TRABAJO 2

57	4. MÉTODOS
63	5. RESULTADOS
66	5.1. ARTÍCULO 1
73	5.2. ARTÍCULO 2
108	5.3. RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS
113	6. DISCUSIÓN
121	7. CONCLUSIONES
125	8. BIBLIOGRAFÍA
145	9. ANEXOS
147	9.1. DOCUMENTO DE ACEPTACIÓN DEL ARTÍCULO 2.
148	9.2. DOCUMENTO DE APROBACIÓN DEL ESTUDIO POR EL COMITÉ ÉTICO Y CONSENTIMIENTO INFORMADO
166	9.3. BECAS OBTENIDAS
166	9.4. PRESENTACIÓN A CONGRESOS

ABREVIATURAS

2D:	Bidimensional
CEC:	Circulación extracorpórea
DPI:	Disfunción primaria del injerto
DPI3:	Disfunción primaria del injerto grado 3
ECMO:	Membrana de oxigenación extracorpórea
EPOC:	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
FAC:	Fracción de acortamiento
FPI:	Fibrosis pulmonar idiopática
FVD:	Función ventricular derecha
GC:	Gasto cardíaco
HAP:	Hipertensión arterial pulmonar
HP:	Hipertensión pulmonar
IC:	Índice Cardíaco
ISHLT:	International Society for Heart and Lung Transplantation
ON:	Óxido nítrico inhalado
PAP:	Presión de arteria pulmonar
PAPm:	Presión de arteria pulmonar media
PAPs:	Presión de arteria pulmonar sistólica
RM:	Resonancia magnética
S:	Velocidad sistólica de la región lateral del anillo tricuspídeo mediante Doppler tisular.
SLB:	Strain longitudinal basal
STE:	Speckle-tracking
TAPSE:	Excursión sistólica del plano del anillo tricuspídeo
TP:	Trasplante pulmonar.
UCI:	Unidad de cuidados intensivos.
VD:	Ventrículo derecho
VI:	Ventrículo izquierdo



Introducción

INTRODUCCIÓN

1.1 TRASPLANTE PULMONAR

Desde que en 1963 se realizó el primer trasplante pulmonar (TP) en humanos¹, este procedimiento se ha convertido en la opción terapéutica de muchos pacientes con patologías pulmonares en fase terminal. Aunque, en los últimos años el TP se ha convertido en un procedimiento cada vez más habitual la tasa de supervivencia continua siendo inferior a la de otros órganos sólidos².

1.1.1 Perspectiva histórica

El primer TP se realizó el 11 de junio de 1963 por el Dr. James Hardy de la Universidad de Misisipi. El receptor murió en el día 18 postrasplante a causa de una insuficiencia renal¹. Entre 1963 y 1983 se realizaron 40 trasplantes pulmonares en general con malos resultados, salvo un caso aislado en el año 1971 donde el receptor sobrevivió 10 meses³. En 1983, el grupo del Dr Cooper realizó el primer trasplante unipulmonar con larga supervivencia en un paciente de 58 años con fibrosis pulmonar⁴. Entre 1983 y 1985 el grupo de Toronto realizó 7 trasplantes unipulmonares 5 de los cuales sobrevivieron, este hecho marcó un antes y un después en el TP y determinó el crecimiento exponencial de dicha técnica⁵.

Inicialmente, la indicación para el TP eran aquellos pacientes con fibrosis pulmonar en fase terminal con una expectativa de vida entre 12 y 18 meses y con oxigenoterapia domiciliaria. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la hipertensión arterial pulmonar (HAP) y la fibrosis quística se consideraban contraindicaciones⁶. En 1988, Andreassian⁷ realizó con éxito el primer trasplante unipulmonar en un paciente EPOC y poco después el grupo del Dr. Trinkle lo consiguió en pacientes con la hipertensión pulmonar (HP)⁸.

Tras los avances conseguidos en cuanto a técnica quirúrgica e inmunosupresión durante los años 80, el número de trasplantes y de pacientes en lista aumentaron exponencialmente (Figura 1)⁹.

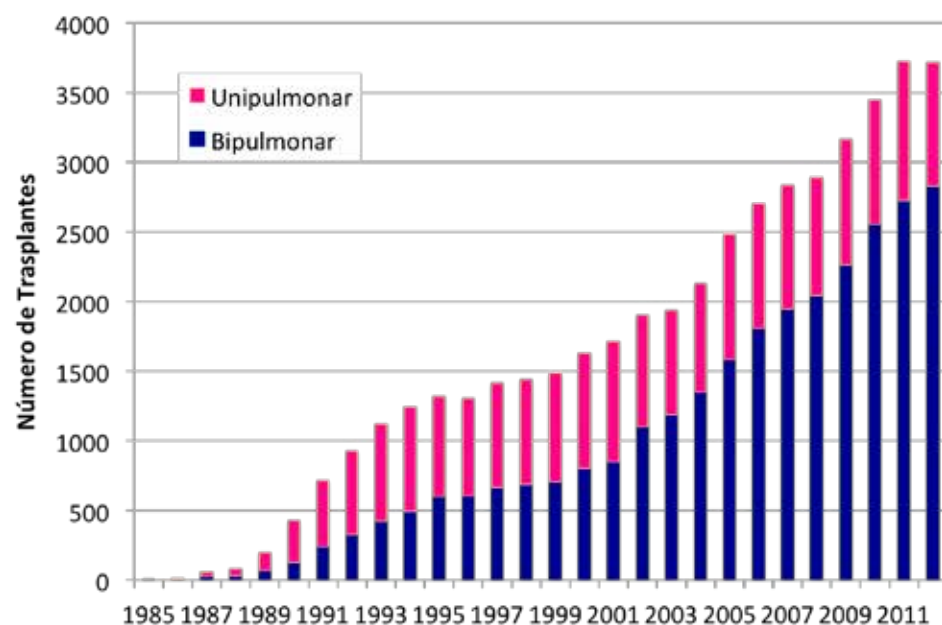


Figura 1. Evolución del Trasplante Pulmonar en adultos a nivel mundial según el tipo de procedimiento desde 1985 a 2012. Extraída de: Yusen RD et al. JHLT 2013;33:1009-24⁹.

Junto con este aumento en la actividad también se produjo una expansión en el espectro de patologías a las que se les podía ofrecer esta opción terapéutica permitiendo que los pacientes tuviesen no sólo una mayor supervivencia sino también una mejor calidad de vida. Actualmente, la EPOC supone la indicación más frecuente de TP (aproximadamente un 40% de los TP realizados)^{10,11}, sin embargo otras indicaciones frecuentes son también la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), la fibrosis quística y la hipertensión pulmonar primaria (Figura 2).

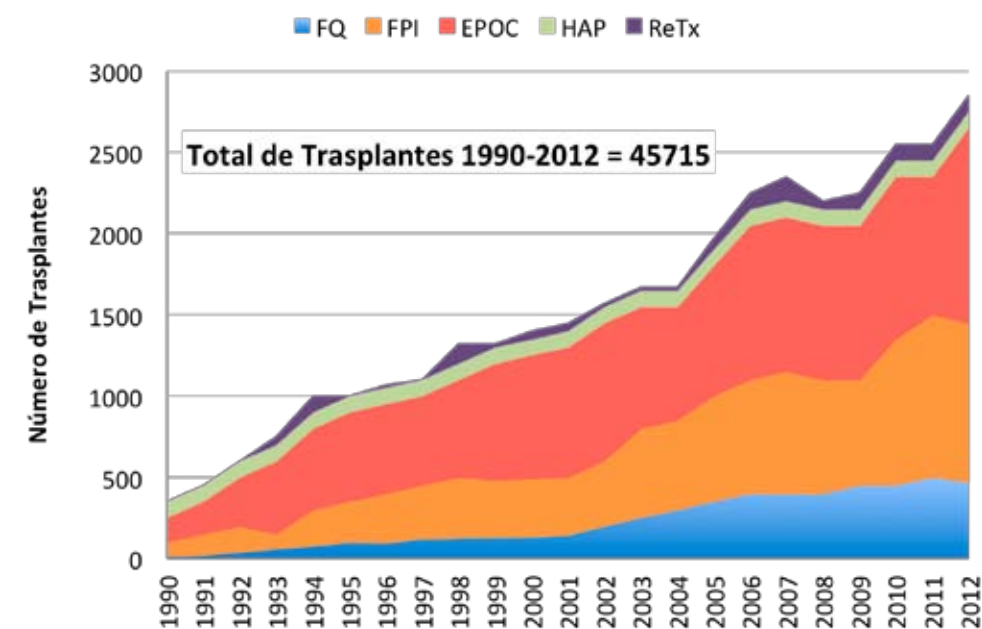


Figura 2. Trasplantes pulmonares en adultos a nivel mundial de acuerdo con la indicación del trasplante y año de realización (de 1990 a 2012). Extraída de: Yusen RD et al. JHLT 2013;33:1009-24⁹.

FQ: Fibrosis quística, FPI: Fibrosis pulmonar intersticial; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HAP: Hipertensión arterial pulmonar; ReTx: Retrasplante.

En 1990 se realizó el primer trasplante pulmonar en el Hospital Vall d'Hebron. Desde entonces se ha convertido en uno de los líderes europeos con más de 600 trasplantes realizados. En la actualidad se realizan aproximadamente unos 65 trasplantes por año².

1.1.2 Epidemiología y Factores pronósticos

Según el registro de la International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT)⁹ hasta junio de 2013 se habían realizado 47647 trasplantes pulmonares y 3772 trasplantes cardio-pulmonares en adultos en todo el mundo.

La mediana de supervivencia de los pacientes trasplantados es de 5.6 años con una tasa de supervivencia del 88% a los 3 meses, del 79% al año, del 53% en los primeros 5 años y del 30% al cabo de 10 años¹².

Las causas fundamentales de fallecimiento tanto dentro de los 30 primeros días como durante el primer año postrasplante son la disfunción del injerto (DPI) y las infecciones¹². Existen una serie de factores de riesgo asociados a una mayor mortalidad en el primer

año postrasplante, entre ellos se encuentran: la edad del receptor, la hospitalización, necesidad de ventilación mecánica, uso de soporte vasoactivo o la diálisis¹². La mortalidad también varía según la indicación para el trasplante, así los pacientes con EPOC tienen la mortalidad más baja a los 3 meses (9%) frente a la mortalidad del 22% que presentan los pacientes con HAP primaria¹⁰. Por otro lado, tanto los niveles altos de bilirrubina como un bajo gasto cardíaco (GC) se relacionaron con una mayor mortalidad, ya que probablemente reflejen una peor función ventricular derecha (FVD) (Figura 3)¹².

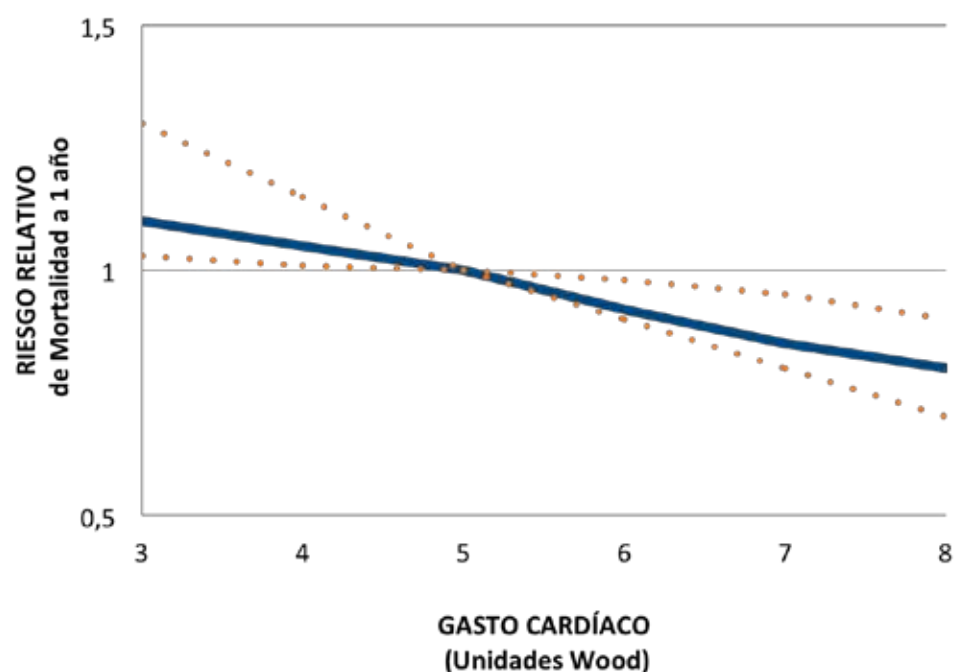


Figura 3. Asociación entre el Gasto Cardíaco pretrasplante con el riesgo relativo de mortalidad durante el primer año postrasplante. Modificada de: Christie JD et al. JHLT 2011;30:1104-22¹².

*Las líneas punteadas representan el intervalo de confianza del 95%

Después del primer año, además de las infecciones, la causa fundamental de muerte es bronquiolitis obliterante, que no es más que una forma de rechazo crónico.

1.2 DISFUNCIÓN PRIMARIA DEL INJERTO

1.2.1 Definición y Criterios diagnósticos

Aunque en los últimos años el TP se ha convertido en un procedimiento cada vez más frecuente, sus tasas de supervivencia siguen siendo inferiores a la de trasplante de otros órganos sólidos (Figura 4)⁹. A pesar de las mejoras en la preservación de los órganos, técnica quirúrgica y en los cuidados perioperatorios la DPI continúa siendo una causa importante de morbilidad postrasplante¹³. De hecho, la DPI es la segunda complicación más frecuente después de las infecciones y la primera en frecuencia dentro del postoperatorio inmediato. Condicionando una tasa de mortalidad precoz de hasta un 42%¹⁴⁻¹⁶.

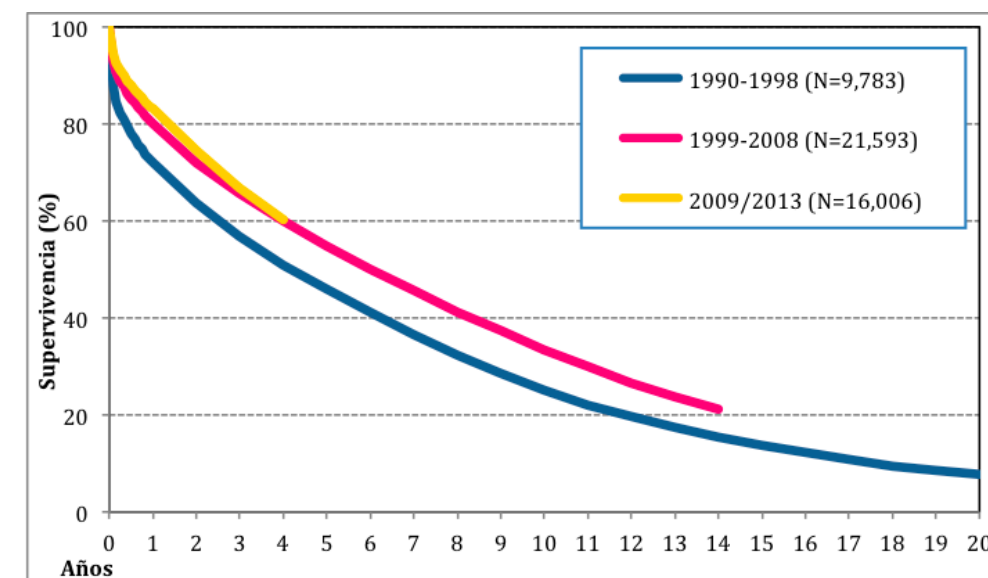


Figura 4. Evolución de la tasa de supervivencia del trasplante pulmonar según los datos de la ISHLT. 2015.

La DPI es una forma grave de distrés respiratorio agudo inducida por el daño de isquemia-reperfusión junto con otros factores, que ocurre en las primeras 72 horas tras el trasplante en aproximadamente un 10-35% de los receptores¹⁷. El cuadro clínico típico viene dado por la presencia de un daño alveolar inespecífico, edema pulmonar e hipoxemia. La mortalidad temprana de los pacientes que presentan DPI es hasta 8 veces mayor que los pacientes no la presentan¹⁷. Además, la DPI se relaciona con un aumento de la duración de la ventilación mecánica y de la estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI), así como un riesgo aumentado de complicaciones postoperatorias, un peor pronóstico funcional, y un mayor riesgo de rechazo crónico y bronquiolitis obliterante^{18,19}.

El espectro clínico de la DPI puede ir desde la hipoxemia leve asociada con mínimos infiltrados pulmonares hasta un distrés respiratorio agudo grave. En 2005, la ISHLT propuso una definición y sistema de gradación de la DPI basada en el ratio P_aO_2/F_iO_2 y la presencia de infiltrados en la radiografía de tórax dentro de las primeras 72 horas post-trasplante (Tabla 1)²⁰.

Grado	PaO_2/F_iO_2	Infiltrados pulmonares sugestivos de Edema Pulmonar
0	> 300	Ausentes
1	> 300	Presentes
2	300 - 200	Presentes
3	< 200	Presentes

Tabla 1. Recomendaciones para la gradación de la severidad de la Disfunción primaria del injerto.

En 2006, el grupo de Prekker²¹ validó el sistema de gradación de la ISHLT mediante un estudio retrospectivo en el que se incluyeron 402 trasplantados pulmonares. En este estudio los autores demostraron que lo que realmente se asociaba a una mayor morbimortalidad era el grado 3 de DPI a las 48 horas postrasplante y no así las formas más leves de DPI. En 2007, Oto et al²² propusieron una serie de mejoras de la definición de la ISHLT, dos de estas sugerencias eran adicionar dos puntos de gradación tempranos (T6 a las 6 horas postrasplante y T12 a las 12 horas postrasplante) ya que argumentaban que estos puntos tempranos eran los que mejor predecían el aumento en la morbimortalidad precoz.

1.2.2 Epidemiología y Factores pronósticos

La DPI es la segunda complicación más frecuente en los pacientes trasplantados pulmonares, después de las complicaciones infecciosas. Los estudios que utilizan la clasificación de la ISHLT reportan una incidencia de DPI grado 3 (DPI3) entre el 10 y el 35% con una mortalidad a los 30 días del 50%^{16,23-25}.

Desde la publicación de las guías de la ISHLT muchos estudios han estudiado las implicaciones pronósticas de la DPI. El grupo de Burton²⁶ evidenció en un grupo de 180 trasplantes

pulmonares una disminución de la supervivencia tanto a corto como a largo plazo en los pacientes con DPI, así como una correlación entre el pronóstico funcional y el grado de daño pulmonar en la histología. En 2007, Whitson et al.²⁷ publicaron un análisis retrospectivo en el que incluían 374 trasplantados pulmonares y analizaban el desarrollo de DPI3 dentro de las primeras 48 horas, evidenciando una peor supervivencia a los 5 y 10 años en estos pacientes (del 51% y 11% respectivamente), así como una mayor incidencia de bronquiolitis obliterante. En un trabajo más reciente se evidenció una correlación directa de la gravedad de la DPI, tanto a las 24 como a las 48 y 72 horas, con el riesgo de bronquiolitis obliterante²⁸.

El impacto de la DPI en la morbimortalidad precoz es importante. En un estudio retrospectivo realizado en 255 trasplantados pulmonares que analizaba el desarrollo de DPI3 dentro de las primeras 72 horas postrasplante, Christie et al. evidenciaron una mortalidad a los 30 días del 63.3% en los pacientes con DPI frente a un 8.8% en el resto de trasplantados, así como una mayor estancia hospitalaria (47 vs 15 días) y duración de la ventilación mecánica (15 vs 1 días), además solo el 28.5% de los supervivientes presentaban un test de la marcha a los 6 minutos normal a los 12 meses post-trasplante frente a un 71.4% de los trasplantados que no habían presentado DPI3¹⁵.

1.2.3 Fisiopatología

La patogénesis de la DPI es claramente multifactorial. Aspectos de las distintas fases del TP contribuyen en mayor o menor medida a su desarrollo, incluyendo los cambios en la homeostasis del donante en relación a la muerte cerebral, la lesión de preservación durante la isquemia fría y la reperfusión intraoperatoria del órgano. Pero es la lesión por isquemia-reperfusión, que se produce por la generación de radicales libres de oxígeno, la que se ha identificado como la principal causa del desarrollo de DPI²⁹ (Figura 5).

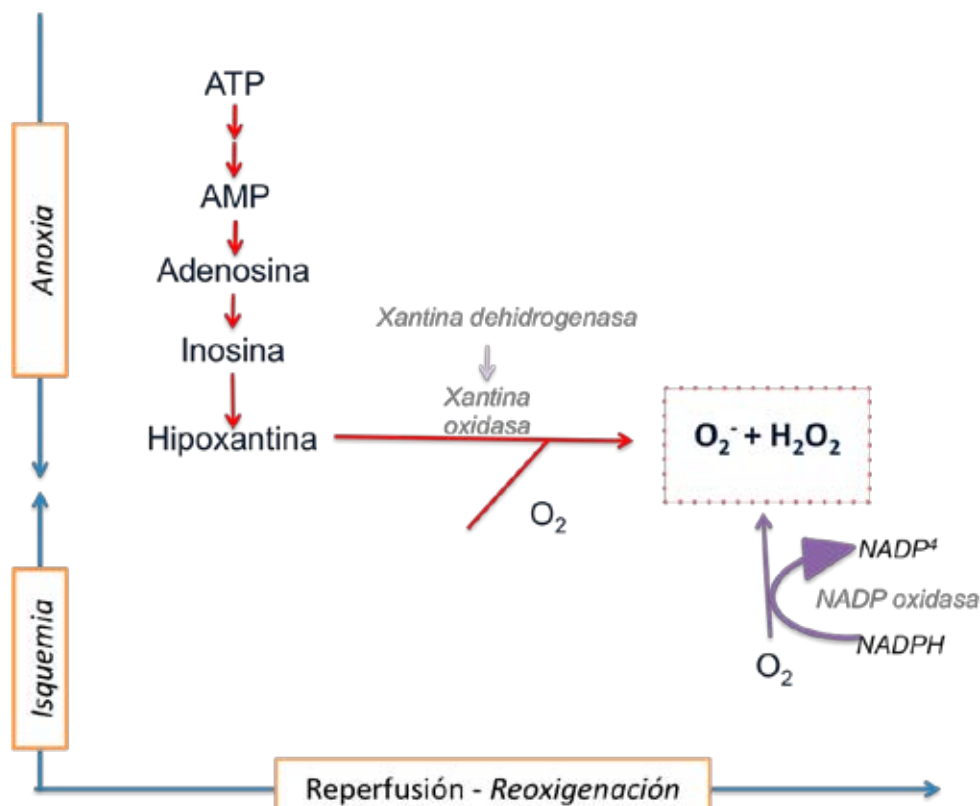


Figura 5. Formación de radicales libres de oxígeno durante la isquemia-reperfusión y anoxia-reoxigenación del pulmón. Modificada de: de Perrot M et al. AmJRCCM 2003; 167:490-511²⁹.

La lesión pulmonar por isquemia-reperfusión da lugar a un incremento de la permeabilidad capilar, secuestro de polimorfonucleares neutrófilos y disfunción del endotelio alveolar pulmonar³⁰. Durante el periodo de isquemia fría se produce una depleción de adenosina trifosfato que resulta en la generación de radicales libres de oxígeno durante la fase de reperfusión. Dichos radicales libres producen un daño directo sobre el endotelio y epitelio pulmonar²⁹, esto unido a la disrupción mecánica del endotelio vascular que genera la reperfusión da lugar a un daño alveolar difuso y un edema pulmonar no cardiogénico²⁵. Por otra parte y de forma precoz, en el daño por isquemia-reperfusión macrófagos del donante inician una cascada proinflamatoria con liberación de citoquinas las cuales perpetúan este daño pulmonar²⁹. Además, se produce una activación del sistema del complemento que da lugar a su vez a una contracción de la musculatura lisa y a un aumento de la permeabilidad vascular³¹. Otro mecanismo que puede agravar la DPI es el aumento del gradiente hidrostático en contexto de presiones de arteria pulmonar (PAP) elevadas, lo que contribuiría al paso de fluidos a través de una membrana endotelial ya dañada de por sí²⁵.

1.2.4 Factores de riesgo

La importancia de conocer qué factores se asocian a un mayor riesgo de desarrollar DPI radica en poder realizar una detección precoz que permita un tratamiento dirigido agresivo y temprano. Y lo que es más importante, una mejor estratificación del riesgo de los receptores que permitiría prevenir el desarrollo de DPI o disminuir su gravedad.

En la literatura publicada al respecto, existen una serie de factores de riesgo consistentemente relacionados con el desarrollo de DPI. Dichos factores se pueden categorizar en factores del donante, del receptor y de la técnica quirúrgica¹⁸.

1.2.4.1 Factores del Donante

Similar a lo que sucede en el trasplante de otros órganos sólidos, la edad del donante se encuentra asociada con un aumento del riesgo de desarrollar DPI, particularmente en donantes mayores de 45 años^{23,32,33}. La raza o el sexo del donante también se han identificado como potenciales factores de riesgo²³. Con la evidencia científica actual, la historia de tabaquismo en el donante no ha sido consistentemente identificada como un factor de riesgo de DPI^{34,35}. En cuanto a los factores de riesgo adquiridos que potencialmente pueden contribuir al desarrollo de DPI se encuentran: la ventilación mecánica prolongada, la neumonía broncoaspirativa o asociada a la ventilación mecánica, el traumatismo torácico, la inestabilidad hemodinámica y la respuesta inflamatoria sistémica tras la muerte encefálica³⁴. En la Tabla 2 se resumen las características del donante de pulmón ideal.

Tabla 2. Características del donante de pulmón ideal.

Edad < 55 años.
Hábito tabáquico < 20 paquetes-año.
Placa de tórax no patológica.
PaO ₂ > 300 con F _I O ₂ 1 y PEEP 5.
Ausencia de Traumatismo Torácico significativo.
Ausencia de historia de Cirugía Torácica previa.
Ausencia de microorganismos en el Gram.
Ausencia de secreciones purulentas.
Ausencia de historia de patología pulmonar previa.

En 2015 la “*Society of Critical Care*” en conjunto con la “*American College of Chest Physician*” han publicado un documento consenso con una serie de recomendaciones para el manejo del posible donante y así, entre otras cosas, disminuir al máximo el riesgo de DPI³⁶. Entre ellas se encuentran:

- 1 Una P_aO_2/FIO_2 mayor de 300 mmHg es el mínimo aceptable. Sin embargo se podrían intentar una serie de maniobras (reflejadas en los puntos 2 y 3) para intentar optimizarla.
- 2 Elaboración de un protocolo para el manejo del donante que contemple la necesidad de conseguir un estado eurolémico en el donante (mediante una estrategia de fluidoterapia más restrictiva y el uso de diuréticos), la utilidad de la fisioterapia respiratoria, de las fibrobronoscopias de limpieza y de las maniobras de reclutamiento.
- 3 Perfusión ex-vivo.

1.2.4.2 Factores del Receptor

Existen varias características del receptor que se han asociado con el desarrollo de DPI, pero en muchos casos la evidencia existente era inconsistente e incluso contradictoria. Recientemente, se ha publicado un metanálisis con la intención de precisar, incluso de forma cuantitativa, cuales son las características del receptor que se asocian a un riesgo aumentado de desarrollar DPI en el postoperatorio inmediato del TP³⁷. En dicho metanálisis se han incluido 13 estudios, lo que supone un total de 10042 pacientes^{23,26,32,38-47}. Los resultados de este estudio muestran que el sexo femenino, la raza negra, el índice de masa corporal, el diagnóstico de FPI, sarcoidosis o HAP primaria y una presión de arteria pulmonar media (PAPm) elevada, se asocian significativa y consistentemente a un mayor riesgo de desarrollar DPI³⁷. Se desconocen los posibles mecanismos que explican estos hallazgos. Alguna de las teorías sobre los resultados diferentes en función del sexo abogan por la influencia de factores inmunitarios y hormonales^{48,49}. Mecanismos similares deben jugar un papel en el peor pronóstico que presentan los individuos de raza negra, dando lugar a diferencias en el endotelio vascular^{50,51} que podrían predisponer a formas más graves de DPI³⁷. La obesidad se ha relacionado con una mayor mortalidad y un aumento de estancia en UCI, el hecho de una mayor dificultad técnica y la mayor producción de citoquinas por el tejido adiposo durante la isquemia-reperusión podría explicar el riesgo aumentado de DPI en estos pacientes^{50,51}. En los pacientes con HAP primaria o HP secundaria, tras la implantación de los pulmones se produce una disminución brusca de la postcarga de un ventrículo derecho acostumbrado a trabajar con presiones elevadas, esto da lugar a un aumento del gradiente hidrostático sobre un endotelio vascular pulmonar dañado por la hipoxia y produce por tanto un mayor edema alveolar e hipoxemia^{25,52,53}. Sin embargo,

Christie et al. evidenciaron que, el diagnóstico de HAP primaria se encuentra de por sí asociado al desarrollo de DPI, independientemente de la cifra de PAP²³. Del mismo modo que el diagnóstico de FPI también se asocia con un riesgo intermedio de desarrollar DPI³⁷.

1.2.4.3 Factores de la Técnica Quirúrgica

El tipo de trasplante (unilateral vs. bilateral) no ha demostrado tener ninguna relación con el desarrollo de DPI^{18,37}. Sin embargo, en estudios con tamaños muestrales pequeños puede existir confusión ya que el uso de circulación extracorpórea (CEC) o el porcentaje de pacientes con HAP es mayor en los trasplantes bilaterales¹⁸. Sí son factores de riesgo el uso de CEC, probablemente en relación a la activación de la cascada inflamatoria con liberación de citoquinas y activación del complemento^{54,55}, y la politransfusión^{40,56}.

1.2.5 Prevención y Tratamiento

Como se ha comentado previamente, la lesión pulmonar por isquemia-reperusión es la piedra angular de la DPI. Sin embargo, la literatura publicada con respecto a la prevención y tratamiento de la lesión por reperusión es escasa, únicamente se han publicado tres estudios randomizados⁵⁷⁻⁵⁹. Dentro de las posibles estrategias sugeridas en dichas publicaciones se encuentran:

- 1 El **Óxido Nítrico Inhalado (ON_i)**: El óxido nítrico endógeno es un agente vasodilatador que actúa a nivel del endotelio vascular, el cual se sintetiza a partir de la vía de la L-arginina y ON sintetasa. En este sentido, el ON_i ha demostrado ser útil clínicamente en el tratamiento de la lesión por isquemia-reperusión, porque mejora la relación ventilación-perfusión y disminuye la PAP⁶⁰⁻⁶⁴. Sin embargo, el papel del ON_i en la prevención de la lesión por isquemia-reperusión sigue siendo controvertido, de hecho varios autores sugieren que este podría ser ineficaz e incluso dañino, particularmente cuando se utiliza con FIO_2 elevada e inmediatamente después de la reperusión⁶⁵⁻⁶⁹, ya que el óxido nítrico puede reaccionar con el anión superóxido y producir alteraciones en la función del surfactante⁷⁰. El último estudio randomizado publicado al respecto⁷¹, al igual que los estudios previos, no demostró una mejoría en cuanto a intercambio gaseoso, disminución en el secuestro de neutrófilos ni prevención del desarrollo de DPI³⁰. Por tanto, la administración de ON_i daría únicamente lugar a cambios en hemodinámicos pulmonares, es decir a una disminución de las resistencias vasculares pulmonares y de la PAP, con la consecuente disminución de la postcarga del ventrículo derecho (VD) y por tanto a un aumento del gasto cardíaco (GC) pero sin cambios en los resultados clínicos^{30,37,72,73}.

- 2 Como se ha comentado previamente el **uso de CEC** produce liberación de mediadores inflamatorios y una activación del complemento que favorece el desarrollo de DPI, por dicho motivo el uso de CEC se limita a pacientes con HP grave y aquellos pacientes que no toleran la ventilación o perfusión unilateral⁷⁴. Sin embargo, en algunos centros se utiliza de forma rutinaria la CEC con buenos resultados⁷⁵. Un potencial beneficio del uso de CEC en el TP es la posibilidad de reperfundir los pulmones implantados controlando las presiones de arteria pulmonar y de forma más prolongada, disminuyendo así el edema alveolar en contexto de un aumento de la presión hidrostática.
- 3 La **reintroducción progresiva del flujo sanguíneo**, mediante un clamp de arteria pulmonar especial, permite conseguir una presión de arteria pulmonar baja durante los primeros 10 minutos de reperfusión. Ciertamente, si a la permeabilidad endotelial transitoriamente elevada se le suma una reperfusión rápida esto producirá un daño pulmonar irreversible, edema pulmonar y secuestro leucocitario, es decir DPI^{52,76,77}. La reintroducción progresiva del flujo pulmonar durante 10 minutos ha demostrado reducir el daño pulmonar y mejorar la función del pulmón trasplantado^{52,77,78}.
- 4 Uso de una **estrategia de ventilación protectora**, ya que se ha demostrado que la ventilación mecánica puede empeorar la lesión pulmonar preexistente y producir daño pulmonar asociado a la ventilación mecánica⁷⁹. En este sentido, el grupo de De Perrot⁸⁰ demostró en un estudio animal que el uso de volúmenes tidal elevados con PEEP bajas durante las primeras 3 horas post-reperfusión empeoran la función pulmonar si se compara con una estrategia protectora.
- 5 El grupo de Viena⁸¹ reportó resultados satisfactorios en el uso perioperatorio de **membrana de oxigenación extracorpórea (ECMO)** en pacientes con HP grave en los cuales se utilizaba ECMO antes, durante y postcirugía, realizándose weaning progresivo de la ECMO entre las 24 y 48 horas postrasplante. Siendo su intención disminuir el riesgo de DPI mediante una disminución del flujo pulmonar durante la fase de aumento de permeabilidad capilar⁸¹. Aunque no existen demasiados datos respecto al uso de ECMO pretrasplante, algunos centros han reportado resultados alentadores en cuanto al uso de ECMO en pacientes con DPI⁸². De acuerdo con la literatura existente, los trasplantados que se beneficiarían en mayor medida del uso de ECMO serían aquellos en los que la ECMO se inicia dentro de las primeras 24 horas postrasplante⁸³.

1.3 HIPERTENSIÓN PULMONAR Y TRASPLANTE

La presencia de HP es frecuente en los pacientes con patología respiratoria^{84,85}. Por otro lado, la HP pretrasplante ha sido identificada como factor pronóstico en el postrasplante⁸⁶.

1.3.1 Definición de Hipertensión Pulmonar

La HP es una patología compleja y multidisciplinar, que puede complicar la mayoría de las enfermedades pulmonares. Las guías de la Sociedad Europea de Cardiología y Neumología, definen HP como un aumento de la presión arterial pulmonar media (PAPm) mayor o igual a 25 mmHg medida mediante cateterismo cardíaco y en reposo⁸⁷.

Tal y cómo se aprecia en la Tabla 3, la HP se puede clasificar en 5 grupos distintos según su presentación clínica, hallazgos patológicos, características hemodinámicas y tratamiento⁸⁷.

Grupo	Etiología	Definición	Características hemodinámicas
(1)	Hipertensión Arterial Pulmonar.	Precapilar	PAPm \geq 25mmHg PCP \leq 15mmHg
(2)	HP secundaria a Patología Cardíaca izquierda.	Postcapilar	PAPm \geq 25mmHg PCP >15mmHg
(3)	HP secundaria a Patología Pulmonar y/o Hipoxia.	Precapilar	PAPm \geq 25mmHg PCP \leq 15mmHg
(4)	HP por Tromboembolismo Pulmonar Crónico y otras obstrucciones de arteria pulmonar.		
(5)	HP de etiología incierta y/o multifactorial.	Precapilar o Postcapilar	PAPm \geq 25mmHg PCP \leq o >15mmHg

HP: Hipertensión pulmonar; PAPm: Presión de arteria pulmonar media; PCP: Presión capilar pulmonar.

1.3.2 Epidemiología

Existe escasa literatura en cuanto a la incidencia global de la HP. En Reino Unido se estima una prevalencia de 97 casos por millón con un ratio en cuanto a sexo (femenino/masculino) de 1.8. Siendo la etiología más frecuente la patología cardíaca (Grupo 2), aunque es poco frecuente encontrar HP grave en este subgrupo de pacientes⁸⁷. En Europa la prevalencia e incidencia de la HAP (grupo 1) es de 15-60 pacientes por millón y 5-6 casos por millón y año, respectivamente⁸⁸. Es más frecuente en el sexo femenino y afecta predominantemente a pacientes entre 50 y 65 años⁸⁷. La HAP suele dar lugar a HP grave, en cambio los pacientes con fibrosis pulmonar o EPOC grave (grupo 3) presentan HP que suele ser leve^{89,90}.

1.3.3 Fisiopatología y Patogénesis

La HP es un síndrome resultado de una restricción al flujo en la circulación pulmonar, lo que da lugar a un aumento de las resistencias vasculares pulmonares y en última instancia a un fallo ventricular derecho⁹¹. La patogénesis de esta restricción al flujo pulmonar es múltiple e incluye alteraciones genéticas, moleculares, alteraciones en las células musculares, endoteliales y de la adventicia de la vasculatura pulmonar⁹². En la mayoría de los pacientes la causa predominante del aumento de resistencias vasculares pulmonares es la reducción de la luz vascular debido al remodelamiento producido por una proliferación celular excesiva y una disminución de la apoptosis, aunque hasta en un 20% de los pacientes la vasoconstricción excesiva juega un papel importante⁹³.

1.3.4 Diagnóstico

Para el diagnóstico de la HP se requiere una sospecha clínica basada en una serie de síntomas y en la exploración física, y la confirmación con una serie de criterios hemodinámicos⁸⁷.

1.3.4.1 Presentación clínica

Los síntomas de la HP no son específicos y la mayoría se encuentran en relación con la disfunción ventricular derecha. Entre los síntomas más frecuentes se incluyen la taquipnea, fatiga, debilidad, angina y síncope.

1.3.4.2 Ecocardiografía

La ecocardiografía transtorácica nos permite no sólo estimar la PAP sino también evidenciar la posible repercusión de la HP sobre el VD y detectar la causa de la HP. Estudios iniciales demostraron una buena correlación entre las presiones estimadas por ecocardiografía

y las medidas de forma invasiva^{94,95}. Sin embargo, actualmente existe controversia sobre dicha correlación ya que estudios recientes han evidenciado que la ecocardiografía podría sobreestimar dichas presiones. Por tanto, en el momento actual no se puede recomendar la ecocardiografía Doppler como técnica de referencia para el diagnóstico de la HP, pero sí como un excelente método de "screening"⁹⁶. Por tanto, se debería realizar un estudio ecocardiográfico cuando se sospeche HP, siendo posible inferir el diagnóstico de HP en aquellos pacientes en los cuales las múltiples mediciones realizadas sean consistentes con el diagnóstico de HP. Sin embargo, a la hora de plantear el inicio de un tratamiento la ecocardiografía por sí sola no sería suficiente, y debería realizarse un cateterismo cardíaco⁸⁷.

La estimación de la PAP sistólica (PAPs) mediante ecocardiografía Doppler se realiza a través de la ecuación de Bernoulli simplificada teniendo en cuenta la velocidad máxima de regurgitación tricuspídea y la presión de aurícula derecha. La presión de aurícula derecha puede estimarse según el tamaño y la variación respiratoria de la vena cava inferior.

$$\text{PAPs} = 4v^2 + \text{PAD}$$

PAPs: Presión sistólica de arteria pulmonar;

v: Velocidad máxima de la regurgitación tricuspídea;

PAD: Presión de aurícula derecha.

1.3.4.3 Cateterismo cardíaco derecho

Se requiere la realización de un cateterismo cardíaco para la confirmación de la HP. Sin embargo, la realización del mismo no se recomienda de forma rutinaria a todos los pacientes con sospecha de HP secundaria a patología pulmonar salvo que se considere que aportará datos útiles para el manejo del paciente (como por ejemplo en pacientes con diagnóstico de HAP o tributarios de trasplante pulmonar).

1.3.5 Factores pronósticos

Los pacientes con HP presentan en general un mal pronóstico a corto plazo, con una mortalidad de aproximadamente un 15% dentro del primer año tras el inicio del tratamiento⁹⁷. Entre los predictores de mal pronóstico se encuentran: una clase funcional avanzada, una mala tolerancia al ejercicio, presiones elevadas en aurícula derecha, disfunción ventricular derecha significativa, bajo gasto cardíaco, niveles altos de péptido natriurético atrial y el diagnóstico de esclerodermia⁹².

1.3.6 Hipertensión Pulmonar y Disfunción Primaria del Injerto

Una mayor PAPm se ha relacionado con una mayor mortalidad tras el trasplante pulmonar^{32,98}. Una posible explicación para este hecho sería una posible relación entre HP y desarrollo de DPI en el postrasplante inmediato. Parece bien demostrado por estudios previos que la HAP es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de DPI^{16,23,32,37,38,41}. Sin embargo, esta relación no ha sido demostrada tan claramente en el caso de la HP secundaria aunque algunos estudios recientes, entre ellos el metanálisis de Liu et al., sugieren que la magnitud de la PAP es por sí misma un factor de riesgo de DPI^{37,99}.

Los posibles mecanismos implicados en el mayor riesgo de DPI en los pacientes con HAP podrían incluir: un mayor daño endotelial debido a fuerzas hemodinámicas, junto con alteraciones en la cascada de la coagulación, mediadores inflamatorios, activación plaquetar y adhesión celular^{100,101}. Christie et al.²³ demostraron que el diagnóstico de HAP primaria presentaba una mayor asociación con el desarrollo de DPI después de ajustarla por la cifra de PAP. Esto sugiere que existirían otros factores, además de la PAP, que jugarían un importante papel en la patogénesis de la DPI. En este sentido, es importante recordar que tras el desclampaje la postcarga del VD se reduce de forma brusca, dando lugar a un incremento del flujo pulmonar y por tanto a un aumento en las fuerzas de cizallamiento lo cual daría lugar a un aumento de permeabilidad capilar^{29,53}. Esta PAP, o quizás el GC derecho, durante los primeros 10 minutos tras la reperusión es de fundamental importancia, ya que una reperusión rápida tras un periodo de isquemia podría agravar la lesión de isquemia-reperusión ya existente, aumentando así el edema pulmonar^{52,76,102-106}.

1.4 VENTRÍCULO DERECHO Y SU INTERACCIÓN CON LA CIRCULACIÓN PULMONAR

“... Y yo me pregunto, si los pulmones están tan al alcance de la mano y en continuo movimiento, y el vaso que los nutre es de tal dimensiones, ¿cuál es la utilidad o papel del ventrículo derecho?”

¿Y por qué la naturaleza considera la necesidad de añadir otro ventrículo con el único propósito de nutrir a los pulmones?”

—William Harvey, *Exercitatio Anatomica de Motu Cordis et Sanguinis in Animalibus*, 1628.

Aunque la importancia de la interacción entre VD y la circulación pulmonar fue demostrada hace más de cuatro siglos por William Harvey, en la actualidad todavía existen importantes lagunas de conocimiento en este área.

1.4.1 Perspectiva Histórica

En la antigua Grecia, tanto Hipócrates como Galeno abogaban por la existencia de un sistema cardiovascular con dos circuitos totalmente independientes de venas y arterias. Galeno defendía la teoría de que el hígado producía la sangre que se distribuía por todo el organismo de manera centrífuga, mientras que el aire o “pneuma” era absorbido por los pulmones en las venas pulmonares y transportado por las arterias hasta los diferentes tejidos del organismo, las arterias también contenían sangre la cual pasaba desde el circuito venoso a través de unos poros existentes en el septo interventricular y a través de anastomosis periféricas. En este sistema abierto la sangre no circulaba sino que tanto la sangre como el aire simplemente se disipaban al final de las venas y arterias según las necesidades de los tejidos. Esta visión del sistema cardio-circulatorio se mantuvo durante quince siglos hasta que en 1628 William Harvey publicó su libro “*Exercitatio Anatomica de Motu Cordis et Sanguinis in Animalibus*”¹⁰⁷.

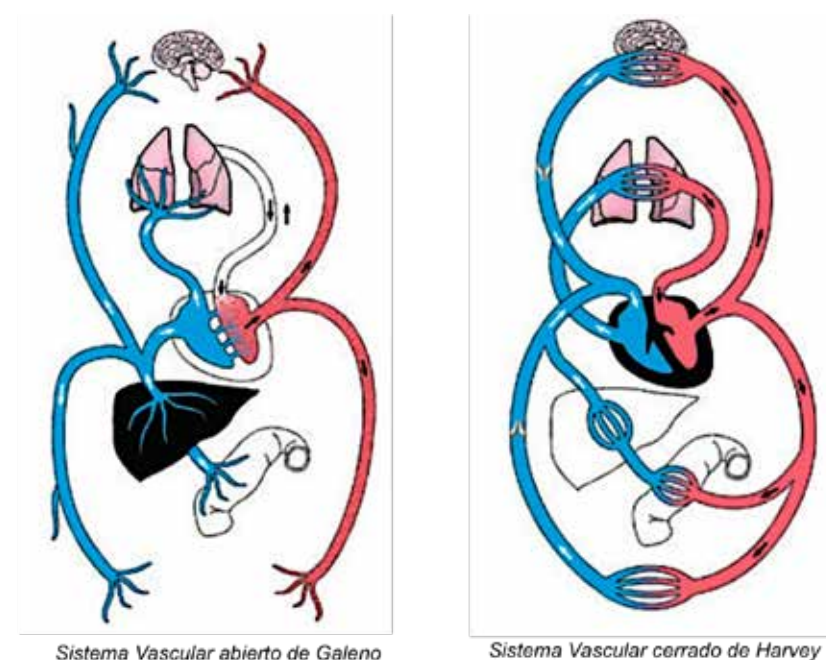


Figura 6. Esquema de la evolución de las teorías del sistema cardiovascular. Modificado de: Aird WC et al. *J Thromb Haemost.* 2011;9:118-29¹⁰⁷.

Entre otras cosas, William Harvey demostró la importante interacción que existe entre el VD y la circulación pulmonar, haciendo énfasis en el concepto de unidad. Sin embargo, históricamente la función del VD se ha considerado menos relevante en el manteniendo de un adecuado flujo sanguíneo y esto ha llevado a que en estos últimos cuatro siglos los avances en el conocimiento de la función ventricular derecha (FVD) hayan sido prácticamente nulos¹⁰⁸. En cambio, en las últimas décadas se han producido un importante desarrollo en el conocimiento de la patología vascular pulmonar, produciéndose por tanto un claro desbalance que da lugar a un gran número de problemas y controversias¹⁰⁹. Por ejemplo, el grado de HP no se correlaciona de forma significativa ni con la sintomatología ni con la supervivencia. En cambio, se ha demostrado que la masa y tamaño del VD así como la presión de aurícula derecha son un reflejo del estado funcional y son mejores predictores de la supervivencia^{91,110-114}. A medida que nuestro conocimiento sobre la fisiopatología del VD aumenta es más claro que lo que se debe realizar es un abordaje conjunto de VD, circulación pulmonar y sus interacciones¹⁰⁹. Actualmente, está bien reconocida la importante significación pronóstica de la disfunción ventricular derecha no sólo en la HP sino también en la disfunción ventricular izquierda, síndrome de distrés respiratorio o sepsis, entre otros¹¹⁵.

1.4.2 Remodelado Ventricular en la Hipertensión Pulmonar Crónica

Como se ha comentado previamente, la presencia de HP es frecuente en los pacientes con patología pulmonar^{84,85}. En la HP se produce un remodelado a nivel de la vasculatura pulmonar, lo que supone un aumento crónico de la postcarga del VD¹⁰⁹, siendo la disfunción ventricular derecha una de las causas frecuentes de muerte en estos pacientes^{91,116}. En este sentido, varios estudios han demostrado que en los pacientes con HP presentan una disminución de la contractilidad miocárdica a nivel de la pared libre de VD si se comparan con individuos sanos¹¹⁷⁻¹²⁰. Sin embargo, la disfunción ventricular derecha no se encuentra únicamente determinada por el aumento de la postcarga^{121,122}, sino que han de existir otros factores que determinan que algunos pacientes presenten disfunción ventricular de forma precoz mientras que otros desarrollan mecanismos de adaptación (hipertrofia) o conservan una FVD normal^{91,109,123}. Por tanto, no es suficiente conocer únicamente la PAP sino que en estos pacientes debe realizarse un estudio simultáneo de la FVD y ambos deben ser tratados como una unidad.

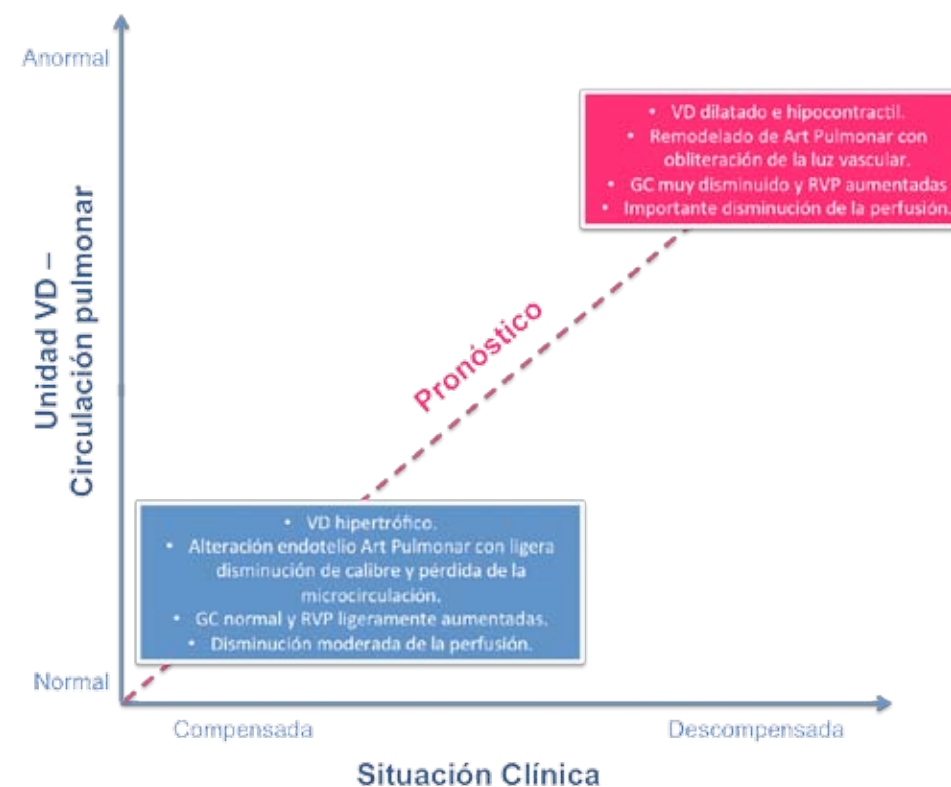


Figura 7. Modelo pronóstico de la HP crónica. Adaptada de: Bossone E et al. EurHJ Cardiovasc Imaging 2014; 15:1420-21¹²⁴.

GC: Gasto cardíaco; RVP: Resistencias vasculares pulmonares; VD: Ventrículo derecho

Es importante destacar que la HP no produce una afectación homogénea a nivel de VD. En la HP se produce un remodelado a nivel de la vasculatura pulmonar con proliferación celular^{109,125-127}. Debido a la naturaleza progresiva de esta patología, la afectación ventricular derecha comienza con una afectación del tracto de salida, el cual pasa a comportarse únicamente como un conducto en lugar de contribuir a la función contráctil. Por otra parte, los segmentos medios y basales intentan compensar esta disfunción y por tanto se vuelven los principales determinantes del volumen eyectivo¹²⁸.

1.4.3 Ventrículo Derecho y Trasplante Pulmonar

Se han publicado una serie de originales que coinciden en el papel pronóstico fundamental que tiene la FVD tanto en el pre como en el postrasplante pulmonar¹²⁹⁻¹³¹.

Es importante señalar que, en la mayoría de los trasplantados pulmonares se produce una recuperación prácticamente completa y precoz de la FVD¹³²⁻¹³⁵. Esto supone un aumento del GC derecho y por tanto de la precarga izquierda. En estudios como el de Kusunose et

al., esto se refleja en un aumento de tamaño tanto de aurícula como ventrículo izquierdo, y de sus presiones de llenado en el postoperatorio inmediato del TP. La persistencia de PAPs elevadas y de disfunción ventricular derecha son factores de riesgo independientes en cuanto a mortalidad. Sin embargo, es interesante que una FVD reducida pretrasplante no parece aumentar la mortalidad en el postrasplante¹³⁰. Este hecho hace pensar que, pueden existir otros factores de confusión implicados. En este sentido, algún estudio previo ha sugerido que tras el implante de los nuevos pulmones las fuerzas hemodinámicas generadas por un VD hiperdinámico contrayendo frente a unas resistencias vasculares pulmonares disminuidas de forma brusca podrían dar lugar a un aumento del daño por isquemia-reperusión y por tanto jugar un papel en el desarrollo de DPJ^{29,136,137}. Sin embargo, hasta el momento no había ningún estudio publicado que demostrase este hecho.

1.4.4 Valoración de la Función Ventricular Derecha

El cateterismo cardíaco es el “gold estándar” para el diagnóstico de HP, permite además determinar la gravedad y pronóstico de la misma, así como evaluar la respuesta al tratamiento. Pero además, mediante la medición directa de presiones e indirecta de flujos permite la determinación de marcadores pronósticos como son la presión de aurícula derecha, GC y PAPm¹⁰⁹.

En el caso de la valoración de la FVD el “gold estándar” es la resonancia magnética (RM) ya que permite no sólo la cuantificación de su masa y volúmenes, sino también la valoración de su función. Y todo esto con una imagen de alta resolución que evita las asunciones geométricas y sin irradiar al paciente¹⁰⁸. Sin embargo, debido a su alto coste y a la dificultad de la técnica no se puede realizar en todos los pacientes. Por tanto, todos los pacientes con HP deberían ser seguidos de forma rutinaria mediante ecocardiografía. Sin embargo, la determinación de la FVD mediante ecocardiografía en 2 dimensiones (2D) no es todo lo precisa que debiera debido a la geometría compleja del VD^{138,139}. Además, es importante conocer que el volumen sistólico del VD se encuentra estrechamente relacionado con el acortamiento longitudinal más que con la reducción del diámetro de la cavidad^{191,117,140}. En este sentido, en los últimos años se han desarrollado nuevos métodos ecocardiográficos como pueden ser el “Speckle-tracking strain (STE)” el cual parece ser capaz de detectar cambios en la función de VD de forma más precoz que los parámetros de ecocardiografía clásicos, y así mismo relacionarse mejor con los resultados clínicos¹³⁰.

1.5 ECOCARDIOGRAFÍA Y VENTRÍCULO DERECHO

Cómo se ha mencionado previamente, el VD juega un papel importante en la morbimortalidad de los pacientes con patologías pulmonares. Sin embargo, la evaluación sistemática del VD no se lleva a cabo de una forma uniforme. Esto se debe en gran parte a que, históricamente la atención en la evaluación de la función cardíaca se ha centrado en la valoración del ventrículo izquierdo (VI). Esto ha derivado en una falta de familiaridad con las técnicas de ecocardiografía más adecuadas para la valoración del VD¹⁴¹.

1.5.1 Dificultades para la valoración ecocardiográfica del ventrículo derecho

La cuantificación de la FVD continua siendo un desafío, en gran parte debido a la compleja morfología del VD¹⁴¹. El VD posee una forma de media luna y se encuentra envolviendo al VI. Debido a dicha morfología y disposición, la ecografía 2D no permite una valoración adecuada de su función⁹². Por otra parte, es importante conocer que anatómicamente el VD se subdivide en: tracto de entrada del VD, tracto de salida o infundíbulo y ápex^{139,142} (Figura 8). En el plano apical de cuatro cámaras podremos valorar por tanto únicamente el tracto de entrada y el ápex.

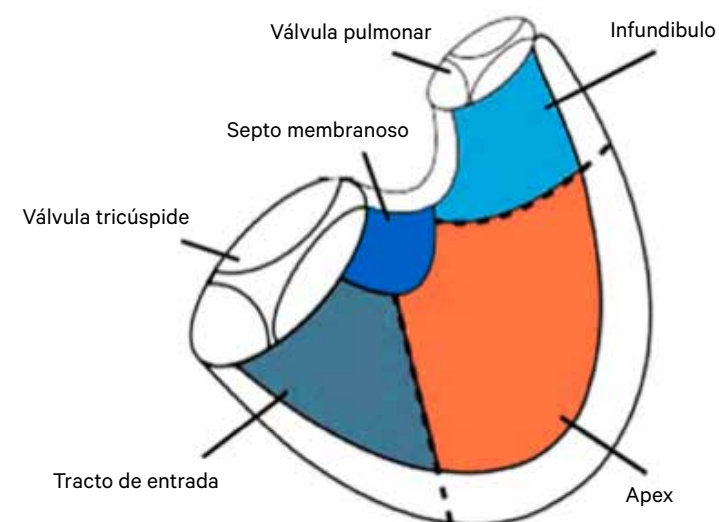


Figura 8. Representación gráfica de la anatomía de VD con sus 3 principales regiones. Imagen modificada de: Haddad F. et al. Circulation 2008;117:1436-48¹¹⁵.

Cómo se ha comentado previamente, recientemente se ha comenzado a implementar el uso de una nueva técnica ecocardiográfica cómo es el STE para la valoración tanto de la FVD global como segmentaria. El STE permite estimar la deformación miocárdica¹¹⁷, permitiéndonos diferenciar la contracción miocárdica activa del desplazamiento pasivo del miocardio¹⁴³. Así mismo, esta técnica nos permite una evaluación mas precisa de cambios sutiles en la función cardíaca que otras técnicas ecocardiográficas^{144,145}.

1.5.2 Parámetros clásicos

Dentro de los parámetros ecocardiográficos clásicos empleados en la valoración de la FVD se encuentran la Excursión sistólica del plano del anillo tricuspídeo (TAPSE), la velocidad sistólica del Doppler tisular en la región lateral del anillo tricuspídeo (S'), la fracción de acortamiento (FAC) y el índice de performance miocárdica o índice de Tei¹⁴¹.

1.5.2.1 TAPSE

Es un parámetro fácil de obtener mediante ecocardiografía de 2D. Consiste en medir el desplazamiento total de la pared lateral a nivel del anillo tricuspídeo mediante la realización de un modo M (Figura 9). Un TAPSE menor de 16 mm indica una disfunción de VD. Aunque supone una medición regional de la función longitudinal, ha demostrado presentar una buena correlación con la FVD estimada por otras técnicas.

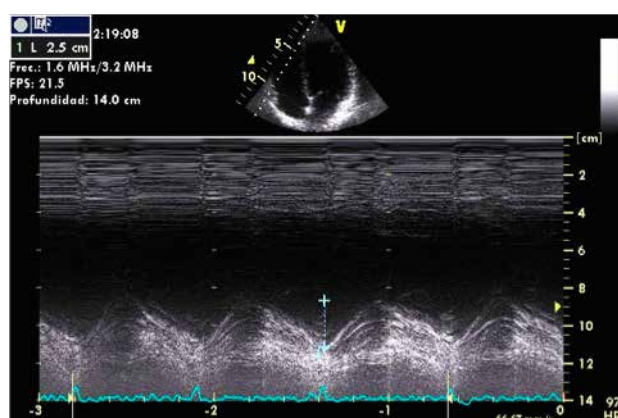


Figura 9. Medición del desplazamiento del anillo tricuspídeo (TAPSE).

Entre las ventajas del TAPSE se encuentran la posibilidad de cuantificarlo a pesar de que tengamos una ventana subóptima, que es reproducible y que se puede realizar en cualquier equipo de forma sencilla y rápida. Como contrapartida, al igual que otras mediciones regionales, se asume que el desplazamiento de los segmentos basales, medido en el pla-

no apical 4 cámaras, es representativo de la función global de VD. Y por tanto, es fácil de entender que esta asunción no es válida en todas aquellas patologías que dan lugar a alteraciones de la movilidad segmentaria. Por otra parte, se asume la función de toda una compleja estructura tridimensional únicamente con el desplazamiento de un segmento, además es una medición ángulo y precarga dependiente¹⁴¹.

1.5.2.2 S'

Entre las regiones más fiables y reproducibles para realizar mediciones del VD se encuentran la región lateral del anillo tricuspídeo y el segmento basal de la pared libre. Por tanto, la determinación mediante Doppler tisular de la velocidad de excursión longitudinal a nivel del anillo lateral tricuspídeo es una medición relativamente fácil de realizar, pero a su vez es muy fiable y reproducible. Se consideran valores normales en VD velocidades superiores a 10cm/s. Esta técnica es menos reproducible para el resto de segmentos. Para la realización de esta medición, se debe realizar un Doppler tisular a nivel de la región basal de la pared libre del VD y medir el pico de velocidad sistólica (Figura 10). En su medición es sumamente importante que el cursor se encuentre correctamente alineado para evitar errores en relación con el ángulo del Doppler. Por otro lado, es importante conocer que estamos asumiendo la función de todo el VD mediante el análisis de una única región, y por tanto puede ser sumamente imprecisa en patologías como el tromboembolismo pulmonar, infarto de VD derecho e incluso en la HP, en las que existen alteraciones de la contractilidad segmentaria.

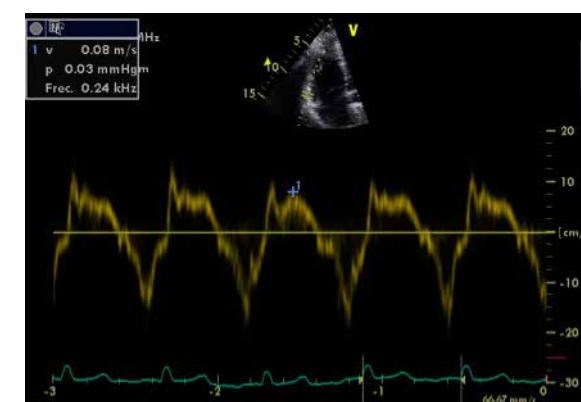


Figura 10. Medición del pico sistólico del Doppler tisular a nivel del anillo tricuspídeo.

1.5.2.3 FAC

Nos proporciona una estimación de la FVD que se ha correlacionado con la fracción de eyección de VD medida mediante RM^{146,147}. La FAC no es más que la relación entre el área diastólica y sistólica de VD ($FAC = (\text{área diastólica} - \text{área sistólica de VD}) / \text{área diastólica de VD} \times 100\%$). Una FAC menor del 35% en la ecografía 2D indica una disfunción ventricular derecha. En cuanto a su medición es importante asegurarnos que visualizamos el VD en toda su extensión, incluidos ápex y pared lateral, tanto en sístole como en diástole. Al realizar el trazado del borde endocárdico debemos excluir las trabeculaciones que existen frecuentemente a nivel de VD (Figura 11).



Figura 11. Ejemplo del cálculo de la FAC de VD.

1.5.2.4 Índice de Tei

Permite una estimación de la FVD pero en este caso tanto sistólica como diastólica. Se basa en la relación entre el trabajo cardíaco eyectivo y el no eyectivo y por tanto se define como la ratio entre el tiempo isovolumétrico y el tiempo eyectivo total o lo que es lo mismo: $(\text{tiempo de relajación} + \text{contracción isovolumétrica} / \text{tiempo de eyección})$.

Puede calcularse a través del Doppler pulsado o del Doppler tisular (Figura 12), siendo normal un índice de Tei menor de 0.4 si se utiliza el Doppler pulsado y de 0.55 si se utiliza el Doppler tisular.

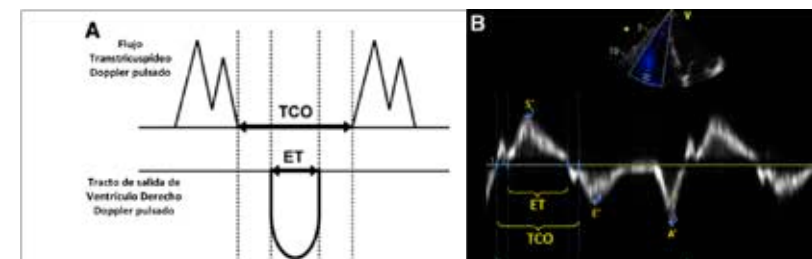


Figura 12. Cálculo del índice de Tei de VD mediante Doppler pulsado (a) y Doppler tisular (b)
TCO: tiempo desde el cierre a la apertura de la válvula tricúspide.
TE: Tiempo de eyección. Índice de Tei= $(TCO - TE) / TE$.

Si la medición se realiza mediante el método de Doppler pulsado, el tiempo de eyección debe medirse a nivel del tracto de salida del VD (desde el inicio hasta el fin del flujo) y el tiempo desde el cierre a la apertura de la válvula tricúspide a nivel de ésta última (desde el final de la onda A del flujo transtricuspídeo hasta el inicio de la onda E).

El índice de Tei ha demostrado tener valor pronóstico en los pacientes con HP¹⁴⁸. Las ventajas de este índice es que es un método factible en la mayor parte de los pacientes, es reproducible, y evita tener que realizar asunciones geométricas y las limitaciones en relación con la geometría del VD. Su realización mediante Doppler tisular permite realizar la medición con una única imagen. La principal limitación de dicho método es la existencia de diferentes intervalos R-R (como en la fibrilación auricular), así como en pacientes con presiones de aurícula derecha elevadas. Por tanto, la recomendación es que no debe usarse de forma aislada, sino que ha de complementarse con otros métodos de valoración tanto cuantitativos como no cuantitativos¹⁴¹.

1.5.3 Deformación miocárdica: Speckle-tracking bidimensional

El “Strain” se define como el porcentaje de cambio en la deformación miocárdica. En cuanto al “Strain rate”, este representa la tasa de deformación miocárdica a lo largo del tiempo. Estos parámetros han demostrado una buena correlación con la contractilidad miocárdica in vitro y en modelos con animales de experimentación¹⁴⁹.

En el momento actual, existen diferentes métodos para la realización de Strain de VD, entre ellos se encuentran el realizado mediante Doppler Tisular y “Speckle tracking”. La principal ventaja del STE es su independencia en cuanto al ángulo de insonación¹⁴⁹⁻¹⁵¹ y actualmente es el método más utilizado.

El “Strain” mediante STE se puede realizar mediante el análisis de las imágenes en 2D. Existe un software específico que permite la medición tanto de la contractilidad global como regional mediante el análisis “frame” a “frame” de los distintos “speckles” en el miocardio. El análisis de dichos “speckles” permite generar una serie de curvas en cada uno de los distintos segmentos y posteriormente calcular el “Strain” medio de toda la cámara¹⁵². La principal ventaja del “Strain” medido mediante métodos de “tracking” 2D, a diferencia del “Strain” realizado por técnica Doppler, es que es una medición ángulo independiente. El “Strain” puede medirse en distintas dimensiones: longitudinal, circunferencial y radial.

El STE se ha aplicado y ha sido validado para la valoración de la función ventricular izquierda^{153,154}, y más recientemente ha comenzado a utilizarse para la valoración de la FVD sobre todo en pacientes con HP¹⁵⁵. En la valoración del VD se utiliza fundamentalmente el “Strain” Longitudinal de la pared libre, que no es más que el porcentaje de acortamiento sistólico desde la base hasta el ápex. Y por tanto, cuanto más negativo sea el valor de “Strain” esto corresponderá a una mejor función ventricular. Se consideran valores normales de “Strain” longitudinal global mayores (más negativos) de -20%¹⁵⁶. En la Tabla 4 se muestran los valores considerados normales de “Strain” longitudinal y “Strain rate”.

VARIABLES	Límite Inferior	Media	Límite Superior
SL pared libre (%)	-20	-29	
SL basal (%)	-18	-28	-39
SL medio (%)	-20	-29	-38
SL apical (%)	-19	-29	-39
Sr basal (s ⁻¹)	0.70	1.62	2.54
Sr medio (s ⁻¹)	0.85	1.54	2.23
Sr apical (s ⁻¹)	0.86	1.62	2.39

SL: Strain Longitudinal; Sr: Strain rate.

El STE es una técnica novedosa que se propone como una alternativa para la valoración de la función longitudinal del VD, permitiendo como se ha comentado anteriormente la cuantificación de la deformación miocárdica tanto global como regional a través del análisis de las imágenes de ecocardiografía 2D^{117,118,157-159}. Es más, el STE permite diferenciar la contractilidad verdadera del desplazamiento secundario a la contracción de otros segmentos cercanos, fenómeno que puede artefactar otras mediciones como son el TAPSE

o el Doppler tisular^{117,143,160,161}. Y es menos dependiente de los cambios de precarga que los parámetros convencionales¹⁴². Por otro lado, resulta un parámetro más sensible en la detección de alteraciones precoces de la FVD¹⁴³. En concreto, el “Strain” de la pared libre del VD (la cual es el principal determinante de la eyección de sangre desde el VD¹⁶²) ha demostrado tener más precisión, así como una muy buena sensibilidad y especificidad para detectar alteraciones en la FVD^{143,162} y correlacionarse de forma significativa con la fracción de eyección medida por resonancia magnética^{141,143,144}. En los últimos años, existe un interés creciente en la utilización del “Strain” como una medida de la función ventricular. Esto es así ya que como se ha introducido anteriormente, el “Strain” longitudinal de VD podría ser un marcador muy precoz de disfunción ventricular comparado con la fracción de eyección o el desplazamiento del anillo tricuspídeo. Así mismo, su medición parece ser más reproducible que la FAC¹⁶³.

En pacientes con HP, se ha demostrado que además de una reducción en el “Strain” longitudinal global^{119,126,143,164,165}, se produce una mayor heterogeneidad entre los diferentes segmentos^{117,119,143,166}. Debido a la naturaleza progresiva de la enfermedad, los segmentos apicales son los más afectados, produciéndose en muchas ocasiones un intento de compensación a través de una mayor contractilidad por parte de los segmentos basales y medios¹²⁶, los cuales pasan a ser los determinantes del gasto cardíaco del VD¹²⁸. Por tanto, en este tipo de pacientes los segmentos basales serían un estimador preciso y reproducible de la FVD¹⁶⁷. Así mismo, en este tipo de pacientes se ha demostrado que tanto el “Strain” longitudinal como el “Strain rate” son predictores independientes de mortalidad^{125,164,168,169}, y presentan una buena correlación con marcadores clínicos como la clase funcional, test de la marcha o pro-BNP¹²⁹.

En el estudio realizado por el grupo de Kusunose et al.¹³⁰ se demuestra que tanto la FAC como el “Strain” longitudinal basal (SLB) mejoran muy notablemente tras el TP, en cambio no se evidencian cambios significativos en la TAPSE (lo que podría ser reflejo la menor sensibilidad de este parámetro para detectar cambios en la función ventricular global).

Por otra parte, ya empiezan a aparecer estudios de STE en 3 dimensiones para la valoración de la deformación miocárdica de VI¹⁷⁰ y más recientemente para la valoración de la FVD^{151,171}.

Para terminar es importante denotar que aún con imágenes de mala calidad, el STE ha demostrado tener una baja variabilidad tanto intra (2.8%) como interobservador (3.9%)^{130,144,145}.

2

Hipótesis

HIPÓTESIS

La función ventricular derecha tiene un papel en el desarrollo de la disfunción primaria del injerto en el postoperatorio inmediato del trasplante pulmonar.

Un ventrículo derecho normofuncionante o hiperdinámico, contrayendo en contra de unas resistencias vasculares pulmonares bruscamente disminuidas tras el implante pulmonar, podría dar lugar a un hiperaflujo pulmonar, por tanto a un mayor grado de edema pulmonar, y ser un factor de riesgo para el desarrollo de disfunción primaria del injerto.

3

Objetivos

OBJETIVOS

3.1 OBJETIVOS GENERALES

El objetivo común que llevó al diseño de esta Tesis Doctoral ha sido investigar el posible papel que podría tener la FVD en el desarrollo de DPI en el postoperatorio inmediato del TP. Así como, explorar la utilidad del strain-2D en la valoración del VD en los pacientes candidatos a TP.

3.2 OBJETIVO DEL TRABAJO 1

El objetivo principal del primer trabajo fue explorar de forma retrospectiva la posible implicación de la FVD en el desarrollo de DPI grave.

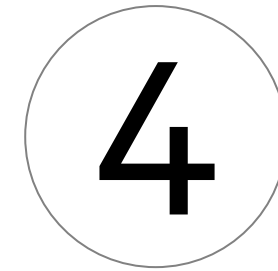
3.3 OBJETIVOS DEL TRABAJO 2

3.3.1 Objetivo Principal

El objetivo principal fue realizar una confirmación prospectiva del papel del VD en el desarrollo de DPI, tanto de forma invasiva mediante el índice cardíaco (IC) como no invasiva mediante strain-2D.

3.3.2 Objetivos secundarios

- Realizar una validación prospectiva del SLB, como subrogado del IC, como un predictor precoz y no invasivo del desarrollo de DPI grave.
- Proponer un modelo de estratificación del riesgo de desarrollo de DPI grave basado tanto en el SLB como en el IC.



Métodos

MÉTODOS

4.1 POBLACIÓN

4.1.1 Pacientes

En el estudio retrospectivo (Trabajo 1) se han incluido todos los pacientes trasplantados pulmonares ingresados en el Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Vall d'Hebron de Julio de 2010 a Junio de 2013.

En el estudio prospectivo (Trabajo 2) se incluyeron de forma prospectiva todos los pacientes trasplantados pulmonares que ingresaron en esta misma unidad de Julio de 2013 a Agosto de 2014.

4.1.2 Grupo Control

En el estudio retrospectivo se utilizó un grupo control en el que se incluyeron un total de 10 individuos. Dicho grupo control se apareó por sexo y edad con el grupo de pacientes.

4.2 DEFINICIÓN DE DPI

En ambos trabajos, se definió como resultado principal el desarrollo de DPI grave (DPI grado 3) en las primeras 72 horas postoperatorias.

De acuerdo con la definición propuesta por la ISHLT, se definió DPI grado 3 como la presencia de infiltrados pulmonares bilaterales en la radiografía de tórax consistentes con la presencia de edema, junto con una $\text{PaO}_2/\text{F}_1\text{O}_2$ menor de 200 mmHg^{24} . La evaluación de la presencia de DPI se realizó a las 6, 24, 48 y 72 horas tras el inicio de la reperfusión del injerto²⁴. En los trasplantados unipulmonares, se tuvo en cuenta únicamente la presencia de infiltrados en el pulmón implantado²⁴.

4.3 EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN DE VD

4.3.1 Ecocardiografía

Tanto en el estudio retrospectivo como en el prospectivo la FVD se valoró mediante ecocardiografía no sólo utilizando los parámetros clásicos (TAPSE, S', FAC e índice de Tei), sino también mediante Strain-2D.

Para la valoración de la FVD mediante Strain-2D se tuvo en cuenta únicamente la pared lateral del VD. La cual se dividió en un segmento basal, uno medio y otro apical. De cada uno de dichos segmentos se recogieron datos de “Strain” longitudinal (porcentaje de deformación miocárdica) y “Strain rate” (ratio de deformación).

Con respecto al momento en el que se realizó dicha exploración ecocardiográfica, en el estudio retrospectivo se analizaron las exploraciones realizadas durante la evaluación pretrasplante (durante el año previo) y en el prospectivo se realizó justo inmediatamente antes de trasladar al paciente a quirófano.

4.3.2 Catéter de Arteria Pulmonar

En el estudio prospectivo se recogieron datos del catéter de arteria pulmonar justo después de su inserción en quirófano (paciente sedoanalgesiado y sometido a ventilación mecánica invasiva).

Para la valoración de la FVD se recogió el IC, volumen sistólico, fracción de eyección de VD, presiones de arteria pulmonar, resistencias vasculares pulmonares y presión de aurícula derecha.

5

Resultados

RESULTADOS

Todos los resultados de estos trabajos de investigación se presentan en forma de dos publicaciones científicas en las revistas Journal of Heart and Lung Transplantation y European Respiratory Journal cuyos factores de impacto son 5.611 y 7.125 respectivamente.

- Pérez-Terán P, Roca O, Rodríguez-Palomares J, Sacanell J, Leal S, Solé J, Rochera MI, Román A, Ruiz-Rodríguez JC, Gea J, Evangelista A, Masclans JR. Influence of right ventricular function on the development of primary graft dysfunction after lung transplantation. J Heart Lung Transplant. 2015; 34: 1423-1429.
- Pérez-Terán P, Roca O, Rodríguez-Palomares J, Zapatero A, Gea J, Serra J, Evangelista A, Masclans JR. Prospective validation of right ventricular role in primary graft dysfunction after lung transplantation. Eur Respir J. 2016; In press.

5.1. ARTÍCULO 1



ELSEVIER

The Journal of
Heart and Lung
Transplantation

<http://www.jhltonline.org>



Influence of right ventricular function on the development of primary graft dysfunction after lung transplantation

Purificación Pérez-Terán, MD,^{a,b} Oriol Roca, MD, PhD,^{a,c}
José Rodríguez-Palomares, MD, PhD,^d Judit Sacanell, MD,^a
Sandra Leal, MD,^a Joan Solé, MD, PhD,^e María I. Rochera, MD,^f
Antonio Román, MD, PhD,^g Juan C. Ruiz-Rodríguez, MD,^a
Joaquim Gea, MD, PhD,^{c,h,i} Arturo Evangelista, MD, PhD,^d
and Joan R. Masclans, MD, PhD^{c,i,j}

From the ^aCritical Care Department, Vall d'Hebron University Hospital, Institut de Recerca Vall d'Hebron (VHIR), Barcelona, Spain; ^bDepartament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain; ^cCibeRes (Ciber de Enfermedades Respiratorias), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain; ^dCardiology; ^eThoracic Surgery; ^fAnesthesiology and ^gRespiratory Departments, Vall d'Hebron University Hospital; ^hUniversitat Pompeu Fabra, Barcelona, Spain; ⁱRespiratory; and the ^jCritical Care Departments, Hospital del Mar - Parc de Salut Mar de Barcelona, Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM).

KEYWORDS:

primary graft dysfunction;
lung transplant;
right ventricle,
speckle-tracking
echocardiography

BACKGROUND: Primary graft dysfunction (PGD) remains a significant cause of lung transplant postoperative morbidity and mortality. The underlying mechanisms of PGD development are not completely understood. This study analyzed the effect of right ventricular function (RVF) on PGD development.

METHODS: A retrospective analysis of a prospectively assessed cohort was performed at a single institution between July 2010 and June 2013. The primary outcome was development of PGD grade 3 (PGD3). Conventional echocardiographic parameters and speckle-tracking echocardiography, performed during the pre-transplant evaluation phase up to 1 year before surgery, were used to assess preoperative RVF.

RESULTS: Included were 120 lung transplant recipients (LTr). Systolic pulmonary arterial pressure (48 ± 20 vs 41 ± 18 mm Hg; $p = 0.048$) and ischemia time (349 ± 73 vs 306 ± 92 minutes; $p < 0.01$) were higher in LTr who developed PGD3. Patients who developed PGD3 had better RVF estimated by basal free wall longitudinal strain (BLS; $-24\% \pm 9\%$ vs $-20\% \pm 6\%$; $p = 0.039$) but had a longer intensive care unit length of stay and mechanical ventilation and higher 6-month mortality. BLS $\geq -21.5\%$ was the cutoff that best identified patients developing PGD3 (area under the receiver operating characteristic curve, 0.70; 95% confidence interval, 0.54–0.85; $p = 0.020$). In the multivariate analysis, a BLS $\geq -21.5\%$ was an independent risk factor for PGD3 development (odds ratio, 4.56; 95% confidence interval, 1.20–17.38; $p = 0.026$), even after adjusting for potential confounding.

CONCLUSIONS: A better RVF, as measured by BLS, is a risk factor for severe PGD. Careful preoperative RVF assessment using speckle-tracking echocardiography may identify LTrs with the highest risk of developing PGD.

J Heart Lung Transplant 2015;34:1423–1429

© 2015 International Society for Heart and Lung Transplantation. All rights reserved.

Despite significant progress in recent decades, the morbidity associated with lung transplant (LT) remains unacceptably high.^{1–3} Primary graft dysfunction (PGD) is a form of acute respiratory distress syndrome that occurs in the first 72 hours after allograft reperfusion in LT recipients (LTrs).⁴ It remains the most common early complication of LT and contributes significantly to patients' morbidity and mortality.^{1,2,5–7} PGD is the end result of a series of hits occurring from the time of brain death to the time of lung reperfusion. Ischemia-reperfusion injury has been identified as its main cause.⁸

Preoperative pulmonary hypertension (PH) is common among patients with respiratory diseases who are undergoing LT⁹ and is associated with worse outcomes.^{10,11} One possible explanation for this link is PGD.^{12,13} In fact, a recent meta-analysis has identified primary PH and mean pulmonary arterial pressure (mPAP) as significant risk factors for severe PGD development.⁷ Several studies have analyzed factors involved in the pathogenesis of PH and PGD in LTr, including a greater endothelial injury from hemodynamic forces, inherent abnormalities in coagulation or inflammation, platelet activation, and cell adhesion.^{14,15} But its underlying mechanism is not completely understood. It has also been hypothesized that an exacerbation of ischemic-reperfusion lung injury, due to the hemodynamic forces caused by a "well-trained" hyperdynamic right ventricle (RV) contracting against a reduced pulmonary vascular resistance of the implanted lungs, may also play a role in PGD development.^{8,16} To our knowledge, however, the role of RV in the development of PGD has not been clarified.

The assessment of RV function (RVF) has become increasingly important in the management of patients with PH.^{17,18} This may also be the case in LTrs. Quantification of RVF remains a challenge; because of its complex geometry, conventional 2-dimensional (2D) echocardiography does not provide a comprehensive evaluation.¹⁹ Speckle-tracking echocardiography is a relatively new, non-invasive method to estimate RVF by means of the analysis of wall deformation that has been widely applied to the left ventricle.^{20,21} More recently, it has been shown to highlight changes in RVF, particularly in PH.^{22,23} Furthermore, free wall 2D-strain quantifies the longitudinal RVF, which is one of the main mechanisms of blood ejection from the RV^{24,25} and makes it possible to differentiate active from passive motion regardless of the Doppler angle.^{25–27}

The main objective of this study was to analyze the possible role of RVF in severe PGD development. We hypothesized that pulmonary hyperflow generated by a "well-trained" RV, facing reduced pulmonary vascular

resistance after LT, may generate a higher degree of pulmonary edema and hence may be a risk factor for PGD development. To assess this possibility we evaluated RVF using conventional echocardiography techniques and speckle-tracking echocardiography.

Methods

The Vall d'Hebron University Hospital Clinical Research Ethics Committee approved this study (PR (AG) 144/2013). The need for informed consent was waived because of the non-interventional nature of the study.

Study design

A retrospective analysis of a prospectively assessed cohort was performed at a single institution (Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain). All LTrs admitted between July 2010 and June 2013 were included. Healthy individuals matched by age and sex were used as controls.

Study population

Considered for inclusion were 182 LTrs, of whom 62 were excluded for lack of systolic PAP (sPAP) data (Figure 1). In addition to echocardiographic or cardiac catheterization sPAP data, demographic data (sex, age, and lung pathology) were recorded. Also collected were data regarding intraoperative multiple transfusion, use of inhaled nitric oxide (iNO), cardiopulmonary bypass, and ischemic time.

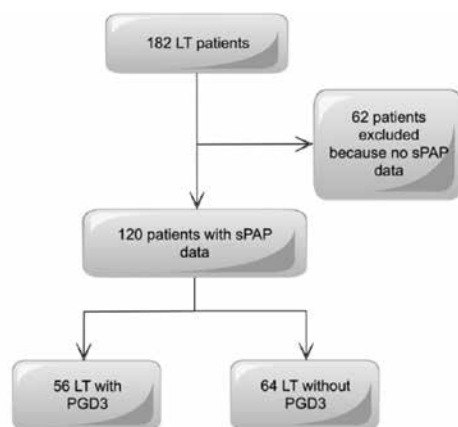
Because current guidelines stress the lack of normative data regarding RV strain,¹⁹ 20 healthy volunteers recruited from the database of the Vall d'Hebron Hospital Echocardiography Department and matched for age and sex were included as a control group.

Definition of primary graft dysfunction

The primary outcome was PGD grade 3 (PGD3) recorded during the first 72 hours after surgery. In accordance with the report of the International Society for Heart and Lung Transplantation Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction, PGD3 was defined as the presence of radiographic infiltrates consistent with pulmonary edema and a partial pressure of arterial oxygen (Pao₂/fraction of inspired oxygen (FiO₂) ratio of less than 200 mm Hg.⁴ PGD3 development was evaluated at 6, 24, 48, and 72 hours after the start of graft perfusion.⁴ The Pao₂/FiO₂ ratio was carefully measured in mechanically ventilated patients. Patients who were not intubated at the time of the Pao₂/FiO₂ measurement were graded as no PGD3.⁴ PGD3 development in the single-lung recipients was determined by a Pao₂/FiO₂ ratio of less than 200 mm Hg and the presence of radiographic infiltrates in the implanted lung.⁴

Reprint requests: Purificación Pérez-Terán, MD, Critical Care Department, Vall d'Hebron University Hospital, Pg. Vall d'Hebron 119-129, 08035, Barcelona, Spain. Telephone: +34-932-74-62-09. Fax: +34-932-74-60-62.

E-mail address: puperez@vhebron.net



LT: Lung Transplant, sPAP: Systolic Pulmonary Arterial Pressure, PGD3: Pulmonary Graft Dysfunction Grade 3

Figure 1 Recruitment flowchart.

The researchers who graded PGD were blinded to the echocardiographic results and other clinical findings.

Definition of PH

In accordance with European and American Guidelines, sPAP was measured by right-sided heart cardiac catheterization (RHC) or alternatively by echocardiography.^{28,29} In both cases, sPAP was obtained at the time of LT evaluation. sPAP echocardiography measures were attempted in all patients based on the modified Bernoulli equation: $sPAP = 4v^2 + \text{right atrial pressure}$, where v is the peak velocity of the tricuspid regurgitation jet and the right atrial pressure was estimated by the collapsibility of the inferior vena cava on inspiration.¹⁹

Echocardiography

We collected data from echocardiograms performed by expert echocardiographers from the Cardiology Department during LT evaluation (acquired during the year before the LT). Routine digital gray scale 2D and tissue Doppler cine loops were obtained in accordance with current guidelines.³⁰ RVF was evaluated from apical 4-chamber images.¹⁹ After images were acquired, an expert echocardiographer performed the blinded off-line study.

Conventional echocardiographic assessment of the RV was performed using 3 different parameters. First, RV fractional area change was obtained by tracing the RV endocardium in systole and diastole and was calculated as follows: $\text{RV fractional area change} = [(\text{RV end-diastolic area} - \text{RV end-systolic area}) / \text{RV end-diastolic area}] \times 100\%$.

Second, the tricuspid annular plane systolic excursion was calculated as the total excursion of free wall tricuspid annulus from its highest position to the peak descent during ventricular systole by means of the M-mode.

Finally, the Doppler-derived tricuspid lateral annular systolic velocity was measured by the peak systolic velocity of the lateral corner of the tricuspid annulus.¹⁹

Speckle-tracking echocardiography of the RV free wall was performed using a routine gray-scale modified apical 4-chamber

view.¹⁹ The measurements were performed off-line with dedicated EchoPAC BT08 software (GE Vingmed Ultrasound). The RV free wall was divided into 3 standard segments (basal, middle, and apical) and time-strain curves were generated. We evaluated only the RV free wall because previous studies have demonstrated a good correlation between free wall RV 2D strain, RV ejection, and RV end-systolic volume measured using cardiac magnetic resonance imaging.^{19,22,25,26}

Longitudinal strain and strain rate data were collected. Longitudinal strain measures the percentage of myocardial deformation. As the RV contracts, the muscle shortens in the longitudinal and circumferential dimensions (negative strain). Strain rate measures the time course of deformation.

Outcome measures

The primary outcome was to study the relationship between PGD3 development and preoperative RVF. Secondary outcomes analyzed were other possible risk factors for PGD3 development, morbidity, and mortality, as well as the characterization of LTr RVF changes by conventional ultrasound methods and 2D strain.

Statistical analysis

The statistical analysis was performed with SPSS 18.0 software (IBM Corp, Armonk, NY). Baseline characteristics were expressed as mean \pm standard deviation for continuous variables and frequencies (percentage) for categorical variables. Comparisons between groups were made with the chi-square or Fisher's test for categorical variables and analysis of variance or Student's t -test for continuous variables. Differences in these variables were assessed according to PGD3 development. Comparisons were considered significant in the presence of a p -value of <0.05 .

Discrimination of significant variables was tested by calculating the area under the receiver operating characteristic curve. Multivariate logistic regression was used to identify the variables that were independently associated with PGD3 development. Variables with $p < 0.1$ in the univariate analysis were introduced into the multivariate model.

Finally, we assessed the effect of all potential confounding variables on the variables that were independently associated with the development of PGD3. Confounding was defined as a change in the odds ratio (OR) of 15% or greater on adjustment. To prevent model overfitting, we introduced all potential confounding variables one at a time.

Results

Included were 120 LTrs, of whom 46% developed PGD3 in the first 72 hours of the post-operative period (Figure 1). Table 1 reports the pre-operative, intraoperative, and post-operative characteristics and outcomes of the LTrs included in our study. Patients with PGD3 presented higher preoperative sPAP (48 ± 20 vs 41 ± 18 mm Hg; $p = 0.048$), a longer ischemic time (349 ± 73 vs 306 ± 92 minutes; $p = 0.005$), and a higher use of intraoperative iNO (63% vs 19%; $p < 0.001$). Patients who developed PGD3 in the early post-operative period had a longer intensive care unit (ICU) length of stay (40 ± 35 vs 25 ± 35 days; $p = 0.032$), length of mechanical ventilation (34 ± 35 vs 20 ± 34 days; $p = 0.037$), and also higher ICU (16% vs

3%; $p = 0.023$), 90-day (14% vs 3%; $p = 0.044$), and 6-month mortality (25% vs 8%; $p = 0.027$).

Compared with healthy volunteers, LTrs presented a worse RVF (Table 2). However, basal longitudinal strain (BLS) was higher (better RVF) in LTrs who developed PGD3 ($-24\% \pm 9\%$ vs $-20\% \pm 6\%$; $p = 0.039$; Table 3). BLS $\geq -21.5\%$ was the cutoff that best identified patients developing PGD3 (area under the receiver operating characteristic curve, 0.70; 95% confidence interval [CI], 0.54–0.85), with a sensitivity of 68%, specificity of 64%, positive predictive value of 62%, and negative predictive value of 70% ($p = 0.020$). However, the positive likelihood ratio was 2.45. This means that, for a pre-test PGD3 incidence of 46%, the incidence would be 31% if BLS were $< -21.5\%$ and might increase to 161% if BLS were $\geq -21.5\%$. Therefore, a BLS $\geq -21.5\%$ increases the probability of PGD3 by 30%.

All variables with $p < 0.1$ in the univariate analysis were included in a multivariate model to identify risk factors independently associated with PGD3 development. iNO was not included because in all probability it was used mainly to treat intraoperative hypoxemia secondary to the appearance of PGD and might therefore be considered as a consequence rather than a risk factor. A BLS $\geq -21.5\%$ was the only variable independently associated with PGD3 development

(odds ratio, 4.56; 95% CI, 1.20–17.38; $p = 0.026$; Table 4). Finally, to assess the effect of potential confounding, several models were also constructed including BLS (as the independent risk factor of PGD3) and other potential confounding variables (Table 5). No effect of confounding variables on BLS was observed, and the effect of BLS on PGD3 development was significant at all times.

Discussion

This study tries to evaluate the role of RVF in the pathogenesis of PGD, and 2 important results should be highlighted. First, PGD had an important effect on short-term and long-term morbidity and mortality. Second, we demonstrate that a better RVF, measured by BLS, is an independent risk factor for PGD3 development even after adjusting for potential confounding. This result provides new evidence to further our understanding of PGD pathophysiology.

The incidence of PGD3 varies between 12% and 32% depending on the time chosen for grading.^{1,2,7,13,31} A PGD3 incidence of 46% results from selecting the most severe grade recorded during the 72-hour period. However, 72-hour PGD3 incidence is approximately 17%. The point is that PGD remains a significant cause of post-transplantation

Table 1 Lung Transplant Recipient Characteristics Versus Primary Graft Dysfunction Grade 3

Characteristics ^a	No PGD3 (n = 64)	PGD3 (n = 56)	OR	95% CI	p-value
Pre-operative					
Age, years	55 \pm 11	51 \pm 11	0.97	0.94–1.00	0.065
Male gender	36 (56)	36 (64)	0.71	0.34–1.49	0.456
Body mass index, kg/m ²	26 \pm 8	27 \pm 5	0.27	–4.17 to 2.65	0.658
Etiology					
Pulmonary fibrosis	18 (28)	10 (36)	1.420.58	0.66–3.07	0.697
COPD	34 (53)	23 (41)	1.16	0.28–1.19	
Pulmonary hypertension	5 (8)	10 (9)	0.56	0.32–4.22	
Cystic fibrosis	3 (5)	2 (4)	1.76	0.50–6.39	
Others	4 (6)	6 (11)		0.28–10.90	
Systolic PAP, mm Hg	41 \pm 18	48 \pm 20	1.06	1.01–1.13	0.048
Intraoperative					
Procedure type					
Single-lung transplant	33 (52)	20 (36)	0.52	0.25–1.09	0.098
Bilateral-lung transplant	41 (48)	26 (64)	1.91	0.02–3.99	
CPB use	14 (22)	20 (30)	0.96	0.37–2.52	0.305
Inhaled nitric oxide use	12 (19)	35 (63)	7.22	3.15–16.54	<0.001
Multiple transfusions	19 (30)	17 (40)	1.54	0.72–3.31	0.333
Ischemic time, min	306 \pm 92	349 \pm 73	1.01	1.00–1.01	0.005
Post-operative					
Mortality					
ICU	2 (3)	9 (16)	5.95	1.23–28.77	0.023
28 days	1 (2)	5 (9)	6.18	0.67–54.56	0.096
90 days	2 (3)	8 (14)	5.17	1.05–25.45	0.044
6 months	4 (8)	12 (25)	4.08	1.22–13.70	0.027
ICU length of stay, days	25 \pm 35	40 \pm 35	1.01	1.00–1.02	0.032
MV length, days	20 \pm 34	34 \pm 35	1.01	1.00–1.02	0.037

CI, confidence interval; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CPB, cardiopulmonary bypass; ICU, intensive care unit; MV, mechanical ventilation; OR, odds ratio; PAP, pulmonary arterial pressure; PGD3, primary graft dysfunction grade 3.

^aContinuous data are presented as mean \pm standard deviation and categorical data as number (%).

Table 2 Right Ventricular Function in Controls Versus Lung Transplant Recipients

Variables	Control group (n = 20)	LTrs (n = 120)	p-value
	Mean ± SD	Mean ± SD	
FAC, %	50 ± 9	38 ± 10	<0.001
TAPSE, mm	22 ± 3	20 ± 4	0.032
S', cm/sec	13.0 ± 1.1	12.0 ± 3.0	0.189
Longitudinal strain, %			
Free wall	-25 ± 5	-18 ± 6	<0.001
Basal	-31 ± 9	-22 ± 8	<0.001
Medium	-27 ± 6	-19 ± 6	<0.001
Apical	-18 ± 6	-13 ± 6	0.002
Strain rate, s ⁻¹			
Basal	2.53 ± 0.82	2.15 ± 0.94	0.120
Medium	1.66 ± 0.41	1.54 ± 0.72	0.497
Apical	1.22 ± 0.35	1.29 ± 0.52	0.590

FAC, fractional area change; LTr, lung transplant recipients; S', Doppler-derived tricuspid lateral annular systolic velocity; SD, standard deviation; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion.

morbidity and mortality. Reported 30-day mortality rates of patients who develop PGD are nearly 8 times higher. PGD also leads to increased length of mechanical ventilation and ICU stay, increased peri-operative complications, and poor functional outcomes.^{1,7}

Despite the significant morbidity and mortality in patients who develop PGD, the associated risk factors remain controversial. A recent meta-analysis showed that female gender, pre-operative diagnosis of pulmonary fibrosis or primary PH, use of cardiopulmonary bypass, multiple transfusions, and mPAP were significantly and consistently associated with development of PGD.⁷ Our study observed no differences in gender, pre-operative diagnosis, use of CPB or multiple transfusions; however, we found that a longer ischemic time is related to the development of PGD.^{8,13} Intraoperative use of iNO was more frequent in patients with PGD but should not be considered a risk factor for PGD but a consequence of the

appearance of intraoperative hypoxemia.^{7,8} However, we cannot rule out the possible role of iNO in decreasing RV afterload and enhancing RVF.

Primary PH is the most significant risk factor for PGD.^{11,14,32} As we pointed out above, the results of a recent meta-analysis showed strong associations between primary PH and mPAP with PGD.⁸ We also observed an association between sPAP and PGD3; however, the reason for this is not fully understood. Christie et al¹² showed that the diagnosis of primary PH was even more strongly associated with an increased risk of PGD after adjustment for recipient PAP. This suggests that factors other than the absolute value of PAP may be important in the pathogenesis of PGD. RV afterload is acutely reduced immediately after LT, leading to an increase in pulmonary blood flow and therefore a greater shear stress, which causes capillary leak and impairs graft function.^{8,14,15} Thus, PAP, or perhaps right cardiac output, during the initial 10 minutes after lung reperfusion is of prime importance, because a rapid perfusion after a period of ischemia may exacerbate the existing ischemia-reperfusion injury and increase pulmonary edema generation.^{32,33} That patients with pulmonary diseases and PH can also present a secondary RV dysfunction is also well known. This myocardial involvement may be variable, and some patients may present a hyperdynamic or compensatory response preceding the development of RV dysfunction.²³ Thus, a LTr with a normal or hyperdynamic RV will have a higher pulmonary blood flow after pulmonary implantation. For this reason, RVF can be also considered as a possible risk factor of PGD. We hypothesized that, regardless of PAP, patients with better RVF may present a greater pulmonary flow after LT and a higher risk of PGD as a consequence.

Quantification of RVF remains a challenge, however, because of its complex geometry.¹⁹ Conventional 2D echocardiography does not allow a comprehensive evaluation because of the RV's complex crescent-shaped structure, wrapped around the left ventricle.³⁰ Speckle-tracking echocardiography has been recently introduced for the

Table 3 Right Ventricular Function in Lung Transplant Recipients Versus Primary Graft Dysfunction Grade 3

Variable	LRV	No PGD3 (n = 64)	PGD3 (n = 56)	OR	95% CI	p-value
		Mean ± SD	Mean ± SD			
FAC, %	35	37 ± 9	40 ± 11	1.03	0.97–1.09	0.353
TAPSE, mm	16	21 ± 4	20 ± 4	0.95	0.87–1.05	0.316
S', cm/sec	10	12.0 ± 3.0	12.0 ± 3.5	1.01	0.84–1.22	0.913
LS, %						
Free wall	-19	-18 ± 5	-19 ± 7	1.03	0.94–1.13	0.558
Basal	-18	-20 ± 6	-24 ± 9	1.09	1.00–1.19	0.039
Medium	-20	-19 ± 6	-19 ± 9	1.01	0.94–1.09	0.807
Apical	-19	-14 ± 6	-12 ± 8	0.96	0.89–1.05	0.368
Strain rate, s ⁻¹						
Basal	0.70	1.93 ± 1.00	2.34 ± 0.86	0.61	0.32–1.20	0.145
Medium	0.85	1.44 ± 0.51	1.63 ± 0.69	0.67	0.28–1.61	0.368
Apical	0.86	1.27 ± 0.10	1.30 ± 0.56	0.87	0.30–2.52	0.802

CI, confidence interval; FAC, fractional area change; LRV, low reference values; LS, longitudinal strain; OR, odds ratio; S', Doppler-derived tricuspid lateral annular systolic velocity; SD, standard deviation; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion.

Table 4 Multivariate Analysis for Primary Graft Dysfunction Grade 3 Development

Variable	β	SE	OR	95% CI	p-value
Age, years	-0.003	0.028	0.10	0.94–1.95	0.906
Procedure type	-0.321	0.599	0.73	0.22–2.35	0.592
Ischemia time, min	0.005	0.005	1.01	0.10–1.02	0.310
Systolic PAP, mm Hg	0.010	0.014	1.01	0.98–1.04	0.508
BLS ≥ -21.5, %	-1.517	0.683	4.56	1.20–17.38	0.026

β, regression coefficient; BLS, basal free wall longitudinal strain; PAP, pulmonary arterial pressure; SE, standard error.

evaluation of global and regional RVF. Speckle-tracking assesses myocardial deformation without being limited by the Doppler beam angle,²⁶ allows active motion to be differentiated from passive motion,²⁷ and is more effective for evaluating subtle changes than other conventional echocardiographic techniques. Further, speckle-tracking has a good intraobserver and interobserver agreement, with low bias.^{22,23}

In this regard, RV free wall longitudinal strain quantifies the longitudinal RV systolic function, which is one of the main mechanisms of blood ejection from RV²⁵ and correlates significantly with the RV ejection fraction measured using cardiac magnetic resonance.^{19,22,25} However, previous studies of patients with PH have demonstrated that RV pressure overload reduces global and regional RV strain and increases regional heterogeneity.^{17,25,26,34} Owing to the progressive nature of the disease, the apical segments are the most affected and are then compensated for by the middle and basal RV region, which becomes the main determinant of the RV cardiac output.³⁵ Therefore, in these patients, the basal level segment is an accurate and reproducible estimator of RVF.³⁶

In our study, comparing the RVF of the control group and LTrs we observed decreases in conventional echocardiography parameters (except Doppler-derived tricuspid lateral annular systolic velocity) and longitudinal strain but not in strain rate. It is important to consider that (with the exception of apical longitudinal strain) all echocardiography parameters are within normal range.¹⁹ However, analyzing the RVF of LTrs who developed PGD3, we observed that they have a higher BLS, meaning that LTrs with better RVF have a higher prevalence of PGD3. Furthermore, patients with a BLS ≥ -21.5% have an increased risk of developing severe PGD. These results argue in favor of performing a speckle-tracking echocardiography study in the echocardiography evaluation of LTrs to identify patients with a higher risk of developing PGD3.

These findings are especially important for 2 reasons. First, they provide further evidence of the pathophysiology of PGD. Second, they might allow an assessment of the effectiveness of new potential treatment strategies, such as the progressive intraoperative reintroduction of pulmonary flow, in patients with a high risk of PGD development in whom these strategies could provide more benefits in reducing pulmonary edema.^{8,32,33}

This study has some limitations. First, donor characteristics were not available because of its retrospective nature, and the time between echocardiographic evaluation and LT

was variable. Moreover, even though more than 100 patients were included, the possibility of a β-type error cannot be entirely ruled out. Therefore, the results obtained need to be confirmed in a prospective study in which echocardiography is evaluated immediately before LT.

Second, the speckle-tracking technique involves manual tracing of the endocardial border, which requires special care and may be particularly difficult in the apical regions of the free wall.

Finally, not all sPAP data were recorded from RHC; some data were obtained by echocardiography. However, in the 32 patients who had RHC and echocardiography sPAP data, mean catheterization sPAP was 46 ± 25 mm Hg and the mean echocardiography sPAP was 50 ± 26 mm Hg (p = 0.148), with a correlation coefficient of 0.77 (p < 0.01). Therefore, the 2 methods produced broadly similar clinical results.

Nevertheless, despite these potential limitations, this study demonstrates the importance of RVF in the appearance of PGD. We believe that the results provide new evidence regarding the pathophysiology of PGD, which is the most common early complication of LT and contributes significantly to patient morbidity and mortality. Understanding the mechanisms that lead to PGD is vital for designing therapeutic strategies focused on PGD prevention that can improve outcomes in LTr patients.

In summary, the present study demonstrates that RVF, measured by BLS, is an independent risk factor for severe PGD development. Therefore, accurate preoperative RVF assessment by means of 2D-strain is essential to identify LTrs at a higher risk of PGD development who would benefit the most from an extremely careful peri-operative management strategy able to limit pulmonary overflow.

Table 5 Bivariate Analysis of Association of Basal Free Wall Longitudinal Strain ≥ 21.5% With Primary Graft Dysfunction Grade 3

Variable	OR	95% CI	p-value
Unadjusted base model	3.72	1.11–12.45	0.033
Base model adjusted for			
Age, years	3.71	1.09–12.55	0.035
Procedure type	3.73	1.11–12.54	0.034
Ischemia time, min	4.14	1.18–14.48	0.026
Systolic PAP, mm Hg	4.14	1.17–14.65	0.027

CI, confidence interval; OR, odds ratio; PAP, pulmonary artery pressure.

Disclosure statement

P.P.-T received support from a “Rio Hortega” grant (Ref. CM12/00216) from the Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación.

None of the authors has a financial relationship with a commercial entity that has an interest in the subject of the presented manuscript or other conflicts of interest to disclose.

References

- Christie JD, Sager JS, Kimmel SE, et al. Impact of primary graft failure on outcomes following lung transplantation. *Chest* 2005;127:161-5.
- Christie JD, Kotloff RM, Ahya VN, et al. The effect of primary graft dysfunction on survival after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1312-6.
- Leal S, Sacanell J, Riera J, Masclans JR, Rello J. Early postoperative management of lung transplantation. *Minerva Anestesiol* 2014;80:1234-45.
- Christie JD, Carby M, Bag R, et al. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction part II: definition. A consensus statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:1454-9.
- Prekker ME, Nath DS, Walker AR, et al. Validation of the Proposed International Society for Heart and Lung Transplantation grading system for primary graft dysfunction after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:371-8.
- Arcasoy SM, Fisher A, Hachem RR, et al. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction part V: predictors and outcomes. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:1483-8.
- Liu Y, Liu Y, Su L, et al. Recipient-related clinical risk factors for primary graft dysfunction after lung transplantation: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e92773.
- De Perrot M, Liu M, Waddell TK, Keshavjee S. Ischemia-reperfusion-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:490-511.
- Shorr AF, Wainright JL, Cors CS, et al. Pulmonary hypertension in patients with pulmonary fibrosis awaiting lung transplant. *Eur Respir J* 2007;30:715-21.
- Barr ML, Kawut SM, Whelan TP, et al. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction part IV: recipient-related risk factors and markers. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:1468-82.
- Whelan TPM, Dunitz JM, Kelly RF, et al. Effect of preoperative pulmonary artery pressure on early survival after lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:1269-74.
- Christie JD, Kotloff RM, Pochettino A, et al. Clinical risk factors for primary graft failure following lung transplantation. *Chest* 2003;124:1232-41.
- Whitson BA, Nath DS, Johnson AC, et al. Risk factors for primary graft dysfunction after lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:73-80.
- Christie JD, Robinson N, Ware LB, et al. Association of protein C and type 1 plasminogen activator inhibitor with primary graft dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:69-74.
- Covarrubias M, Ware LB, Kawut SM, et al. Plasma intercellular adhesion molecule-1 and von Willebrand factor in primary graft dysfunction after lung transplantation. *Am J Transplant* 2007;7:2573-8.
- Wrobel JP, Thompson BR, Snell GI, et al. Preoperative echocardiographic-defined moderate-severe pulmonary hypertension predicts prolonged duration of mechanical ventilation following lung transplantation for patients with COPD. *Lung* 2012;190:635-43.
- Pirat B, McCulloch ML, Zoghbi W. Evaluation of global and regional right ventricular systolic function in patients with pulmonary hypertension using a novel speckle tracking method. *Am J Cardiol* 2006;98:699-704.
- Grapsa J, Dawson D, Nihoyannopoulos P. Assessment of right ventricular structure and function in pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Ultrasound* 2011;19:115-25.
- Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:685-713.
- Marwick TH. Measurement of strain and strain rate by echocardiography: ready for prime time? *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1313-27.
- Bussadori C, Moreo A, Di Donato M, et al. A new 2D-based method for myocardial velocity strain and strain rate quantification in a normal adult and paediatric population: assessment of reference values. *Cardiovasc Ultrasound* 2009;7:8.
- Motoji Y, Tanaka H, Fukuda Y, et al. Efficacy of right ventricular free-wall longitudinal speckle-tracking strain for predicting long-term outcome in patients with pulmonary hypertension. *Circ J* 2013;77:756-63.
- Matias C, Isla LP, Vasconcelos M, et al. Speckle-tracking-derived strain and strain-rate analysis: a technique for the evaluation of early alterations in right ventricle systolic function in patients with systemic sclerosis and normal pulmonary artery pressure. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2009;10:129-34.
- Rushmer RF, Crystal DK. Changes in configuration of the ventricular chambers during the cardiac cycle. *Circulation* 1951;4:211-8.
- Fukuda Y, Tanaka H, Sugiyama D, et al. Utility of right ventricular free wall speckle-tracking strain for evaluation of right ventricular performance in patients with pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:1101-8.
- Meris A, Faletta F, Conca C, et al. Timing and magnitude of regional right ventricular function: a speckle tracking-derived strain study of normal subjects and patients with right ventricular dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:823-31.
- Tanaka H, Nesser HJ, Buck T, et al. Dyssynchrony by speckle-tracking echocardiography and response to cardiac resynchronization therapy: results of the Speckle Tracking and Resynchronization (STAR) study. *Eur Heart J* 2010;31:1690-700.
- Galiè N, Hooper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009;30:2493-537.
- McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. *Circulation* 2009;119:2250-94.
- Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1440-63.
- Diamond JM, Lee JC, Kawut SM, et al. Clinical risk factors for primary graft dysfunction after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:527-34.
- Bhabra MS, Hopkinson DN, Shaw TE, et al. Controlled reperfusion protects lung grafts during a transient early increase in permeability. *Ann Thorac Surg* 1998;65:187-92.
- Pierre AF, DeCampos KN, Liu M, et al. Rapid reperfusion causes stress failure in ischemic rat lungs. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;116:932-42.
- Leung DY, Ng AC. Emerging clinical role of strain imaging in echocardiography. *Heart Lung Circ* 2010;19(161-74):6.
- Calcuttea A, Lindqvist P, Soderberg S, et al. Global and regional right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *Echocardiography* 2014;31:164-71.
- Vitarelli A, Conde Y, Cimino E, et al. Assessment of right ventricular function by strain rate imaging in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006;27:268-75.

5.2 ARTÍCULO 2

PROSPECTIVE VALIDATION OF RIGHT VENTRICULAR ROLE IN PRIMARY GRAFT DYSFUNCTION AFTER LUNG TRANSPLANTATION

Purificación Pérez-Terán MD^{a,b}, Oriol Roca MD, PhD^{c,d}, José Rodríguez-Palomares MD^e, Juan C Ruiz-Rodríguez MD, PhD^c, Ana Zapatero MD^a, Joaquim Gea MD, PhD^{d,f,g}, Joaquim Serra MD, PhD^c, Arturo Evangelista MD, PhD^e, Joan R Masclans MD, PhD^{a,d,g}.

^aCritical Care Department, Hospital del Mar-Parc de Salut Mar, Institut Mar d'Investigacions mèdiques (IMIM), Barcelona, Spain. ^bDepartament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain. ^cCritical Care Department, Vall d'Hebron University Hospital, Institut de Recerca Vall d'Hebron (VHIR), Barcelona, Spain. ^dCibeRes (Ciber de Enfermedades Respiratorias), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain. ^eCardiology Department, Vall d'Hebron University Hospital, Institut de Recerca Vall d'Hebron (VHIR), Barcelona, Spain. ^fRespiratory Department, Hospital del Mar-Parc de Salut Mar, Institut Mar d'Investigacions mèdiques (IMIM), Barcelona, Spain. ^gUniversitat Pompeu Fabra, Barcelona, Spain.

Corresponding author:

Purificación Pérez-Terán, MD.
Critical Care Department, Hospital del Mar-Parc de Salut Mar.
Passeig Marítim, 25-29, 08003, Barcelona, Spain.
Tel/FAX: 932483014/932483968
E-mail: pperez@parcdesalutmar.cat

DISCLOSURE: Authors have no conflicts of interest to declare.

GRANT ACKNOWLEDGMENTS: Dr. Pérez-Terán is the recipient of a “Rio Hortega” grant (Ref. CM12/00216) from the Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación.

RUNNING HEAD: Right ventricle and primary graft dysfunction after lung transplantation.

WORD COUNT: Abstract: 249. Main text: 3762.

ABSTRACT

Background: Primary graft dysfunction is a significant cause of lung transplant morbidity and mortality, but its underlying mechanisms are not completely understood.

Aims of the study: 1) to confirm that right ventricular function is a risk factor for severe primary graft dysfunction; 2) to propose a clinical model for predicting the development of severe primary graft dysfunction.

Methods: A prospective cohort study was performed over 14 months. The primary outcome was development of primary graft dysfunction grade 3. An echocardiogram was performed immediately before transplantation, measuring conventional and speckle-tracking parameters. Pulmonary artery catheter data were also measured. A classification and a regression tree were made to identify prognostic models for the development of severe graft dysfunction.

Results: Seventy lung transplant recipients were included. Patients who developed severe primary graft dysfunction had better right ventricular function, as estimated by cardiac index (3.5 ± 0.8 vs. 2.6 ± 0.7 l/min*m²; $p < 0.01$) and basal longitudinal strain (-25.7 ± 7.3 vs. $-19.5 \pm 6.6\%$; $p < 0.01$). Regression tree analysis provided an algorithm based on the combined use of three variables (Basal longitudinal strain, pulmonary fibrosis disease and ischemia time), allowing accurate preoperative discrimination of three distinct subgroups with low (11 to 20%), intermediate (54%) and high (75%) risk of severe primary graft dysfunction (AUROC 0.81).

Conclusions: Better right ventricular function is a risk factor for the development of severe primary graft dysfunction. Preoperative estimation of right ventricular function could allow early identification of recipients at increased risk, who would benefit the most from careful perioperative management in order to limit pulmonary overflow.

INTRODUCTION

Although lung transplantation (LT) has become an increasingly common procedure in recent years, it has consistently lagged behind other organs in terms of survival rates¹. Primary graft dysfunction (PGD) is a severe form of acute respiratory distress syndrome induced fundamentally by ischemia-reperfusion injury^{2,3}. Its prevalence varies between 12% and 55%, depending on the time point chosen for grading^{1,4,5}, and it remains a significant cause of post-transplantation morbidity and mortality^{1,4,6-8}. Consequently, identification of the risk factors associated with the appearance of PGD is an issue of great clinical interest; it would broaden our understanding of PGD pathophysiology, and would thus aid the design of new treatments and the identification of high-risk patients likely to benefit the most from early specific interventions.

Several studies have aimed to identify the clinical risk factors associated with PGD development after LT^{2,4,8-11}. Preoperative pulmonary hypertension (PH) is one of the most frequently described^{4,8,9}. However, the pathophysiological mechanisms that underlie this association are not fully understood. One hypothesis is that the right ventricle (RV) may be a key element in the development of PGD. However, although the importance of the RV and its interactions with pulmonary circulation were demonstrated for the first time four centuries ago, this area remains largely understudied.

PH is common among patients with respiratory diseases who undergo LT¹². In these patients, right ventricular function (RVF) may vary from the normal to a compensated (hypertrophied) and, thereafter, a decompensated state¹³⁻¹⁵. An interesting hypothesis is that the hemodynamic forces of a “well-trained” hyperdynamic RV contracting against the reduced pulmonary vascular resistance of the implanted lungs may induce an exacerbation of ischemic-reperfusion lung injury and may thus play a role in the development of PGD^{16,17,18}. However, the quantification of RVF still remains a

challenge because, due to its complex geometry, conventional two-dimensional (2D) echocardiography does not provide a comprehensive evaluation¹⁹. Speckle-tracking echocardiography (STE) has been proposed as an alternative approach for determining RVF, allowing the quantification of myocardial deformation from standard 2D echocardiographic images without the problem of angle dependence²⁰. In a previous retrospective study, our group identified RVF (measured by basal longitudinal strain [BLS]), as a possible independent risk factor for severe PGD development⁵.

The main objective of the present study was to prospectively confirm that RVF is a risk factor for PGD. Secondly, we also aimed to perform a prospective validation of BLS as a surrogate of invasive cardiac index (CI) as a useful non-invasive predictor of severe PGD development. And finally, we aimed to create a feasible, easy-to-use model to predict severe PGD development using classification and regression tree analysis (CART).

MATERIAL AND METHODS

Study design

A prospective cohort study was performed at a single institution (Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain). All lung transplant recipients (LTr) between July 2013 and August 2014 were included in the study. A transthoracic echocardiogram was performed in all patients immediately before entering the operating room. Patients with a poor quality acquisition of the RVF were excluded from the study. Pulmonary artery catheter data were measured with the Edwards CCOmbo System (Edwards, Irvine, USA) just after placement with the patient sedated and intubated. In addition to echocardiogram or pulmonary artery catheter data, patients' demographic data (gender, age, body mass index, and previous lung disease) were recorded. Data regarding pre-transplantation nutritional status (protein) and volemia (haemoglobin), intraoperative characteristics, procedure type, blood product transfusion, inhaled nitric oxide, cardiopulmonary bypass and lung ischemia time were also recorded.

The study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of Vall d'Hebron University Hospital (PR (AG) 144/2013), and all subjects gave informed consent before inclusion. Donor selection and intraoperative and postoperative management were performed in accordance with the protocols in place at Vall d'Hebron Hospital.

Primary graft dysfunction definition

The primary outcome was appearance of PGD grade 3 (PGD3) at any time-point during the first 72 hours post-surgery. The time-points for evaluation of PGD3 development were 6, 24, 48 and 72 hours after the start of graft perfusion². In accordance with the report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction², PGD3 was defined as the presence of radiographic infiltrates consistent with pulmonary edema and a PaO₂/F_iO₂ ratio less than 200mmHg. PaO₂/F_iO₂ ratio was accurately measured in mechanically ventilated patients. Patients who were not intubated at the time of

PaO₂/F₁O₂ measurement were graded as no PGD3². In the single lung transplants, PGD3 development was determined by a PaO₂/F₁O₂ ratio less than 200 mmHg and the presence of radiographic infiltrates in the implanted lung². Further, the researchers who graded PGD were blinded to the echocardiographic results and other clinical findings.

Standard Echocardiography

Transthoracic echocardiography was performed in accordance with the current guidelines²¹ using a portable echocardiograph (Vivid i, GE Medical Systems, Horten, Norway Vivid i, GE) equipped with a 2.5MHz transducer. RVF was evaluated from the modified apical 4-chamber view in accordance with current guidelines¹⁸. Conventional echocardiographic assessment of RVF was performed using four different parameters. First, the RV fractional area change was calculated as follows: RV fractional area change = (RV end-diastolic area – RV end-systolic area)/RV end-diastolic area x 100%. Second, the tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) was calculated as the total excursion of free wall tricuspid annulus from its highest position to its peak descent during ventricular systole by means of the M-mode. Third, Doppler-derived tricuspid lateral annular systolic velocity was measured by the peak systolic velocity of the lateral corner of the tricuspid annulus. And finally, myocardial performance index was measured by the tissue Doppler method in accordance with the current recommendations¹⁹. From the apical four-chamber view, left ventricular volumes were measured at end-systole and end-diastole and the left ventricle ejection fraction was calculated using Simpson's biplane model²¹. Left diastolic pattern was estimated using pulsed-wave Doppler recording, from which the E/A ratio was calculated. And finally, in order to estimate right atrial pressure and volemia status, inferior vein cava collapse was measured from the subcostal window perpendicular to the long axis and proximal to the junction of the hepatic veins¹⁹.

Speckle-Tracking Echocardiography

For STE analysis, apical 4-chamber view images were obtained using conventional 2D grayscale echocardiography, storing the images at end-expiration and with a stable electrocardiogram recording. Care was taken to obtain the best visualization of the RV, allowing accurate delineation of its endocardial border. Three consecutive heart cycles were recorded and averaged. The frame rate was set between 60 and 80 frames per second. The files recorded were analysed off-line using the commercially available EchoPAC analysis system (EchoPAC version BTO8, GE Vingmed Ultrasound, Waukesha, WI, USA). RV free-wall strain was derived by an accurate manual delineation of the endocardial border of the free wall only, obtaining a region of interest divided into three segments: basal, medial, and apical (*Figure 1*). We evaluated only the RV free wall because previous studies have demonstrated a good correlation between free wall RV 2D-strain, RV ejection and RV end-systolic volume measured using cardiac magnetic resonance and right heart catheterization^{19,22-26}. Longitudinal Strain (LS) and Strain Rate (Sr) data were collected. LS measures the percentage of myocardial deformation; as the RV contracts, the muscle shortens in the longitudinal and circumferential dimensions (negative strain). Sr measures the time course of the deformation.

Statistical analysis

Baseline characteristics were expressed as means (standard deviation) for continuous variables and frequencies (percentage) for categorical variables. Comparisons between groups were made with the Chi-square or Fisher's test for categorical variables, and analysis of the variance (ANOVA) or student T test for continuous variables, as appropriate. Differences in these variables were assessed according to PGD3 development. Comparisons were considered significant in the presence of a P value < 0.05. The Bonferroni method was used to correct multiple comparisons. The sample

size calculation was based on data from a retrospective study conducted previously by our group⁵. Accepting an alpha risk of 0.05 and a beta risk of 0.2 in a two-sided test and assuming a common standard deviation of 7%, 31 subjects were necessary in each group in order to recognize a difference in BLS of 5% or greater as statistically significant.

Logistic regression (LR) analysis was performed to identify predictive models for PGD3 development. Variables with a p-value ≤ 0.1 in the univariate analysis were included in the multivariate analysis. To avoid collinearity, separate models were constructed with either model for invasive cardiac index (CI) or BLS. Moreover, to avoid overfitting of the prognostic models, a maximum of one prognostic variable per 10 observed events was allowed for inclusion²⁷. In addition, only the variables with statistical significance in the multivariate analysis were included in the model. The ability of the models to discriminate between patients who will have and will not have the event was measured using the area under the ROC curve (AUROC). The Hosmer-Lemeshow test was used to evaluate the goodness of fit of the models. Calibration was measured using Nagelkerke's coefficient of determination and the discrimination of the models was assessed using the area under the receiver operating characteristic curve (AUROC). The two most informative models (one invasive model including CI and another non-invasive model including BLS) in terms of clinical relevance and accuracy (discrimination and calibration) were selected. The statistical analysis was performed using the Statistical Package for Social Sciences v.18 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

The prognostic CART analysis was performed on the training set with CART Pro v7.0 software (Salford Systems, San Diego, CA), including, in a one-step fashion, all the variables used in the LR analysis. In brief, the method allows for the construction of inductive decision trees through strict binary splitting and identifies subgroups of

patients who share a specific combination of clinical characteristics and a similar risk²⁷. Cut-off points for continuous and ordinal variables were generated automatically by the model based on statistical cost assumptions. The optimal tree was then selected according to its relative misclassification costs, predictive accuracy, and clinical relevance. ROC curves of classification trees were constructed as described by Cook and Goldman²⁸.

To assess the predictive performance of the most informative models obtained by LR and CART, pairwise comparisons of the AUROC curves were conducted²⁹.

RESULTS

Seventy-two LTr were considered for inclusion. Two patients (3%) were excluded due to poor quality acquisition of the RV. Therefore, 70 LTr were included, of whom 31 (44%) developed PGD3 at some point during the first 72 hours of the postoperative period, though only 31% still presented PGD3 at 72 hours.

Table 1 shows the preoperative, intraoperative and postoperative characteristics as well as outcomes of LTr included in our study. A higher use of intraoperative inhaled nitric oxide was observed in LTr who developed PGD3 (81 vs. 33%; $p < 0.001$). However, the increase in nitric oxide administration is due to its use to treat hypoxemia secondary to early intraoperative PGD3 development (8% vs. 64%, $p = 0.01$), without differences in the use of iNO for PH (84 vs. 76%, $p = 0.26$). These patients also presented non-significant trends for female gender (31% vs. 55%; $p = 0.05$), preoperative diagnosis of IPF (23 vs. 45%; $p = 0.06$), use of CPB (10% vs. 29%; $p = 0.06$) and ischaemic time (299 vs. 332 min; $p = 0.05$). All outcomes analysed were worse in patients who developed PGD3.

Just before transplantation, echocardiogram data showed no differences in classical measurements of RVF (TAPSE, FAC, MPI and S') (*Table 2*). In contrast, higher BLS (-25.7 ± 7.3 vs. -19.5 ± 6.6 %; $p < 0.01$), basal Sr (2.11 ± 0.59 vs. 1.65 ± 0.57 s^{-1} ; $p = 0.01$) and medium Sr (1.35 ± 0.53 vs. 1.67 ± 0.46 s^{-1} ; $p = 0.04$) were observed in LTr who developed PGD3. BLS continued to be statistically significant after correction for multiple comparisons (Supplementary material *Table 1*). However, no differences were observed in left ventricular systolic function or preload echocardiographic indicators. *Table 3* shows the intraoperative pulmonary artery catheter data; no differences were observed in pulmonary arterial pressure or vascular resistance. However, LTr who developed PGD3 had a higher CI (3.5 ± 0.8 vs. 2.6 ± 0.7 $l/min \cdot m^2$; $p < 0.01$) and stroke

volume index (33 ± 11 vs. 27 ± 8 ml/m^2 ; $p = 0.04$) compared with those patients who did not present PGD3. A correlation was found between CI and BLS ($r = 0.45$; $p = 0.01$).

The most relevant variables (according to the univariate analysis and our previous knowledge) were chosen for the LR and CART analyses (Gender, IPF diagnosis, ischemia time and CBP use, as well as BLS and CI, iNO for hypoxemia, iNO for PH)⁴. The most informative prognostic models obtained by LR are reported in *Table 4*. The best explanatory model using BLS and the best with CI (models 1 and 2 from *Table 4*) were used to construct several classification trees. Finally, the two trees, one containing CI and the other BLS, which most accurately classified patients according to their risk of developing PGD3, were selected. The first tree (*Figure 2*) allows accurate discrimination of LTr into three subpopulations with different risks of PGD3 development by means of CI (AUROC 0.87): a low-risk group (CI $< 2.5\%$ or CI $\geq 2.5\%$, ischemia time ≤ 288 min and no IPF) in whom PGD3 risk ranged from 0% and 18%; an intermediate-risk group (CI $\geq 2.5\%$, ischemia time < 288 min and IPF) with a PGD3 risk of 64%; and a high risk group (CI $\geq 2.5\%$, ischemia time ≥ 288 min) with a PGD3 risk of 86%. This prognostic model had a sensitivity of 84%, a specificity of 82% and positive and negative predictive values of 86% and 82% respectively. The second tree (*Figure 3*) allows the same risk stratification but using a preoperative non-invasive parameter such as BLS; it had a sensitivity of 87%, a specificity of 69% and positive and negative predictive values of 75% and 88% (AUROC 0.81): a low-risk group (BLS $< -23\%$ and no IPF or BLS $\geq -23\%$ and ischemia time < 283 min), whose PGD3 risk ranged from 11 to 20%; an intermediate-risk group (BLS $\geq -23\%$ and IPF) with a PGD3 risk of 54%; and a high-risk group (BLS $\geq -23\%$ and ischemia time ≥ 283 min) with a risk of PGD3 development of 75%. AUROC of LR and CART models were compared with each other and BLS and CI models; no statistically significant differences were found.

DISCUSSION

This study confirms the hypothesis generated by a previous retrospective study⁵ concerning the role of RVF in severe PGD development. It also provides an innovative decision-tree based on the use of three different variables (non-invasive BLS or CI, ischemia time and IPF) which accurately stratifies LTr according to their risk for PGD3. The decision-tree aims to achieve careful perioperative management in order to limit pulmonary overflow.

In agreement with previous reports, our results clearly confirm the high prevalence of severe PGD^{2,3} and its significant impact on morbidity and mortality^{6,30}. Therefore, determining the clinical risk factors associated with PGD is of great clinical interest, since a better identification of those LTr who are at high risk of PGD would allow the implementation of aggressive early preventive support. However, despite the significant morbidity and mortality in patients who develop PGD, the associated risk factors remain controversial. A recent meta-analysis showed that female gender, body mass index, preoperative diagnosis of pulmonary fibrosis or primary PH, use of cardiopulmonary bypass, multiple transfusions and mPAP were significantly and consistently associated with development of PGD⁴. We also observed that PGD3 patients were more likely to be female, to be diagnosed with IPF, to have longer ischaemic times and to need CPB. Intraoperative use of iNO was more frequent in patients with PGD: this should not be considered a risk factor for PGD, but a consequence of the appearance of intraoperative hypoxemia^{4,16}. However, we cannot rule out the possible role of iNO in decreasing RV afterload and enhancing RVF. Furthermore, our study failed to show differences in the PAPm.

Preoperative PH is common among patients with respiratory diseases who are undergoing LT¹². PH is characterized by chronic RV pressure overload due to pulmonary vascular obstruction. The development of RVF from normal to a compensated (hypertrophied) and then a decompensated state follows the evolution of pulmonary vascular disease¹⁵. However after lung implantation in LT, RV afterload is acutely reduced, which increases pulmonary blood flow and the shear stress on the formerly hypoxic pulmonary vascular endothelium. Shear stress leads to capillary leak and impairs graft function³¹⁻³⁷. The possible role of the RVF in the development of severe PGD was explored by our group in a previous retrospective study which suggested that RVF, measured by BLS, could be an independent risk factor for PGD3 development⁵. Those results were confirmed by the present study using both echocardiography and pulmonary artery catheter data.

Cardiac magnetic resonance is the gold standard for evaluating the RV volume and ejection fraction, but it cannot be applied in all patients. Therefore, patients with PH are routinely followed using echocardiography, but owing to the complex geometry of the RV the conventional 2D echocardiographic assessment of the RVF is considered less accurate^{38,39}. In addition, the stroke volume of the RV is closely related to the shortening of the longitudinal axis rather than to a reduction in the cavity diameter^{14,24,40}. In this regard, a novel non-Doppler echocardiographic technology called STE has been proposed as an alternative approach for defining the RV longitudinal function, allowing the quantification of global and regional myocardial deformation from standard 2D echo-images without the problem of angle dependence^{20,24,41-43}. Moreover, STE has the advantage of identifying true contractility rather than tethering or translational motion, which may influence indices like TAPSE or Tissue Doppler imaging; it may therefore be a more sensitive parameter for detecting early RV dysfunction and may better predict outcomes^{23,44,45}. In particular, free-wall RV

longitudinal strain has demonstrated higher accuracy and good sensitivity and specificity for predicting depressed RVF²⁶.

Patients with PH have a lower RV free wall strain than normal controls^{24,43,46,47}. However, this involvement is not homogeneous. In PH, there is a pulmonary vascular remodelling with cell proliferation in the pulmonary artery wall^{15,44,48,50}. Due to the progressive nature of the disease, RV outflow also begins to function as a conduit rather than as a contributor to the overall pump function. This pattern and degree of function disturbances are then compensated for by the mid- and basal RV region, which become the main determinants of the peak ejection timing of the RV⁵¹. The predominant involvement of the most apical segments was also confirmed in our study, although there was a clear difference in the impairment of the basal segments between patients who developed severe PGD and those who did not.

LTr who developed PGD3 had a higher intraoperative CI, this confirms the hypothesis of our study, that is, that LTr with better RVF have a higher risk of developing severe PGD due to higher pulmonary flow. Moreover, BLS is an independent risk factor for PGD3 development. Therefore, by means of a non-invasive examination performed before LT, we were able to predict which patients would have a higher risk of developing severe PGD3. Most importantly, we used two different statistical approaches, LR and CART analysis, for prognostic assessment of the development of severe PGD. Although LR analyses have been widely used, it is sometimes difficult to translate the information in their prognostic models to bedside clinical management. In this regard, CART analyses have been proposed as an interesting alternative. Here we present a highly intuitive decision tree which, based on the combined use of just three variables (invasive CI or non-invasive BLS, IPF and ischemia time), straightforwardly classifies LTr patients into different groups according to their risk for PGD3. It can help

to identify patients with a higher risk of developing severe PGD who would benefit the most from an extremely careful perioperative management strategy able to limit pulmonary overflow and thus facilitates daily clinical decision-making. On the other hand, the use of BLS allows earlier, non-invasive risk stratification just before LT, without significant differences regarding the use of CI.

The present study has some limitations. The first is that it is a single-centre study with a relatively small sample size. This small size might justify that the trend to a worse left diastolic function in PGD3 patients (lower E/A and higher dPAP) could not reach statistical significance. Mostly in the older patients subgroup, this possible diastolic dysfunction combined with increased pulmonary flow could play a role in the development of PGD3. However, this study was specifically designed to determine the effect of RVF on the development of PGD, and the sample size was calculated in accordance with previous data⁵. Consequently, the present study was correctly powered to confirm our hypothesis. The second is that the transthoracic echocardiography was performed with patients awake just before surgery, while the pulmonary artery catheter data were collected with patients sedated and ventilated. In addition, the STE involves manual tracing of the endocardial border, which requires special care and may be particularly difficult in the apical regions of the free wall. The third is that no data about the donor and recipient lung size measurements were provided. However, the ribcage of both the recipient and the donor is meticulously measured. In fact, none of the patients included needed a lung resection due to a discrepancy in lung size. Finally, patients who developed severe PGD had a better RVF, measured by BLS and CI. Although this may not necessarily imply causation, we performed various LR and CART models using several different variables which have been described as potential risk factors for PGD. Interestingly, BLS and CI have been consistently associated with a higher probability of severe PGD in all models, suggesting that RVF may be considered as an independent

risk factor for severe PGD. Nevertheless, despite these potential limitations, this study demonstrates the importance of RVF in the appearance of severe PGD. These results provide new evidence regarding the pathophysiology of PGD, which is the most common early complication of LT and contributes significantly to patient morbidity and mortality. Thus, understanding the mechanisms of PGD generation will aid the design of therapeutic strategies focused on PGD prevention, which are able to improve outcomes in LTr patients. Another important contribution is the validation of BLS as an independent risk factor for severe PGD development and the proposal of a novel approach, based on CART analysis, which yields an accurate model of great potential clinical value for predicting the risk of severe PGD development.

CONCLUSIONS

Better preoperative RVF is a risk factor for severe PGD development. Therefore, accurate RVF assessment before LT by means of STE is essential to prompt identification of LTr with a higher risk of developing PGD who would benefit the most from an extremely careful perioperative management strategy able to limit pulmonary overflow.

REFERENCES

1. Leal S, Sacanell J, Riera J, Masclans JR, Rello J. Early postoperative management of lung transplantation. *Minerva Anesthesiol* 2014;80(11):1234-45.
2. Christie JD, Van Raemdonck D, de Perrot M, Barr M, Keshavjee S, Arcasoy S, Orens J. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction part I: introduction and methods. *J Heart Lung Transplant* 2005;24(10):1451-1453.
3. King RC, Binns OA, Rodriguez F, Kanithanon RC, Daniel TM, Spotnitz WD, Tribble CG, Kron IL. Reperfusion injury significantly impacts clinical outcome after pulmonary transplantation. *Ann Thorac Surg* 2000;69(6):1681-1685.
4. Liu Y, Liu Y, Su L, Jiang SJ. Recipient-related clinical risk factors for primary graft dysfunction after lung transplantation: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9(3):e92773.
5. Pérez-Terán P, Roca O, Rodríguez-Palomares J, Sacanell J, Leal S, Solé J, Rochera MI, Román A, Ruiz-Rodríguez JC, Gea J, Evangelista A, Masclans JR. Influence of right ventricular function on the development of primary graft dysfunction after lung transplantation. *J Hear Lung Transplant* 2015; 34(11):1423-9.
6. Christie JD, Sager JS, Kimmel SE, Ahya VN, Gaughan C, Blumenthal NP, Kotloff RM. Impact of primary graft failure on outcomes following lung transplantation. *Chest* 2005;127(1):161-165.
7. Christie JD, Kotloff RM, Ahya VN, Tino G, Pochettino A, Gaughan C, DeMissie E, Kimmel SE. The effect of primary graft dysfunction on survival after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(11):1312-1316.
8. Whitson B a, Nath DS, Johnson AC, Walker AR, Prekker ME, Radosevich DM, Herrington CS, Dahlberg PS. Risk factors for primary graft dysfunction after lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131(1):73-80.
9. Barr ML, Kawut SM, Whelan TP, Girgis R, Böttcher H, Sonett J, Vigneswaran W, Follette DM, Corris PA. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction part IV: recipient-related risk factors and markers. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24(10):1468-1482.
10. Christie JD, Kotloff RM, Pochettino A, Arcasoy SM, Rosengard BR, Landis JR, Kimmel SE. Clinical risk factors for primary graft failure following lung transplantation. *Chest* 2003;124(4):1232-1241.
11. Fang A, Studer S, Kawut SM, Ahya VN, Lee J, Wille K, Lama V, Ware L, Orens J, Weinacker A, Palmer SM, Crespo M, Lederer DJ, Deutschman CS, Kohl BA, Bellamy S, Demissie E, Christie JD; Lung Transplant Outcomes Group. Elevated pulmonary artery pressure is a risk factor for primary graft dysfunction following lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2011;139(4):782-787.
12. Shorr a F, Wainright JL, Cors CS, Lettieri CJ, Nathan SD. Pulmonary hypertension in patients with pulmonary fibrosis awaiting lung transplant. *Eur Respir J* 2007;30(4):715-721.

13. Agüero J, Ishikawa K, Hadri L, Santos-Gallego C, Fish K, Hammoudi N, Chaanine A, Torquato S, Naim C, Ibanez B, Pereda D, García-Alvarez A, Fuster V, Sengupta PP, Leopold JA, Hajjar RJ. Characterization of right ventricular remodeling and failure in a chronic pulmonary hypertension model. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2014;307(8):H1204-H1215.
14. Voelkel NF, Quaife R a, Leinwand L a, Barst RJ, McGoon MD, Meldrum DR, Dupuis J, Long CS, Rubin LJ, Smart FW, Suzuki YJ, Gladwin M, Denholm EM, Gail DB; National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group on Cellular and Molecular Mechanisms of Right Heart Failure. Right ventricular function and failure: report of a National Heart, Lung, and Blood Institute working group on cellular and molecular mechanisms of right heart failure *Circulation*. 2006;114(17):1883-1891.
15. Champion HC, Michelakis ED, Hassoun PM. Comprehensive invasive and noninvasive approach to the right ventricle-pulmonary circulation unit: state of the art and clinical and research implications. *Circulation* 2009;120(11):992-1007.
16. De Perrot M, Liu M, Waddell TK, Keshavjee S. Ischemia-reperfusion-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(4):490-511.
17. Wrobel JP, Thompson BR, Snell GI, Williams TJ. Preoperative echocardiographic-defined moderate-severe pulmonary hypertension predicts prolonged duration of mechanical ventilation following lung transplantation for patients with COPD. *Lung* 2012;190(6):635-643.
18. López-Aguilar J, Piacentini E, Villagrà A, Murias G, Pascotto S, Saenz-Valiente A, Fernández-Segoviano P, Hotchkiss JR, Blanch LI. Contributions of vascular flow and pulmonary capillary pressure to ventilator-induced lung injury. *Crit Care Med* 2006;34:1106-1112.
19. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, Solomon SD, Louie EK, Schiller NB. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(7):685-713.
20. Mondillo S, Galderisi M, Mele D, Cameli M, Lomoriello VS, Zacà V, Ballo P, D'Andrea A, Muraru D, Losi M, Agricola E, D'Errico A, Buralli S, Sciomer S, Nistri S, Badano L. Echocardiography Study Group Of The Italian Society Of Cardiology (Rome, Italy). Speckle-tracking echocardiography: a new technique for assessing myocardial function. *J Ultrasound Med* 2011;30(1):71-83.
21. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28(1):1-39.
22. Motoji Y, Tanaka H, Fukuda Y, Ryo K, Emoto N, Kawai H, Hirata K. Efficacy of Right Ventricular Free-Wall Longitudinal Speckle-Tracking Strain for Predicting Long-Term Outcome in Patients With Pulmonary Hypertension. *Circ J* 2013;77(3):756-763.

23. Fukuda Y, Tanaka H, Sugiyama D, Ryo K, Onishi T, Fukuya H, Nogami M, Ohno Y, Emoto N, Kawai H, Hirata K. Utility of right ventricular free wall speckle-tracking strain for evaluation of right ventricular performance in patients with pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24(10):1101-1108.
24. Meris A, Faletta F, Conca C, Klersy C, Regoli F, Klimusina J, Penco M, Pasotti E, Pedrazzini GB, Moccetti T, Auricchio A. Timing and magnitude of regional right ventricular function: a speckle tracking-derived strain study of normal subjects and patients with right ventricular dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23(8):823-831.
25. Filusch A, Mereles D, Gruenig E, Buss S, Katus H a, Meyer FJ. Strain and strain rate echocardiography for evaluation of right ventricular dysfunction in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Clin Res Cardiol* 2010;99(8):491-498.
26. Cameli M, Lisi M, Righini FM, Tsioulpas C, Bernazzali S, Maccherini M, Sani G, Ballo P, Galderisi M, Mondillo S. Right ventricular longitudinal strain correlates well with right ventricular stroke work index in patients with advanced heart failure referred for heart transplantation. *J Card Fail* 2012;18(3):208-215.
27. Augustin S, Muntaner L, Altamirano JT, González A, Saperas E, Dot J, Abu-Suboh M, Armengol JR, Malagelada JR, Esteban R, Guardia J, Genescà J. Predicting Early Mortality After Acute Variceal Hemorrhage Based on Classification and Regression Tree Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(12):1347-1354.
28. Cook EF, Goldman L. Empiric comparison of multivariate analytic techniques: advantages and disadvantages of recursive partitioning analysis. *J Chronic Dis* 1984;37(9-10):721-731.
29. Hanley JA, McNeil BJ. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology* 1983;148(3):839-843.
30. Lee JC, Christie JD, Keshavjee S. Primary graft dysfunction: definition, risk factors, short- and long-term outcomes. *Semin Respir Crit Care Med* 2010;31(2):161-171.
31. Pierre AF, DeCampos KN, Liu M, Edwards V, Cutz E, Slutsky AS, Keshavjee SH. Rapid reperfusion causes stress failure in ischemic rat lungs. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;116(6):932-942.
32. Halldorsson AO, Kronon MT, Allen BS, Rahman S, Wang T. Lowering Reperfusion Pressure Reduces the Injury After Pulmonary Ischemia. *Ann Thorac Surg* 2000;69(1):198-203.
33. Hall SM, Odom N, McGregor CG, Haworth SG. Transient ultrastructural injury and repair of pulmonary capillaries in transplanted rat lung: effect of preservation and reperfusion. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1992;7(1):49-57.
34. 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(4):1027-1035.

35. Lu YT, Hellewell PG, Evans TW. Ischemia-reperfusion lung injury: contribution of ischemia, neutrophils, and hydrostatic pressure. *Am J Physiol* 1997;273(1Pt 1):L46-L54
36. Pickford MA, Green CJ, Sarathchandra P, Fryer PR. Ultrastructural changes in rat lungs after 48 h cold storage with and without reperfusion. *Int J Exp Pathol* 1990;71(4):513-528.
37. Mills AN, Hooper TL, Hall SM, McGregor CG, Haworth SG. Unilateral lung transplantation: ultrastructural studies of ischemia-reperfusion injury and repair in the canine pulmonary vasculature. *J Heart Lung Transplant* 1992;(1 Pt 1):58-67.
38. Rajagopal S, Forsha DE, Risum N, Hornik CP, Poms AD, Fortin TA, Tapson VF, Velazquez EJ, Kisslo J, Samad Z. Comprehensive assessment of right ventricular function in patients with pulmonary hypertension with global longitudinal peak systolic strain derived from multiple right ventricular views. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27(6):657-665.
39. Horton KD, Meece RW, Hill JC. Assessment of the right ventricle by echocardiography: a primer for cardiac sonographers. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22(7):776-792.
40. Torrent-Guasp F, Ballester M, Buckberg GD, Carreras F, Flotats A, Carrió I, Ferreira A, Samuels LE, Narula J. Spatial orientation of the ventricular muscle band: physiologic contribution and surgical implications. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122(2):389-392.
41. Cameli M, Caputo M, Mondillo S, Ballo P, Palmerini E, Lisi M, Marino E, Galderisi M. Feasibility and reference values of left atrial longitudinal strain imaging by two-dimensional speckle tracking. *Cardiovasc Ultrasound* 2009;7:6.
42. Wakami K, Ohte N, Asada K, Fukuta H, Goto T, Mukai S, Narita H, Kimura G. Correlation between left ventricular end-diastolic pressure and peak left atrial wall strain during left ventricular systole. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22(7):847-851.
43. Li Y, Xie M, Wang X, Lu Q, Fu M. Right ventricular regional and global systolic function is diminished in patients with pulmonary arterial hypertension: a 2-dimensional ultrasound speckle tracking echocardiography study. *Int J Cardiovasc Imaging* 2013;29(3):545-551.
44. Okumura K, Humpl T, Dragulescu A, Mertens L, Friedberg MK. Longitudinal Assessment of Right Ventricular Myocardial Strain in Relation to Transplant-Free Survival in Children with Idiopathic Pulmonary Hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* 2014; 27(12):1344-51.
45. Park J-H, Negishi K, Kwon DH, Popovic ZB, Grimm R a, Marwick TH. Validation of global longitudinal strain and strain rate as reliable markers of right ventricular dysfunction: comparison with cardiac magnetic resonance and outcome. *J Cardiovasc Ultrasound* 2014;22(3):113-120.
46. Pirat B, McCulloch ML, Zoghbi WA. Evaluation of global and regional right ventricular systolic function in patients with pulmonary hypertension using a novel speckle tracking method. *Am J Cardiol* 2006;98(5):699-704.

47. López-Candales A, Dohi K, Bazaz R, Edelman K. Relation of right ventricular free wall mechanical delay to right ventricular dysfunction as determined by tissue Doppler imaging. *Am J Cardiol* 2005;96(4):602-606.
48. Dambrauskaite V, Delcroix M, Claus P, Herbots L, D'hooge J, Bijmens B, Rademakers F, Sutherland GR. Regional right ventricular dysfunction in chronic pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20(10):1172-1180.
49. Naito H, Arisawa J, Harada K, Yamagami H, Kozuka T, Tamura S. Assessment of right ventricular regional contraction and comparison with the left ventricle in normal humans: a cine magnetic resonance study with presaturation myocardial tagging. *Br Heart J* 1995;74(2):186-191.
50. Fayad ZA, Ferrari VA, Kraitchman DL, Young AA, Palevsky HI, Bloomgarden DC, Axel L. Right ventricular regional function using MR tagging: normals versus chronic pulmonary hypertension. *Magn Reson Med* 1998;39(1):116-123.
51. Calcuttea A, Lindqvist P, Soderberg S, Henein MY. Global and regional right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *Echocardiography* 2014;31(2):164-171.

Table 1. Lung Transplant Recipient Characteristics according to PGD3 development in the first 72 hours.

	No PGD3 (n=39)	PGD3 (n=31)	p-value
PREOPERATIVE CHARACTERISTICS			
Age (years)	55 (12)	55 (9)	0.84
Gender: Female	12 (31%)	17 (55%)	0.05
BMI (kg/m ²)	26 (8)	27 (5)	0.66
Etiology			0.07
Pulmonary fibrosis	9 (23%)	14 (45%)	
COPD	18 (46%)	14 (45%)	
Pulmonary hypertension	2 (5%)	2 (7%)	
Cystic fibrosis	6 (16%)	0 (0%)	
Others	4 (10%)	1 (3%)	
Haemoglobin (g/dl)	14 (2)	14 (2)	0.88
Plasma protein level (g/dl)	7.4 (0.7)	7.3 (0.7)	0.44
INTRAOPERATIVE CHARACTERISTICS			
Procedure type:			
Bilateral LT	25 (64%)	20 (65%)	1.00
CPB use	4 (10%)	9 (29%)	0.06
Blood products transfusion (n° of packs)	2 (4%)	4 (6%)	0.18
iNO use	13 (33%)	25 (81%)	<0.01
Reason for iNO use:			
For hypoxemia	1 (8%)	16 (64%)	0.01
For PH	11 (84%)	19 (76%)	0.26
Ischemia time (min)	299 (76.0)	332 (64.8)	0.05
POSTOPERATIVE CHARACTERISTICS			
ICU mortality	0 (0%)	5 (16%)	0.02
Hospital mortality	0 (0%)	7 (23%)	<0.01
28-day mortality	0 (0%)	4 (13%)	0.03
90-day mortality	0 (0%)	6 (19%)	<0.01
ICU LOS (days)	22 (23)	32 (15)	0.04
MV length (days)	16 (22)	28 (18)	0.02

BMI: Body mass index, COPD: Chronic obstructive pulmonary disease, LT: Lung transplant, CPB: Cardiopulmonary bypass, iNO: Inhaled nitric oxide, PH: Pulmonary hypertension, ICU: Intensive care unit, LOS: Length of stay, MV: Mechanical ventilation.

Table 2. Comparison of preoperative echocardiographic variables according to development of PGD3 in the first 72 hours.

	No PGD3 (n=39)	PGD3 (n=31)	p-value
sPAP (mmHg)	51 (27)	52 (27)	0.88
LVEF (%)	60 (6)	59 (5)	0.51
E/A	0.98 (0.32)	0.87 (0.26)	0.23
IVC collapse (%)	58 (17)	62 (15)	0.57
Right Ventricular Function assessment:			
FAC (%)	42 (9)	44 (10)	0.39
TAPSE (mm)	19 (4)	21 (3)	0.07
S' (cm/s)	12.0 (2.4)	13.0 (2.0)	0.16
MPI	0.51 (0.10)	0.49 (0.11)	0.77
VTI (cm)	12.4 (2.4)	14.0 (3.1)	0.07
LS (%)			
Free Wall	-19.1 (5.4)	-21.6 (6.1)	0.15
Basal	-19.5 (6.6)	-25.7 (7.3)	<0.01
Medium	-19.9 (6.6)	-23.0 (7.3)	0.14
Apical	-16.9 (5.6)	-16.9 (6.5)	1.00
Sr (s⁻¹)			
Basal	1.65 (0.57)	2.11 (0.59)	0.01
Medium	1.35 (0.53)	1.67 (0.46)	0.04
Apical	1.34 (0.51)	1.36 (0.51)	0.91

sPAP: Systolic pulmonary arterial pressure, FAC: Fractional area change, TAPSE: Tricuspid annular systolic excursion, S': Doppler-derived tricuspid lateral annular systolic velocity, MPI: Myocardial performance index, VTI: Velocity time integral, LS: Longitudinal strain, Sr: Strain rate, LVEF: Left ventricular ejection fraction, E/A: Ratio E/A pulsed-wave Doppler, IVC: Inferior cava vein.

Table 3. Comparison of intraoperative pulmonary artery catheter parameters according to development of grade 3 primary graft dysfunction in the first 72 hours.

	No PGD3 (n=39)	PGD3 (n=31)	p-value
mPAP (mmHg)	30 (12)	34 (12)	0.14
sPAP (mmHg)	41 (22)	46 (19)	0.30
dPAP (mmHg)	23 (7)	26 (9)	0.17
CPV (mmHg)	12 (5)	11 (4)	0.58
PVRI (dyn*m ² /cm ⁵)	314 (116)	254 (137)	0.23
HR (lpm)	87 (21)	91 (13)	0.45
CI (l/(min*m ²))	2.6 (0.7)	3.5 (0.8)	<0.01
SVI (ml/m ²)	27 (8)	33 (11)	0.04
RVEF (%)	26 (7)	30 (9)	0.15

mPAP: Mean pulmonary arterial pressure, sPAP: Systolic pulmonary arterial pressure, dPAP: Diastolic pulmonary arterial pressure, CPV: Central venous pressure, PVRI: Pulmonary vascular resistance index, HR: Heart rate, CI: Cardiac index, SVI: Systolic volume index, RVEF: Right ventricular ejection fraction.

Table 4. Multivariate logistic regression analysis for development of grade 3 primary graft dysfunction.

	β	SE	P	OR	95% CI	Goodness of fit	R_N^2	AUROC (95% CI)
Reference, constant term	-13.584					9.16 (0.32)	0.55	0.88 (0.79-0.98)
BLS	0.22	0.08	<0.01	1.25	1.07-1.47			
Ischemia time	0.02	0.01	0.01	1.02	1.00-1.04			
IPF	2.92	1.35	0.03	18.54	1.32-260.50			
CPB	2.68	1.44	0.06	14.61	0.88-244.15			
Female	0.64	0.87	0.46	1.90	0.35-10.48			
Model 1, constant term	-9.98					8.17 (0.42)	0.43	0.83 (0.71-0.95)
BLS	0.16	0.06	0.01	1.17	1.04-1.32			
Ischemia time	0.02	0.01	0.01	1.02	1.00-1.03			
IPF	2.14	1.03	0.04	0.12	0.02-0.89			
Reference, constant term	-17.32					10.97 (0.49)	0.67	0.93 (0.86-0.99)
CI	2.64	0.87	<0.01	14.02	2.54-77.30			
Ischemia time	0.02	0.01	0.01	1.02	1.01-1.04			
IPF	2.82	6.86	0.01	16.81	1.98-142.79			
CPB	2.43	3.26	0.46	11.30	0.76-331.44			
Female	1.63	0.97	0.09	5.11	0.02-6742.33			
Model 2, constant term	-12.78					8.19 (0.28)	0.61	0.90 (0.82-0.98)
CI	2.45	0.75	<0.01	11.53	2.57-50.31			
Ischemia time	0.02	0.01	0.01	1.02	1.01-1.04			
IPF	-2.38	3.86	0.01	0.09	0.02-0.58			

β : Regression coefficient; SE: Standard error; P: p-value; OR: Odds ratio; CI: Confidence interval; R_N^2 : Nagelkerke's coefficient of determination; AUROC: Area under the ROC curves. BLS: Basal longitudinal Strain, IPF: Interstitial pulmonary fibrosis, CI: Cardiac index. Goodness of fit is expressed as the Hosmer-Lemeshow C statistic (p-value)

Figure 1. Image of right ventricle speckle tracking strain of a recipient just before lung transplantation.

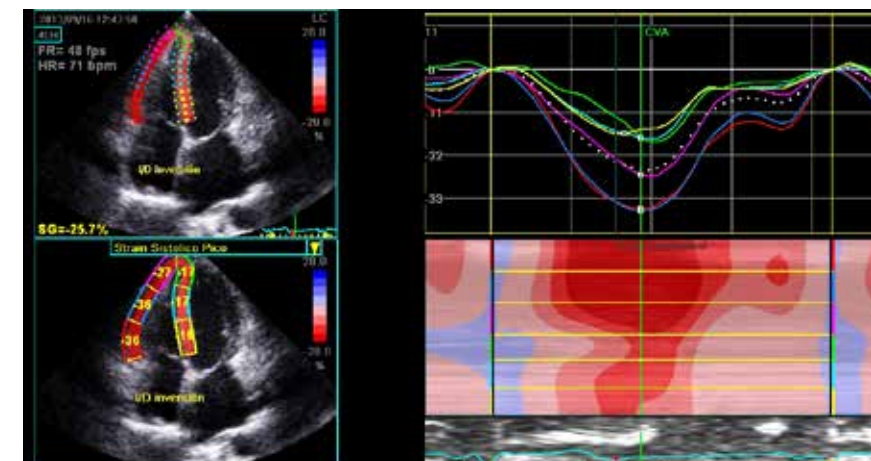
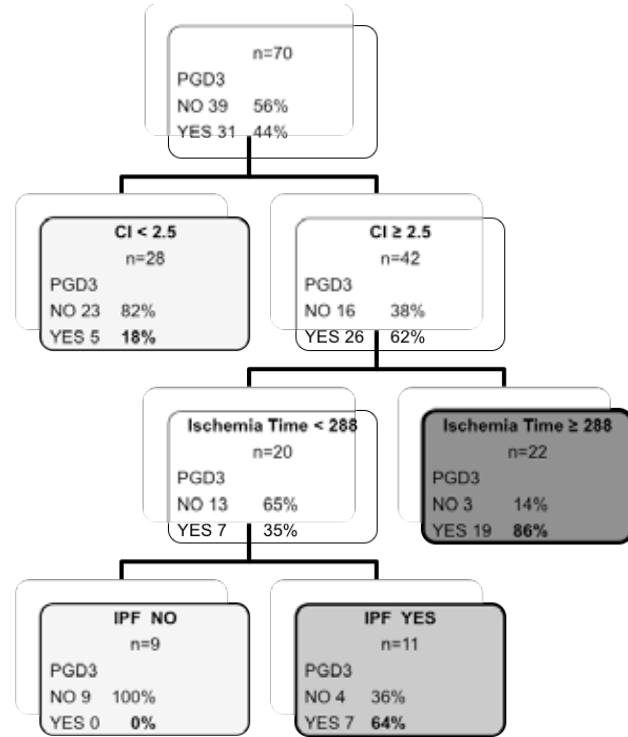
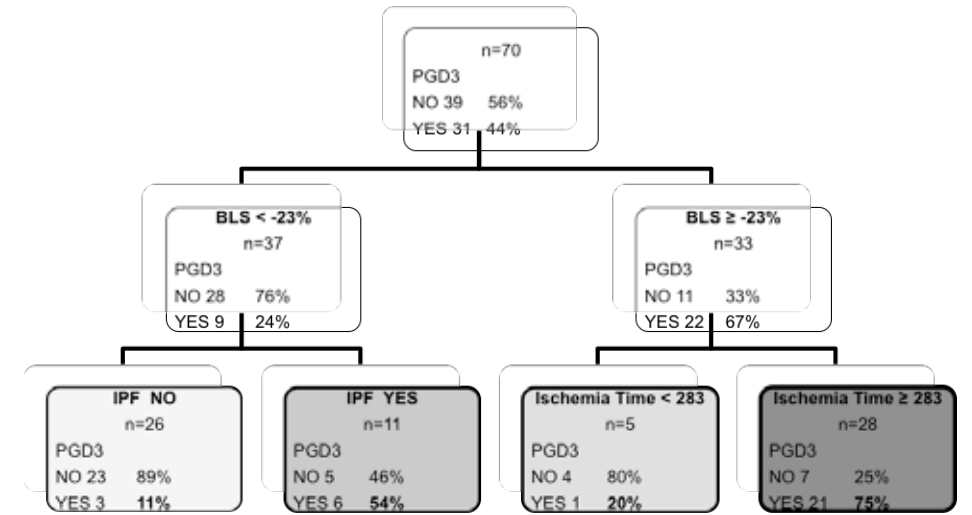


Figure 2. Prognostic model for development of grade 3 primary graft dysfunction based on invasive intraoperative cardiac index.



PGD3: Primary graft dysfunction grade 3, CI: Cardiac index; IPF: Interstitial pulmonary fibrosis.

Figure 3. Prognostic model for development of grade 3 primary graft dysfunction based on non-invasive preoperative basal longitudinal strain.



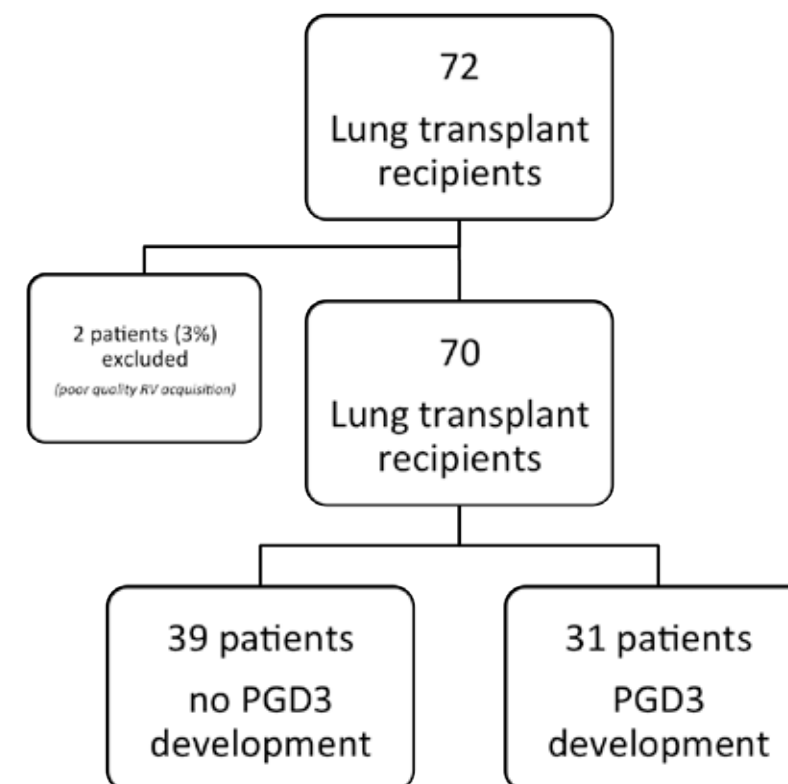
PGD3: Primary graft dysfunction grade 3, BLS: Basal longitudinal strain, IPF: Interstitial pulmonary fibrosis.

Supplementary material Table 1. Bonferroni correction for RVF echocardiographic parameters.

	p-value	Bonferroni-correction p-value
LS Basal (%)	<0.01	0.05
Sr Basal (s⁻¹)	0.01	0.07
TAPSE (mm)	0.07	0.39
VTI (cm)	0.07	0.53
S' (cm/s)	0.16	1
FAC (%)	0.06	1
MPI	0.77	1

LS: Longitudinal strain, Sr: Strain rate, TAPSE: Tricuspid annular systolic excursion, VTI: Velocity time integral, FAC: Fractional area change, S': Doppler-derived tricuspid lateral annular systolic velocity, MPI: Myocardial performance index.

Supplementary material Figure 1. CONSORT diagram.



RV: Right ventricle, PGD3: Primary graft dysfunction grade 3.

5.3 RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS

5.3.1 Disfunción Primaria del Injerto

En el Trabajo 1 se incluyeron un total de 120 trasplantados pulmonares, de los cuales un 46% desarrollaron DPI grado 3 en algún momento durante las primeras 72 horas postrasplante. La incidencia de DPI grave fue similar en el trabajo prospectivo (un 44% de los 70 pacientes incluidos), si bien sólo un 31% de los pacientes continuaba presentando criterios de DPI grado 3 a las 72 horas.

Ambos trabajos demuestran un aumento de la mortalidad en los trasplantados pulmonares que desarrollan DPI grave, así como un aumento de la duración de la ventilación mecánica y de la estancia en UCI.

5.3.2 Factores de Riesgo para el desarrollo de DPI grave

Entre los posibles factores de riesgo analizados, únicamente hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas de forma congruente en ambos estudios en el uso de ON_i . Sin embargo cuando analizamos la indicación que ha motivado su uso evidenciamos que esta diferencia entre los pacientes que no desarrollan DPI grave y los que sí, se debe a su uso para el tratamiento de la hipoxemia secundaria al desarrollo de la misma (8% vs 64%, $p=0.001$), sin que existan diferencias en el uso por HP (84% vs. 76%, $p=0.26$).

En el estudio prospectivo también se evidenció una tendencia, aunque no significativa, a un mayor desarrollo de DPI grave en el sexo femenino (31% vs. 55%; $p=0.05$), en los pacientes con diagnóstico de fibrosis pulmonar idiopática (23 vs. 45%; $p=0.06$), en el uso de circulación extracorpórea (10% vs. 29%; $p=0.06$) y en aquellos trasplantes con un tiempo de isquemia más prolongado (299 vs. 332 min; $p=0.05$).

5.3.3 Hallazgos ecocardiográficos pretrasplante

5.3.3.1 FVD de los Trasplantados Pulmonares vs. Grupo Control

En el trabajo 1 se pone de manifiesto que la FVD es peor en los pacientes con patología pulmonar en lista de trasplante que en los voluntarios sanos. Sin embargo, si analizamos los parámetros clásicos de valoración de VD estos se encuentran dentro de los límites considerados como normales¹⁵⁶. En cambio el "Strain" longitudinal global de los pacientes pretrasplante se encuentra disminuido, siendo los segmentos más afectados los apicales y medios.

5.3.3.2 Ecocardiografía estándar en los pacientes con DPI grave

Ninguno de los dos trabajos encuentra diferencias en los parámetros convencionales para valoración de la función sistólica de ventrículo derecho.

5.3.3.3 Strain-2D en los pacientes con DPI grave

Los pacientes que desarrollan DPI grado 3 presentan un mayor SLB tanto en el trabajo 1 (-20% vs. -24%, $p=0.039$) como en el trabajo 2 (-19.5% vs. -25.7%, $p<0.01$). Sin que existan diferencias significativas a nivel de segmentos medios ni apicales.

En este sentido, en el trabajo 1 se establece que un $SLB \geq -21.5\%$ sería el punto de corte que mejor identifica a los receptores con un mayor riesgo de desarrollar DPI grave con una AUROC de 0.70 (IC 95% 0.54-0.85), sensibilidad 68%, especificidad 64%, valor predictivo positivo de 62% y negativo 70% ($p=0.020$), y con una razón de verosimilitud de 2.45. Esto significaría que con una probabilidad pre test de 46%, en los pacientes con un $SLB < -21.5\%$ la incidencia de DPI grave sería de 31% en cambio dicha incidencia aumentaría hasta un 61% en aquellos receptores con un $SLB \geq -21.5\%$. Estos resultados se confirman en el estudio prospectivo, donde un $SLB \geq -21.5\%$ continua siendo el punto de corte que mejor identifica un mayor riesgo de desarrollar DPI3 (AUROC de 0.76 (IC 95% 0.64-0.91), sensibilidad 82%, especificidad 65%, $p=0.030$).

5.3.4 Catéter de Arteria Pulmonar

En el trabajo 2 se evidencia que los pacientes que desarrollan DPI grado 3 presentan un mayor IC (2.6 vs. 3.5 l/min/m², $p<0.001$) así como un mayor volumen sistólico (27 vs. 33 ml/m², $p=0.040$), justo al inicio del acto quirúrgico. Sin que existan diferencias en cuanto a presiones a nivel de arteria pulmonar, resistencias pulmonares o precarga.

5.3.5 Correlación entre IC y SLB

El SLB presenta una correlación estadísticamente significativa con el IC ($r = 0.45$, $p = 0.010$) y con el GC (0.51 , $p=0.03$), así como con el volumen sistólico (0.49 , $p = 0.015$) (Figura 13).

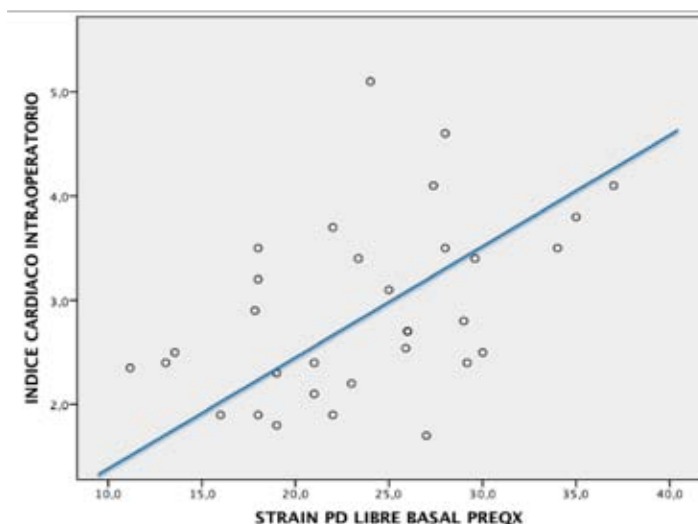


Figura 13. Correlación entre el "Strain" longitudinal basal preoperatorio y el índice cardíaco intraoperatorio.

5.3.6 Análisis multivariable

En el estudio retrospectivo, un SLB $\geq -21.5\%$ fue la única variable independientemente asociada al desarrollo de DPI grave en el postoperatorio inmediato del TP (OR 4.56, [CI 95% 1.20-17.38], $p=0.026$).

En el estudio prospectivo, los modelos que mejor predecían el desarrollo de DPI grado 3 eran aquellos en los que se incluía IC o BLS junto con el tiempo de isquemia y el diagnóstico de fibrosis pulmonar con una AUROC de 0.90 y 0.83 respectivamente.

5.3.7 Árboles de estratificación del riesgo

A partir de los dos modelos anteriores se crearon sendos árboles de estratificación del riesgo de DPI.

El primer árbol incluye el IC, el tiempo de isquemia y el diagnóstico de fibrosis pulmonar idiopática para la estratificación del riesgo de DPI grave (AUROC 0.87). Un receptor con

un IC ≥ 2.5 l/min/m² y un tiempo de isquemia ≥ 288 min tendría un riesgo elevado (86%) de desarrollar una DPI grave en el postoperatorio inmediato. En cambio, un paciente con un IC < 2.5 l/min/m² o un IC ≥ 2.5 l/min/m² pero con un tiempo de isquemia < 288 min y sin diagnóstico de fibrosis pulmonar tendría un riesgo bajo (0 – 18%) de DPI grado 3. Los receptores con un IC ≥ 2.5 l/min/m², diagnosticados de fibrosis pulmonar pero con un tiempo de isquemia menor pertenecerían al grupo de riesgo intermedio (64%).

Si en lugar del IC tenemos en cuenta el SLB (AUROC 0.81), los pacientes con un SLB $\geq -23\%$ y un tiempo de isquemia > 283 min tendrían un riesgo de DPI grave del 75%. En cambio pertenecerían al grupo de riesgo intermedio (54%) aquellos receptores con un SLB $\geq -23\%$ y diagnóstico de fibrosis pulmonar. Y al de bajo riesgo (11-20%) aquellos con un SLB $< -23\%$ o SLB $\geq -23\%$ y tiempo de isquemia < 283 min.

6

Discusión

DISCUSIÓN

Los resultados de la presente Tesis doctoral confirman la hipótesis planteada de que la FVD juega un papel en el desarrollo de DPI grave en el postoperatorio inmediato del TP. La implicación del VD en la DPI no había sido explorada previamente en la literatura existente y por tanto este trabajo abre un campo de estudio a la hora de profundizar en el conocimiento sobre la fisiopatología de la DPI.

Con el primer estudio se exploró de una manera retrospectiva el posible papel que de la FVD en el desarrollo de DPI grado 3. Mediante dicho trabajo se demostró que una mejor FVD, medida a través de SLB, es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de DPI grave, y además se sentaron las bases para realizar la confirmación de estos resultados de manera prospectiva. Los resultados del estudio prospectivo confirman la relación entre una mejor FVD, medida tanto de forma invasiva mediante el IC como no invasiva mediante el SLB, y el desarrollo de DPI grave. Y lo que es más importante, en este trabajo se propone un algoritmo para la estratificación del riesgo de desarrollo de DPI grado 3 en base a únicamente tres variables (IC o SLB, tiempo de isquemia y diagnóstico de fibrosis pulmonar idiopática). Dicho algoritmo pretende ser una herramienta clínica útil para la identificación de aquellos pacientes con un mayor riesgo de desarrollar DPI grave, los cuales se beneficiarían en un mayor grado de un manejo perioperatorio más cuidadoso encaminado a limitar al máximo el hiperaflujo pulmonar.

De forma congruente con los estudios previos, en la presente Tesis doctoral se confirma la importante prevalencia de la DPI, así como su significativa repercusión en la morbilidad de los pacientes trasplantados pulmonares^{15,18,20,37}. La incidencia de DPI grave varía entre un 10 y un 35% según las series^{2,15,17,20,32,37,38,40,172} y los receptores que la desarrollan presentan una mortalidad a los 30 días ocho veces superior con respecto al resto de pacientes trasplantados. Así mismo, se relaciona con un aumento de la duración de la ventilación mecánica, estancia en UCI, aumento de las complicaciones perioperatorias y un peor pronóstico funcional^{15,37}.

Sin embargo, a pesar del importante impacto que tiene la DPI en la morbilidad todavía existe mucha controversia sobre los posibles factores de riesgo asociados y su fisiopatología no se conoce de forma completa. La DPI se produce como consecuencia de la suma de una serie de insultos sobre el pulmón que se producen incluso antes del momento de la muerte cerebral hasta la reperfusión del injerto una vez implantado. Habiéndose identificado la lesión por isquemia-reperfusión, caracterizada por un aumen-

to de la permeabilidad capilar y la formación de edema pulmonar no cardiogénico, como la causa fundamental de su desarrollo¹⁷³. En cuanto a los factores de riesgo asociados, recientemente se ha publicado un metanálisis en el cual se describe como factores de riesgo para el desarrollo de DPI el sexo femenino, el índice de masa corporal, el diagnóstico preoperatorio de fibrosis pulmonar o HP primaria, el uso de CEC, la politransfusión y la PAPm³⁷. En nuestros dos trabajos, al igual que sucede con la literatura publicada hasta el momento, existen disparidad de resultados. Parece clara la asociación entre un mayor tiempo de isquemia y el riesgo de desarrollar DPI^{29,32}. En el estudio prospectivo también evidenciamos una tendencia no significativa a un mayor riesgo de DPI grado 3 en el sexo femenino, en los pacientes con fibrosis pulmonar y en relación con el uso de CEC. Por otra parte, en ambos trabajos se constató un mayor uso de ON_i intraoperatorio en los pacientes que desarrollan DPI grave. Sin embargo, si analizamos las indicaciones para el uso del ON_i podemos observar que las diferencias entre los dos grupos se encuentran en el uso de ON_i para tratamiento de la hipoxemia la cual no es más que un reflejo del desarrollo de DPI^{29,37}. Por tanto, de acuerdo con nuestros resultados consideramos que no se puede demostrar que el ON_i sea un factor de riesgo para el desarrollo de DPI sino más bien sería la consecuencia del uso terapéutico de ON_i para el tratamiento de la hipoxemia secundaria al desarrollo de DPI de forma intraoperatoria. Sin embargo, no podemos descartar el posible papel del ON_i en relación a una disminución de la postcarga, generando cambios en la FVD y por tanto jugando un posible papel en la lesión por isquemia-reperfusión³⁰. Con respecto a la HP, en el primer trabajo se evidencia que los pacientes que desarrollan DPI grave presentan cifras de PAPs más elevadas en la ecocardiografía pretrasplante, en cambio en el segundo trabajo estos hallazgos no se confirman con los datos de presiones pulmonares medidas intraoperatoriamente.

Como se ha comentado previamente, las cifra de PAP se ha correlacionado con el desarrollo de DPI³⁷, sin embargo se desconoce cual es el mecanismo implicado en esta relación. Por otro lado, la presencia de HP es frecuente entre los pacientes con patología respiratoria sometidos a TP⁸⁴ y se correlaciona con peores resultados^{98,173}. Dicha HP supone un aumento crónico de la postcarga de VD. En esta situación, la FVD puede variar desde una función sistólica normal, pasando por una fase de compensación mediante el desarrollo de una hipertrofia ventricular, hasta una situación de descompensación con dilatación y mala función del VD^{91,109,123,145}. Sin embargo, durante el TP la postcarga del VD se reduce de forma brusca tras el implante de los nuevos pulmones. Y por tanto, un VD con función normal o hiperdinámico generaría un mayor flujo pulmonar que un VD disfuncionante. De aquí la hipótesis de la presente Tesis doctoral y sugerida previamente en la literatura^{29,136,137} de que las fuerzas hemodinámicas generadas por un VD hiperdinámico, contrayendo en contra de unas resistencias pulmonares vasculares reducidas de forma brusca tras el implante pulmonar, darían lugar a un hiperflujo pulmonar y a un aumento de las fuerzas de

cizallamiento sobre un endotelio vascular con un daño hipóxico previo. Todo ello contribuiría a un aumento del edema pulmonar y por tanto a una mayor afectación de la función del implante^{52,53,102-106}. Por tanto, podríamos plantearnos si más que la HP es el gasto cardíaco derecho durante los primeros 10 minutos tras la reperfusión del injerto lo que determina en mayor medida el desarrollo de DPI. De hecho, varios estudios sugieren que una reperfusión rápida tras el periodo de isquemia podría exacerbar el daño de isquemia-reperfusión y por tanto aumentar el edema pulmonar^{52,76}. En este sentido, en el estudio prospectivo se demuestra que tanto el volumen sistólico como el IC es mayor en aquellos pacientes que desarrollan DPI grave, sin que existan diferencias en las cifras de PAP.

Por tanto, parece fundamental la valoración de la FVD en concreto en los pacientes con HP y en general en todos los receptores pulmonares^{119,174,175}. Sin embargo, la valoración de la FVD continua siendo un reto debido fundamentalmente a su compleja geometría^{141,156}. Así pues, la ecocardiografía 2D no permite una evaluación exhaustiva por su forma de medialuna o cono truncado rodeando al ventrículo izquierdo^{138,139,156}. Además, se conoce que el volumen eyectivo se encuentra más relacionado con el acortamiento longitudinal que con la reducción en el tamaño de la cavidad^{91,117,140}. La RM es el técnica de referencia para la evaluación del volumen y fracción de eyección de VD, pero debido a la complejidad de la técnica y otra serie de limitaciones no es una herramienta diagnóstica aplicable a todos los pacientes. Recientemente, una nueva técnica ecocardiográfica como es el STE se ha comenzado a utilizar para la valoración tanto de la función global como regional de VD. Sus ventajas sobre los parámetros clásicos son entre otras que es independiente del ángulo de insonación¹¹⁷, permite diferenciar la contracción activa del desplazamiento pasivo (a diferencia del TAPSE o S')¹⁶⁰ y permite detectar cambios en la FVD de forma más precoz¹⁴³. En concreto, el SL de la pared libre ha demostrado ser un buen estimador de la función sistólica longitudinal de VD, la cual es uno de los principales determinantes del volumen eyectivo del VD¹⁶², y se presenta una buena correlación con la fracción de eyección medida mediante RM^{141,143,144,156}. Debido al aumento crónico de la postcarga de VD, los pacientes con HP tienen un SL de la pared libre menor que los controles¹¹⁷⁻¹²⁰. En el trabajo 1 se demuestra una disminución no sólo del SL sino también de los parámetros clásicos en el grupo de pacientes con respecto al de controles, sin que se demuestren cambios en el Sr. Sin embargo, es interesante destacar que salvo el SL apical y medio el resto de parámetros se encuentran dentro del rango de normalidad^{141,156}. Esto es un reflejo de que la afectación de la FVD en los pacientes con HP no es homogénea^{117,119,143,166}. En la HP se produce un remodelado vascular pulmonar con proliferación celular en la pared de la arteria pulmonar^{109,125-127}. Debido a la naturaleza progresiva de esta patología, son los segmentos apicales los más afectados (el tracto de salida deja de contribuir en la función de bomba del VD y pasa a ser únicamente un conducto); siendo compensados por los segmentos basales y medios, los cuales se vuelven los principales determinantes del

GC¹²⁸. Como consecuencia, en estos pacientes los segmentos basales se convierten en un estimador preciso y reproducible de la FVD¹⁶⁷. Al igual que en la literatura previa, esta afectación predominante de los segmentos apicales e intento de compensación por los segmentos más basales se ve reflejada en los resultados de nuestros dos trabajos. Es interesante reseñar que, este intento de compensación por los segmentos basales es mayor en los pacientes que desarrollan DPI grave (SLB -19.5 vs. -25.7%, $p < 0.01$) y en cambio la afectación de los segmentos apicales es similar en ambos grupos (SL apical -16.9 vs. -16.9%, $p = 1.00$). Por otra parte, en el estudio prospectivo se demuestra una correlación entre el SLB y el IC ($r = 0.45$, $p = 0.01$) o gasto cardíaco ($r = 0.51$, $p = 0.03$), medidos a través del catéter de arteria pulmonar.

Tanto en el estudio retrospectivo como en el prospectivo, se evidencia que los trasplantados pulmonares que desarrollan DPI grave presentan un SLB significativamente mayor, así como un IC también más elevado. De hecho, en el estudio retrospectivo se demuestra que un SLB $\geq -21.5\%$ es un factor de riesgo independiente (OR 4.56) para el desarrollo de DPI grado 3. Por tanto, mediante una exploración no invasiva como es una ecocardiografía transtorácica podríamos intentar predecir antes del trasplante que receptores podrían tener un riesgo más elevado de DPI grave en el postoperatorio inmediato. Sin embargo, en el estudio prospectivo hemos intentado ir un paso más allá y hemos realizado una valoración pronóstica del desarrollo de DPI grado 3 mediante regresión logística y análisis con árboles de decisión (CART). Muchas veces, es difícil trasladar a la práctica clínica la información generada mediante regresión logística, en este sentido el análisis mediante árboles de estratificación del riesgo supone una alternativa interesante. En este sentido, en el trabajo 2 se proponen dos árboles de estratificación del riesgo, uno de ellos teniendo en cuenta el IC y otro con el SLB para evitar la colinearidad. Dichos árboles permiten clasificar a los receptores de acuerdo con su riesgo de DPI grado 3 en base a únicamente la combinación de tres variables (IC o SLB, tiempo de isquemia y diagnóstico de fibrosis pulmonar). Esto podría ayudar a identificar a los pacientes con mayor riesgo de DPI grave, los cuales se beneficiarían en mayor medida de una estrategia perioperatoria encaminada a disminuir el hiperflujo pulmonar (reintroducción progresiva del flujo^{52,53,78} o balance de fluidos todavía más estricto⁷⁶) y así mismo facilitaría la toma de decisiones clínicas. Por otro lado, la utilización del SLB preoperatorio permitiría una estratificación del riesgo de una manera más precoz y no invasiva, sin diferencias significativas con respecto al uso del IC.

A continuación, se exponen las que consideramos son las principales limitaciones de este trabajo de Tesis doctoral. En primer lugar, que se tratan de dos trabajos realizados en un único Centro y con un tamaño muestral relativamente pequeño pero suficiente y específicamente calculado para poder determinar el impacto de la FVD sobre el desarrollo de DPI (en el caso del estudio prospectivo el tamaño muestral se calculó en base a los resulta-

dos obtenidos en el estudio retrospectivo). La segunda limitación es que no se han tenido en cuenta las características de los donantes. En tercer lugar, el hecho de que la ecografía transtorácica se realizase con el paciente despierto justo antes de la intervención, y en cambio los datos del catéter de arteria pulmonar se recogiesen una vez el paciente se encontraba sedado y conectado a ventilación mecánica. Así mismo, es una limitación intrínseca de la técnica de STE el hecho de que sea necesario trazar manualmente el reborde endomiocárdico, lo cual requiere un especial cuidado y puede ser particularmente difícil en determinadas regiones como pueden ser los segmentos apicales.

Sin embargo y a pesar de las posibles limitaciones, consideramos que la presente Tesis tiene fortalezas importantes. Es el primer trabajo publicado hasta el momento que se ha ocupado de explorar el papel del VD en el desarrollo de la DPI. Y los resultados derivados del mismo aportan una nueva evidencia en cuanto al conocimiento de la fisiopatología de la que es la complicación precoz más importante del TP. Entender los mecanismos por los que se produce la DPI nos permitirá diseñar estrategias terapéuticas encaminadas a prevenir el desarrollo de DPI, cómo podrían ser la reintroducción progresiva del flujo de arteria pulmonar o un manejo todavía más restrictivo de los fluidos, lo cual podría traducirse en una mejora en el pronóstico de los pacientes trasplantados pulmonares. Por último, otra importante contribución es la validación del SLB como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de DPI grave y la propuesta de un modelo con un importante valor clínico para la estratificación de los receptores según su riesgo de desarrollar DPI grave.

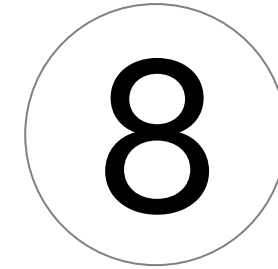
7

Conclusiones

CONCLUSIONES

Con esta Tesis Doctoral y los dos estudios presentados, creemos demostrar la hipótesis generada de que una mejor función ventricular derecha es un factor de riesgo para el desarrollo de disfunción primaria del injerto grave en el postoperatorio inmediato del trasplante pulmonar.

En los receptores de trasplante pulmonar, el “strain” longitudinal basal se correlaciona con el índice cardíaco y por tanto parece esencial para una identificación precoz y no invasiva de los pacientes con un mayor riesgo de desarrollar disfunción primaria del injerto. La combinación del índice cardíaco o “strain” longitudinal basal con el tiempo de isquemia y diagnóstico de fibrosis pulmonar idiopática permiten una correcta y precisa clasificación de los receptores pulmonares según su riesgo de desarrollar disfunción primaria grave.



Bibliografía

BIBLIOGRAFÍA

- 1** Hardy JD, Webb WR, Dalton ML, Walker GR. Lung homotransplantation in man. *JAMA*. 1963;186:1065-1074.
- 2** Leal S, Sacanell J, Riera J, et al. Early postoperative management of lung transplantation. *Minerva Anesthesiol*. 2014; 80(11):1234-45.
- 3** Derom F, Barbier F, Ringoir S, et al. Ten-month survival after lung homotransplantation in man. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1971;61(6):835-846.
- 4** Unilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis. Toronto Lung Transplant Group. *N Engl J Med*. 1986;314(18):1140-1145.
- 5** Cooper JD, Pearson FG, Patterson GA, et al. Technique of successful lung transplantation in humans. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1987;93(2):173-181.
- 6** Grover FL, Fullerton DA, Zamora MR, et al. The past, present, and future of lung transplantation. 1997;9610(97):523-533.
- 7** Mal H, Andreassian B, Pamela F, et al. Unilateral lung transplantation in end-stage pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis*. 1989;140(3):797-802.
- 8** Levine SM, Gibbons WJ, Bryan CL, et al. Single lung transplantation for primary pulmonary hypertension. *Chest*. 1990;98(5):1107-1115.
- 9** Yusen RD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-first Adult Lung and Heart-Lung. Transplant Report-2014; Focus Theme: Retransplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2014;33(10):1009-1024.
- 10** Yusen RD, Christie JD, Edwards LB, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: Thirtieth adult lung and heart-lung transplant report-2013; Focus theme: Age. *J Heart Lung Transplant*. 2013;32(10):965-978.
- 11** Weill D, Benden C, Corris PA., et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014-An update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34(1):1-15.

- 12** Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: Twenty-eighth adult lung and heart-lung transplant report-2011. *J Heart Lung Transplant*. 2011;30(10):1104-1122.
- 13** Arcasoy SM, Fisher A, Hachem RR, et al. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction part V: predictors and outcomes. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24(10):1483-1488.
- 14** Arcasoy SM, Kotloff RM. Lung transplantation. *N Engl J Med*. 1999; 340(14):1081-1091.
- 15** Christie JD, Sager JS, Kimmel SE, et al. Impact of primary graft failure on outcomes following lung transplantation. *Chest*. 2005;127(1):161-165.
- 16** Christie JD, Bavaria JE, Palevsky HI, et al. Primary graft failure following lung transplantation. *Chest*. 1998;114(1):51-60.
- 17** Christie JD, Kotloff RM, Ahya VN, et al. The effect of primary graft dysfunction on survival after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171(11):1312-1316.
- 18** Lee JC, Christie JD, Keshavjee S. Primary graft dysfunction: definition, risk factors, short- and long-term outcomes. *Semin Respir Crit Care Med*. 2010; 31(2):161-171.
- 19** Daud SA, Yusef RD, Meyers BF, et al. Impact of immediate primary lung allograft dysfunction on bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(5):507-513.
- 20** Christie JD, Carby M, Bag R, et al. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction part II: definition. A consensus statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24(10):1454-1459.
- 21** Prekker ME, Nath DS, Walker AR, et al. Validation of the proposed International Society for Heart and Lung Transplantation grading system for primary graft dysfunction after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25(4):371-378.
- 22** Oto T, Levvey BJ, Snell GI. Potential refinements of the International Society for Heart and Lung Transplantation primary graft dysfunction grading system. *J Heart Lung Transplant*. 2007;26(5):431-436.
- 23** Christie JD, Kotloff RM, Pochettino A, et al. Clinical risk factors for primary graft failure following lung transplantation. *Chest*. 2003;124(4):1232-1241.
- 24** Christie JD, Van Raemdonck D, de Perrot M, et al. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction part I: introduction and methods. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24(10):1451-1453.
- 25** Fiser SM, Kron IL, McLendon Long S, et al. Early intervention after severe oxygenation index elevation improves survival following lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2001;20(6):631-636.
- 26** Burton CM, Iversen M, Milman N, et al. Outcome of lung transplanted patients with primary graft dysfunction. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;31(1):75-82.
- 27** Whitson BA, Prekker ME, Herrington CS, et al. Primary graft dysfunction and long-term pulmonary function after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2007;26(10):1004-1011.
- 28** Huang HJ, Yusef RD, Meyers BF, et al. Late primary graft dysfunction after lung transplantation and bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Transplant*. 2008;8(11):2454-2462.
- 29** de Perrot M, Liu M, Waddell TK, et al. Ischemia-reperfusion-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(4):490-511.
- 30** Pasero D, Martin EL, Davi A, et al. The effects of inhaled nitric oxide after lung transplantation. *Minerva Anestesiol*. 2010;76(5):353-361.
- 31** Frank MM. Complement in the pathophysiology of human disease. *N Engl J Med*. 1987;316(24):1525-1530.
- 32** Whitson B a, Nath DS, Johnson AC, et al. Risk factors for primary graft dysfunction after lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006; 131(1):73-80.
- 33** Meyer DM, Bennett LE, Novick RJ, et al. Effect of donor age and ischemic time on intermediate survival and morbidity after lung transplantation. *Chest*. 2000;118(5):1255-1262.

- 34** de Perrot M, Bonser RS, Dark J, et al. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction part III: donor-related risk factors and markers. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24(10):1460-1467.
- 35** Oto T, Griffiths AP, Levvey B, et al. A donor history of smoking affects early but not late outcome in lung transplantation. *Transplantation*. 2004;78(4):599-606.
- 36** Kotloff RM, Blosser S, Fulda GJ, et al. *Management of the Potential Organ Donor in the ICU*. *Crit Care Med*. 2015;43(6):1291-325.
- 37** Liu Y, Liu Y, Su L, Jiang S-J. Recipient-related clinical risk factors for primary graft dysfunction after lung transplantation: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(3):e92773.
- 38** King RC, Binns OA, Rodriguez F, et al. Reperfusion injury significantly impacts clinical outcome after pulmonary transplantation. *Ann Thorac Surg*. 2000;69(6):1681-1685.
- 39** Fang A, Studer S, Kawut SM, et al. Elevated pulmonary artery pressure is a risk factor for primary graft dysfunction following lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2011;139(4):782-787.
- 40** Diamond JM, Lee JC, Kawut SM, et al. Clinical Risk Factors for Primary Graft Dysfunction after Lung Transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Mar 1;187(5):527-34.
- 41** Thabut G, Vinatier I, Stern J-B, et al. Primary graft failure following lung transplantation: predictive factors of mortality. *Chest*. 2002;121(6):1876-1882.
- 42** Krenn K, Klepetko W, Taghavi S, et al. Recipient vascular endothelial growth factor serum levels predict primary lung graft dysfunction. *Am J Transplant*. 2007;7(3):700-706.
- 43** Kuntz CL, Hadjiliadis D, Ahya VN, et al. Risk factors for early primary graft dysfunction after lung transplantation: a registry study. *Clin Transplant*. 23(6):819-830.
- 44** Allen JG, Lee MT, Weiss ES, et al. Preoperative recipient cytokine levels are associated with early lung allograft dysfunction. *Ann Thorac Surg*. 2012;93(6):1843-1849.
- 45** Shah RJ, Diamond JM, Lederer DJ, et al. Plasma monocyte chemotactic protein-1 levels at 24 hours are a biomarker of primary graft dysfunction after lung transplantation. *Transl Res*. 2012;160(6):435-442.
- 46** Samano MN, Fernandes LM, Baranauskas JCB, et al. Risk factors and survival impact of primary graft dysfunction after lung transplantation in a single institution. *Transplant Proc*. 2012;44(8):2462-2468.
- 47** Felten M-L, Sinaceur M, Treilhaud M, et al. Factors associated with early graft dysfunction in cystic fibrosis patients receiving primary bilateral lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;41(3):686-690.
- 48** Simpson E, Scott D, Chandler P. The male-specific histocompatibility antigen, H-Y: a history of transplantation, immune response genes, sex determination and expression cloning. *Annu Rev Immunol*. 1997;15:39-61.
- 49** Sweezey N, Tchepichev S, Gagnon S, et al. Female gender hormones regulate mRNA levels and function of the rat lung epithelial Na channel. *Am J Physiol*. 1998;274:C379-C386.
- 50** Jones DS, Andrawis NS, Abernethy DR. Impaired endothelial-dependent forearm vascular relaxation in black Americans. *Clin Pharmacol Ther*. 1999;65(4):408-412.
- 51** Hooper WC, Lally C, Austin H, et al. The relationship between polymorphisms in the endothelial cell nitric oxide synthase gene and the platelet GPIIb gene with myocardial infarction and venous thromboembolism in African Americans. *Chest*. 1999;116(4):880-886.
- 52** Pierre AF, DeCampos KN, Liu M, et al. Rapid reperfusion causes stress failure in ischemic rat lungs. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1998;116(6):932-942.
- 53** Halldorsson AO, Kronon MT, Allen BS, et al. Lowering reperfusion pressure reduces the injury after pulmonary ischemia. *Ann Thorac Surg*. 2000;69(1):198-203.
- 54** Wan S, LeClerc JL, Vincent JL. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest*. 1997;112(3):676-692.
- 55** Butler J, Rocker GM, Westaby S. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 1993;55(2):552-559.
- 56** Christie JD, Shah C V, Kawut SM, et al. Plasma levels of receptor for advanced glycation end products, blood transfusion, and risk of primary graft dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(10):1010-1015.

- 57** Meade M, Granton JT, Matte-Martyn A, et al. A randomized trial of inhaled nitric oxide to prevent reperfusion injury following lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2001;20(2):254-255.
- 58** Zamora MR, Davis RD, Keshavjee SH, et al. Complement inhibition attenuates human lung transplant reperfusion injury: a multicenter trial. *Chest.* 1999;116:46S.
- 59** Wittwer T, Grote M, Oppelt P, Franke U, Schaeffers HJ, Wahlers T. Impact of PAF antagonist BN 52021 (Ginkgolide B) on post-ischemic graft function in clinical lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2001;20(3):358-363.
- 60** Adatia I, Lillehei C, Arnold JH, et al. Inhaled nitric oxide in the treatment of postoperative graft dysfunction after lung transplantation. *Ann Thorac Surg.* 1994;57(5):1311-1318.
- 61** Date H, Triantafyllou AN, Trulock EP, Pohl MS, Cooper JD, Patterson GA. Inhaled nitric oxide reduces human lung allograft dysfunction. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;111(5):913-919.
- 62** Hermle G, Schütte H, Walmrath D, et al. Ventilation-perfusion mismatch after lung ischemia-reperfusion. Protective effect of nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(4):1179-1187.
- 63** Kemming GI, Merkel MJ, Schallerer A, et al. Inhaled nitric oxide (NO) for the treatment of early allograft failure after lung transplantation. Munich Lung Transplant Group. *Intensive Care Med.* 1998;24(11):1173-1180.
- 64** Macdonald P, Mundy J, Rogers P, et al. Successful treatment of life-threatening acute reperfusion injury after lung transplantation with inhaled nitric oxide. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995;110(3):861-863.
- 65** Hausen B, Muller P, Bahra M, et al. Donor pretreatment with intravenous prostacyclin versus inhaled nitric oxide in experimental lung transplantation. *Transplantation.* 1996;62(12):1714-1719.
- 66** Endogenous nitric oxide synthesis and vascular leakage in ischemic-reperfused rabbit lungs. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(3):412-8.
- 67** Bhabra MS, Hopkinson DN, Shaw TE, et al. Modulation of lung reperfusion injury by nitric oxide: impact of inspired oxygen fraction. *Transplantation.* 1999;68(9):1238-1243.
- 68** Murakami S, Bacha EA, Mazmanian GM, et al. Effects of various timings and concentrations of inhaled nitric oxide in lung ischemia-reperfusion. The Paris-Sud University Lung Transplantation Group. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156:454-458.
- 69** Eppinger MJ, Ward PA, Jones ML, et al. Disparate effects of nitric oxide on lung ischemia-reperfusion injury. *Ann Thorac Surg.* 1995;60(5):1169-1175.
- 70** Fehrenbach A, Wittwer T, Meyer D, et al. Nitroglycerin alters alveolar type II cell ultrastructure after ischemia and reperfusion. *J Heart Lung Transplant.* 2001;20(8):876-888.
- 71** Botha P, Jeyakanthan M, Rao JN, et al. Inhaled nitric oxide for modulation of ischemia-reperfusion injury in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2007;26(11):1199-1205.
- 72** Rea RS. Role of Inhaled Nitric Oxide in Adult Heart or Lung Transplant Recipients. *Ann Pharmacother.* 2005;39(5):913-917.
- 73** Della Rocca G, Pugliese F, Antonini M, et al. Hemodynamics during inhaled nitric oxide in lung transplant candidates. *Transpl Proc.* 1997;29(8):3367-3370.
- 74** McRae K. Con: lung transplantation should not be routinely performed with cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2000;14(6):746-750.
- 75** Marczin N, Royston D, Yacoub M. Pro: lung transplantation should be routinely performed with cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2000;14(6):739-745.
- 76** Bhabra MS, Hopkinson DN, Shaw TE, et al. Controlled reperfusion protects lung grafts during a transient early increase in permeability. *Ann Thorac Surg.* 1998;65(1):187-192.
- 77** Clark SC, Sudarshan C, Khanna R, et al. Controlled reperfusion and pentoxifylline modulate reperfusion injury after single lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;115(6):1335-1341.
- 78** Halldorsson A, Kronon M, Allen BS, et al. Controlled reperfusion after lung ischemia: implications for improved function after lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;115(2):415-424.

- 79** Dos Santos CC, Slutsky AS. Invited review: mechanisms of ventilator-induced lung injury: a perspective. *J Appl Physiol*. 2000;89(4):1645-1655.
- 80** de Perrot M, Imai Y, Volgyesi GA, et al. Effect of ventilator-induced lung injury on the development of reperfusion injury in a rat lung transplant model. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;124(6):1137-1144.
- 81** Pereszlenyi A, Lang G, Steltzer H, et al. Bilateral lung transplantation with intra- and postoperatively prolonged ECMO support in patients with pulmonary hypertension. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002;21(5):858-863.
- 82** Fischer S, Bohn D, Rycus P, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Primary Graft Dysfunction After Lung Transplantation: Analysis of the Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) Registry. *J Heart Lung Transplant*. 2007;26(5):472-477.
- 83** Nguyen DQ, Kulick DM, Bolman RM, et al. Temporary ECMO support following lung and heart-lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2000;19(3):313-316.
- 84** Shorr a F, Wainright JL, Cors CS, et al. Pulmonary hypertension in patients with pulmonary fibrosis awaiting lung transplant. *Eur Respir J*. 2007;30(4):715-721.
- 85** Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, et al. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2006;129(3):746-752.
- 86** Gries CJ, Rue TC, Heagerty PJ, et al. Development of a predictive model for long-term survival after lung transplantation and implications for the lung allocation score. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29(7):731-8.
- 87** Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016;37(1):67-119.
- 88** Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ, et al. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2007;30(1):104-109.
- 89** Seeger W, Adir Y, Barberà JA, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 Suppl):D109-D116.
- 90** Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, et al. Pulmonary hypertension in COPD: results from the ASPIRE registry. *Eur Respir J*. 2013;41(6):1292-1301.
- 91** Voelkel NF, Quaife R a, Leinwand L a, et al. Right ventricular function and failure: report of a National Heart, Lung, and Blood Institute working group on cellular and molecular mechanisms of right heart failure. *Circulation*. 2006;114(17):1883-1891.
- 92** McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College. *Circulation*. 2009;119(16):2250-2294.
- 93** Sitbon O, Humbert M, Jaïs X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2005;111(23):3105-3111.
- 94** Berger M, Haimowitz A, Van Tosh A, et al. Quantitative assessment of pulmonary hypertension in patients with tricuspid regurgitation using continuous wave Doppler ultrasound. *J Am Coll Cardiol*. 1985;6(2):359-365.
- 95** Currie PJ, Seward JB, Chan KL, et al. Continuous wave Doppler determination of right ventricular pressure: a simultaneous Doppler-catheterization study in 127 patients. *J Am Coll Cardiol*. 1985;6(4):750-756.
- 96** Denton CP, Cailes JB, Phillips GD, et al. Comparison of Doppler echocardiography and right heart catheterization to assess pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Br J Rheumatol*. 1997;36(2):239-243.
- 97** Thenappan T, Shah SJ, Rich S, et al. A USA-based registry for pulmonary arterial hypertension: 1982-2006. *Eur Respir J*. 2007;30(6):1103-1110.
- 98** Whelan TPM, Dunitz JM, Kelly RF, et al. Effect of preoperative pulmonary artery pressure on early survival after lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24(9):1269-1274.

- 99** Fang A, Studer S, Kawut SM, et al. Elevated pulmonary artery pressure is a risk factor for primary graft dysfunction following lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2011;139(4):782-787.
- 100** Christie JD, Robinson N, Ware LB, et al. Association of protein C and type 1 plasminogen activator inhibitor with primary graft dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(1):69-74.
- 101** Covarrubias M, Ware LB, Kawut SM, et al. Plasma intercellular adhesion molecule-1 and von Willebrand factor in primary graft dysfunction after lung transplantation. *Am J Transplant*. 2007;7(11):2573-2578.
- 102** Hall SM, Odom N, McGregor CG, Haworth SG. Transient ultrastructural injury and repair of pulmonary capillaries in transplanted rat lung: effect of preservation and reperfusion. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1992;7(1):49-57.
- 103** 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(4):1027-1035.
- 104** Lu YT, Hellewell PG, Evans TW. Ischemia-reperfusion lung injury: contribution of ischemia, neutrophils, and hydrostatic pressure. *Am J Physiol*. 1997;273:L46-L54.
- 105** Pickford MA, Green CJ, Sarathchandra P, Fryer PR. Ultrastructural changes in rat lungs after 48 h cold storage with and without reperfusion. *Int J Exp Pathol*. 1990;71(4):513-528.
- 106** Mills AN, Hooper TL, Hall SM, et al. Unilateral lung transplantation: ultrastructural studies of ischemia-reperfusion injury and repair in the canine pulmonary vasculature. *J Heart Lung Transplant*. 2014;11:58-67.
- 107** Aird WC. Discovery of the cardiovascular system: From Galen to William Harvey. *J Thromb Haemost*. 2011;9(1S):118-129.
- 108** Van de Veerdonk MC, Marcus JT, Bogaard H, et al. State of the art: advanced imaging of the right ventricle and pulmonary circulation in humans. *Pulm Circ*. 2014;4(2):158-168.
- 109** Champion HC, Michelakis ED, Hassoun PM. Comprehensive invasive and noninvasive approach to the right ventricle-pulmonary circulation unit: state of the art and clinical and research implications. *Circulation*. 2009;120(11):992-1007.
- 110** Rivera-Lebron BN, Forfia PR, Kreider M, et al. Echocardiographic and hemodynamic predictors of mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2013;144(2):564-570.
- 111** Armstrong HF, Schulze PC, Kato TS, et al. Right ventricular stroke work index as a negative predictor of mortality and initial hospital stay after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2013;32(6):603-608.
- 112** Selimovic N, Andersson B, Bech-Hanssen O, et al. Right ventricular ejection fraction during exercise as a predictor of mortality in patients awaiting lung transplantation: a cohort study. *BMJ Open*. 2013;3(4).
- 113** Dandel M, Knosalla C, Kemper D, et al. Assessment of right ventricular adaptability to loading conditions can improve the timing of listing to transplantation in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant*. 2014;34(3):1-10.
- 114** Park J-H, Park M, Farha S, et al. Impaired Global Right Ventricular Longitudinal Strain Predicts Long-Term Adverse Outcomes in Patients With Primary Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(13):E1594.
- 115** Haddad F, Doyle R, Murphy DJ, Hunt SA. Right ventricular function in cardiovascular disease, part II: pathophysiology, clinical importance, and management of right ventricular failure. *Circulation*. 2008;117(13):1717-1731.
- 116** McLaughlin V V, McGoon MD. Pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2006;114(13):1417-1431.
- 117** Meris A, Faletra F, Conca C, et al. Timing and magnitude of regional right ventricular function: a speckle tracking-derived strain study of normal subjects and patients with right ventricular dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(8):823-831.
- 118** Li Y, Xie M, Wang X, et al. Right ventricular regional and global systolic function is diminished in patients with pulmonary arterial hypertension: a 2-dimensional ultrasound speckle tracking echocardiography study. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2013;29(3):545-551.
- 119** Pirat B, McCulloch ML, Zoghbi W. Evaluation of global and regional right ventricular systolic function in patients with pulmonary hypertension using a novel speckle tracking method. *Am J Cardiol*. 2006;98(5):699-704.

- 120** López-Candales A, Dohi K, Bazaz R, Edelman K. Relation of right ventricular free wall mechanical delay to right ventricular dysfunction as determined by tissue Doppler imaging. *Am J Cardiol.* 2005;96(4):602-606.
- 121** Stevens GR, Garcia-Alvarez A, Sahni S, et al. Right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension is independently related to Pulmonary Artery Stiffness. *Jcmg.* 2012;5(4):378-387.
- 122** van de Veerdonk MC, Kind T, Marcus JT, et al. Progressive right ventricular dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension responding to therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(24):2511-2519.
- 123** Agüero J, Ishikawa K, Hadri L, et al. Characterization of right ventricular remodeling and failure in a chronic pulmonary hypertension model. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2014;307(8):H1204-H1215.
- 124** Bossone E, Rudski LG, Grünig E. Searching for markers of the right heart-pulmonary circulation unit function: a continuing challenge. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2014;15(12):1420-1421.
- 125** Okumura K, Humpl T, Dragulescu A, et al. Longitudinal Assessment of Right Ventricular Myocardial Strain in Relation to Transplant-Free Survival in Children with Idiopathic Pulmonary Hypertension. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014; 27(12):1344-51.
- 126** Dambrauskaite V, Delcroix M, Claus P, et al. Regional right ventricular dysfunction in chronic pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr.* 2007;20(10):1172-1180.
- 127** Fayad ZA, Ferrari VA, Kraitchman DL, et al. Right ventricular regional function using MR tagging: normals versus chronic pulmonary hypertension. *Magn Reson Med.* 1998;39(1):116-123.
- 128** Calcuttea A, Lindqvist P, Soderberg S, Henein MY. Global and regional right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *Echocardiography.* 2014;31(2):164-171.
- 129** Fine NM, Chen L, Bastiansen PM, et al. Outcome prediction by quantitative right ventricular function assessment in 575 subjects evaluated for pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013;6(5):711-721.
- 130** Kusunose K, Tsutsui RS, Bhatt K, et al. Prognostic Value of RV Function Before and After Lung Transplantation. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014;7(11):1084-1094.
- 131** Ghio S, Gavazzi A, Campana C, et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(1):183-188.
- 132** Pasque MK, Trulock EP, Cooper JD, et al. Single lung transplantation for pulmonary hypertension. Single institution experience in 34 patients. *Circulation.* 1995;92(8):2252-2258.
- 133** Frist WH, Lorenz CH, Walker ES, et al. MRI complements standard assessment of right ventricular function after lung transplantation. *Ann Thorac Surg.* 1995;60(2):268-271.
- 134** Dambrauskaite V, Herbots L, Claus PJ, et al. Differential changes in regional right ventricular function before and after a bilateral lung transplantation: an ultrasonic strain and strain rate study. *Am Soc Echocardiogr.* 2003;16(5):432-6.
- 135** Kasimir MT, Seebacher G, Jaksch P, et al. Reverse cardiac remodelling in patients with primary pulmonary hypertension after isolated lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004;26(4):776-781.
- 136** Wrobel JP, Thompson BR, Snell GI, Williams TJ. Preoperative echocardiographic-defined moderate-severe pulmonary hypertension predicts prolonged duration of mechanical ventilation following lung transplantation for patients with COPD. *Lung.* 2012;190(6):635-643.
- 137** López-Aguilar J, Piacentini E, Villagrà A, et al. Contributions of vascular flow and pulmonary capillary pressure to ventilator-induced lung injury. *Crit Care Med.* 2006;34(4):1106-1112.
- 138** Rajagopal S, Forsha DE, Risum N, et al. Comprehensive assessment of right ventricular function in patients with pulmonary hypertension with global longitudinal peak systolic strain derived from multiple right ventricular views. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014;27(6):657-665.
- 139** Horton KD, Meece RW, Hill JC. Assessment of the right ventricle by echocardiography: a primer for cardiac sonographers. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22(7):776-792.

- 140** Torrent-Guasp F, Ballester M, Buckberg GD, et al. Spatial orientation of the ventricular muscle band: physiologic contribution and surgical implications. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;122(2):389-392.
- 141** Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23:685-713.
- 142** Portnoy SG, Rudski LG. Echocardiographic evaluation of the right ventricle: a 2014 perspective. *Curr Cardiol Rep.* 2015;17(4):21.
- 143** Fukuda Y, Tanaka H, Sugiyama D, et al. Utility of right ventricular free wall speckle-tracking strain for evaluation of right ventricular performance in patients with pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011;24(10):1101-1108.
- 144** Motoji Y, Tanaka H, Fukuda Y, et al. Efficacy of Right Ventricular Free-Wall Longitudinal Speckle-Tracking Strain for Predicting Long-Term Outcome in Patients With Pulmonary Hypertension. *Circ J.* 2013;77(3):756-763.
- 145** Matias C, Isla LP De, Vasconcelos M, et al. Speckle-tracking-derived strain and strain-rate analysis: a technique for the evaluation of early alterations in right ventricle systolic function in patients with systemic sclerosis and normal pulmonary artery pressure. *J Cardiovasc Med.* 2009;10(2):129-134.
- 146** Lai WW, Gauvreau K, Rivera ES, et al. Accuracy of guideline recommendations for two-dimensional quantification of the right ventricle by echocardiography. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2008;24(7):691-698.
- 147** Anavekar NS, Gerson D, Skali H, et al. Two-dimensional assessment of right ventricular function: an echocardiographic-MRI correlative study. *Echocardiography.* 2007;24(5):452-456.
- 148** Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, et al. Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr.* 9(6):838-847.
- 149** Jamal F, Bergerot C, Argaud L, et al. Longitudinal strain quantitates regional right ventricular contractile function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003;285(6):H2842-H2847.
- 150** Lu KJ, Chen JXC, Profitis K, et al. Right Ventricular Global Longitudinal Strain Is an Independent Predictor of Right Ventricular Function: A Multimodality Study of Cardiac Magnetic Resonance Imaging, Real Time Three-Dimensional Echocardiography and Speckle Tracking Echocardiography. *Echocardiography.* 2015;32(6):966-974.
- 151** Smith BC, Dobson G, Dawson D, et al. Three-dimensional speckle tracking of the right ventricle: toward optimal quantification of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(1):41-51.
- 152** Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/ Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(1):1-11.
- 153** Marwick TH. Measurement of strain and strain rate by echocardiography: ready for prime time? *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(7):1313-1327.
- 154** Bussadori C, Moreo A, Di Donato M, et al. A new 2D-based method for myocardial velocity strain and strain rate quantification in a normal adult and paediatric population: assessment of reference values. *Cardiovasc Ultrasound.* 2009;7:8.
- 155** Chow P-C, Liang X-C, Cheung EWY, et al. New two-dimensional global longitudinal strain and strain rate imaging for assessment of systemic right ventricular function. *Heart.* 2008;94(7):855-859.
- 156** Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;16(3):233-270.
- 157** Mondillo S, Galderisi M, Mele D, et al. Speckle-tracking echocardiography: a new technique for assessing myocardial function. *J Ultrasound Med.* 2011;30(1):71-83.
- 158** Cameli M, Caputo M, Mondillo S, et al. Feasibility and reference values of left atrial longitudinal strain imaging by two-dimensional speckle tracking. *Cardiovasc Ultrasound.* 2009;7:6.

- 159** Wakami K, Ohte N, Asada K, et al. Correlation between left ventricular end-diastolic pressure and peak left atrial wall strain during left ventricular systole. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22(7):847-851.
- 160** Tanaka H, Nesser H-J, Buck T, et al. Dyssynchrony by speckle-tracking echocardiography and response to cardiac resynchronization therapy: results of the Speckle Tracking and Resynchronization (STAR) study. *Eur Heart J.* 2010;31(14):1690-1700.
- 161** Giusca S, Dambrauskaitė V, Scheurwegs C, et al. Deformation imaging describes right ventricular function better than longitudinal displacement of the tricuspid ring. *Heart.* 2010;96(4):281-288.
- 162** Rushmer RF, Crystal DK. Changes in Configuration of the Ventricular Chambers during the Cardiac Cycle. *Circulation.* 1951;4(2):211-218.
- 163** Haddad F, Fadel E. RV Dysfunction After Lung Transplantation. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014;7(11):1095-1097.
- 164** Haeck ML a, Scherptong RWC, Marsan NA, et al. Prognostic value of right ventricular longitudinal peak systolic strain in patients with pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2012;5(5):628-636.
- 165** Puwanant S, Park M, Popovic ZB, et al. Ventricular Geometry, Strain, and Rotational Mechanics in Pulmonary Hypertension. *Circulation.* 2010;121(2):259-266.
- 166** Leung DY, Ng AC. Emerging clinical role of strain imaging in echocardiography. *Heart Lung Circ.* 2010;19(3):161-174.
- 167** Vitarelli a, Conde Y, Cimino E, et al. Assessment of right ventricular function by strain rate imaging in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2006;27(2):268-275.
- 168** Sachdev A. Right Ventricular Strain for Prediction of Survival in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *CHEST J.* 2011;139(6):1299.
- 169** Park J-H, Negishi K, Kwon DH, Popovic ZB, Grimm R a, Marwick TH. Validation of global longitudinal strain and strain rate as reliable markers of right ventricular dysfunction: comparison with cardiac magnetic resonance and outcome. *J Cardiovasc Ultrasound.* 2014;22(3):113-120.
- 170** Urbano-Moral JA, Patel AR, Maron MS, Arias-Godinez JA, Pandian NG. Three-dimensional speckle-tracking echocardiography: methodological aspects and clinical potential. *Echocardiography.* 2012;29(8):997-1010.
- 171** Lu KJ, Chen JXC, Profitis K, et al. Right ventricular global longitudinal strain is an independent predictor of right ventricular function: A multimodality study of cardiac magnetic resonance imaging, real time three-dimensional echocardiography and speckle tracking echocardiography. *Echocardiography.* 2015;32(6):966-974.
- 172** Bittner HB, Binner C, Dahlberg P, Mohr FW. Reducing Ischemia-Reperfusion Injury in Clinical Lung Transplantation. *Transplant Proc.* 2007;39(2):489-492.
- 173** Barr ML, Kawut SM, Whelan TP, et al. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction part IV: recipient-related risk factors and markers. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24(10):1468-1482.
- 174** Grapsa J, Dawson D, Nihoyannopoulos P. Assessment of right ventricular structure and function in pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Ultrasound.* 2011;19(3):115-125.
- 175** Hardegree EL, Sachdev A, Villarraga HR, et al. Role of Serial Quantitative Assessment of Right Ventricular Function by Strain in Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Cardiol.* 2012;111(1):143-148.
- 176** Geube MA, Perez-Protto SE, McGrath TL, et al. Increased Intraoperative Fluid Administration Is Associated with Severe Primary Graft Dysfunction After Lung Transplantation. *Anesth Analg.* 2016;122(4):1081-1088.

9

Anexos

9.1 DOCUMENTO DE ACEPTACIÓN DEL ARTÍCULO 2.

De: **European Respiratory Journal** onbehalfof+manuscriptcentral+ersj.org.uk@manuscriptcentral.com
Asunto: Copyright Transfer for your ERJ manuscript, ERJ-02136-2015.R2
Fecha: 5 de agosto de 2016, 13:10
Para: 61637@parcdesalutmar.cat

ER

05-Aug-2016
PROSPECTIVE VALIDATION OF RIGHT VENTRICULAR ROLE IN PRIMARY GRAFT DYSFUNCTION AFTER LUNG TRANSPLANTATION
PÉREZ-TERÁN, PURIFICACIÓN; Roca, Oriol; RODRIGUEZ-PALOMARES, JOSÉ; RUIZ-RODRIGUEZ, JUAN CARLOS; ZAPATERO, ANA; GEA, JOAQUIM; SERRA, JOAQUIM; EVANGELISTA, ARTURO; MASCLANS, JOAN RAMON

Dear Miss PÉREZ-TERÁN,

I am pleased to see your manuscript, 'PROSPECTIVE VALIDATION OF RIGHT VENTRICULAR ROLE IN PRIMARY GRAFT DYSFUNCTION AFTER LUNG TRANSPLANTATION', has been accepted for publication in the ERJ.

At this stage, we require you to complete a copyright transfer form. This is to be completed online via the ScholarOne manuscripts system.

To complete the form, please login to <https://mc.manuscriptcentral.com/erj>

Please then browse to "Author" via the link at the top of the page.

- If you are the submitting author, click on the "Manuscript With Decisions" link, then find your manuscript ERJ-02136-2015.R2 listed. Click the "Copyright Forms" link and follow the instructions to complete your copyright transfer.

- If you are a co-author, click on the "Manuscripts I Have Co-Authored" link, then find your manuscript ERJ-02136-2015.R2 listed. Click the "Copyright Forms" link and follow the instructions to complete your copyright transfer.

The manuscript cannot be published until this copyright transfer form has been completed. We would be grateful if you can complete the form as soon as possible.

If you have any queries or concerns, please do not hesitate to contact me.

Kind regards,
ERJ Editorial Office
442 Glossop Road
Sheffield
S10 2PX

9.2. DOCUMENTO DE APROBACIÓN DEL ESTUDIO POR EL COMITÉ ÉTICO Y CONSENTIMIENTO INFORMADO



Pg. Vall d'Hebron, 119-129
08035 Barcelona
Tel. 93 489 41 87
Fax 93 489 41 02

ID-RTF080

INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA Y COMISIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON

Doña MIREIA NAVARRO SEBASTIÁN, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica de l'Hospital Universitari Vall d'Hebrón, de Barcelona,

CERTIFICA

Que el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Vall d'Hebron, en el cual la Comisión de proyectos de investigación está integrada, se reunió en sesión ordinaria nº 211 el pasado 28 de junio de 2013 y evaluó el proyecto de investigación PR(AG)144/2013, presentado con fecha 01/06/2013, titulado "*Papel de la ultrasonografía en el trasplante pulmonar*" que tiene como investigador principal a la Dra. Purificación Pérez Teran del Servicio de Unidad de Cuidados Intensivos de nuestro Centro.

Y que tras emitir un informe aprobado condicionado en dicha reunión y evaluar la documentación recibida posteriormente en respuesta a este informe

El resultado de la evaluación fue el siguiente:

DICTAMEN FAVORABLE

El Comité tanto en su composición como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con el Real Decreto 223/2004, y su composición actual es la siguiente:

Presidenta: Gallego Melcón, Soledad. Médico
Vicepresidente: Bagó Granell, Joan. Médico
Secretaria: Navarro Sebastián, Mireia. Química
Vocales: Armadans Gil, Lluís. Médico



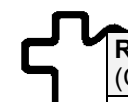
Pg. Vall d'Hebron, 119-129
08035 Barcelona
Tel. 93 489 41 87
Fax 93 489 41 02
alroman@ir.vhebron.net
www.ir.vhebron.net

MEMÒRIA DEL PROJECTE DE RECERCA PER AL COMITÉ ÉTIC D'INVESTIGACIÓ CLÍNICA

Títol	
PAPEL DE LA ULTRASONOGRAFÍA EN EL TRASPLANTE PULMONAR	
Investigador executor	Signatura
Nom i cognoms: PURIFICACIÓN PÉREZ TERAN Categoria: FACULTATIVO ESPECIALISTA Servei: MEDICINA INTENSIVA Àrea: GENERAL Correu electrònic: puriteran@gmail.com Telèfon: 934894048 Fax: 934894049	
Director del Projecte	Signatura
Nom i cognoms: JORDI RELLO CONDOMINES Categoria: JEFE DE SERVICIO Servei: MEDICINA INTENSIVA Àrea: GENERAL Correu electrònic: jrello@cris.es Telèfon: 934894048 Fax: 934894049	
Resta Investigadors:	Signatures
Nom i cognoms: JOAN RAMÓN MASCLANS ENVIZ Categoria: FACULTATIVO ESPECIALISTA Servei: MEDICINA INTENSIVA	
Nom i cognoms: ORIOL ROCA I GAS Categoria: FACULTATIVO ESPECIALISTA Servei: MEDICINA INTENSIVA	
Nom i cognoms: JUDIT SACANELL LACASA Categoria: FACULTATIVO ESPECIALISTA Servei: MEDICINA INTENSIVA	
Nom i cognoms: JORDI RIERA DEL BRIO Categoria: FACULTATIVO ESPECIALISTA Servei: MEDICINA INTENSIVA	
Nom i cognoms: SANDRA LEAL MURILLO Categoria: FACULTATIVO ESPECIALISTA Servei: MEDICINA INTENSIVA	



Nom i cognoms: MARINA GARCÍA DE ACILU Categoría: MÉDICO INTERNO RESIDENTE Servei: MEDICINA INTENSIVA	
Nom i cognoms: ARTURO EVANGELISTA MASIP Categoría: FACULTATIVO ESPECIALISTA. JEFE DE SECCIÓN Servei: CARDIOLOGÍA	
Nom i cognoms: JOSE ANGEL URBANO MORAL Categoría: FACULTATIVO ESPECIALISTA Servei: CARDIOLOGÍA	
Nom i cognoms: MARIA ISABEL ROCHERA VILLACH Categoría: FACULTATIVO ESPECIALISTA. JEFE DE SECCIÓN Servei: ANESTESIA Y REANIMACIÓN	
Nom i cognoms: MONTSERRAT RIBAS BALL Categoría: FACULTATIVO ESPECIALISTA Servei: ANESTESIA Y REANIMACIÓN	
Nom i cognoms: ANNA GONZÁLEZ TALLADA Categoría: FACULTATIVO ESPECIALISTA Servei: ANESTESIA Y REANIMACIÓN	
Nom i cognoms: ANTONIO ROMÁN BROTO Categoría: FACULTATIVO ESPECIALISTA. JEFE DE SECCIÓN Servei: NEUMOLOGÍA	
Nom i cognoms: JUAN SOLÉ MONTSERRAT Categoría: FACULTATIVO ESPECIALISTA. JEFE DE SECCIÓN Servei: CIRUGIA TORÁCICA	
Vist-i-plau dels responsables dels Serveis implicats:	
Nom i cognoms: JORDI RELLO CONDOMINÉS Categoría: JEFE DE SERVICIO Servei: MEDICINA INTENSIVA	
Nom i cognoms: DAVID GARCÍA-DORADO GARCÍA Categoría: JEFE DE SERVICIO Servei: CARDIOLOGÍA	
Nom i cognoms: MARIO ROCA GIBERNAU Categoría: JEFE DE SERVICIO Servei: ANESTESIA Y REANIMACIÓN	
Nom i cognoms: FERRAN MORELL BROTA Categoría: JEFE DE SERVICIO Servei: NEUMOLOGÍA	
Nom i cognoms: MERCÉ CANELA CARDONA Categoría: JEFE DE SERVICIO Servei: CIRUGIA TORÁCICA	



Resum estructurat del projecte

(Cal especificar: Antecedents, Hipòtesis, Objectiu, Mètodes, Rellevància)

Este proyecto de investigación pretende demostrar la utilidad de los ultrasonidos como herramienta diagnóstica y de monitorización de la terapéutica en el trasplante pulmonar, mediante el desarrollo de un **estudio observacional**.

La ultrasonografía se está convirtiendo en una herramienta diagnóstica indispensable en el manejo del enfermo crítico ya que se trata de una técnica mínimamente invasiva que ha demostrado su eficacia comparada con los diferentes "gold standard".

Durante el acto quirúrgico y el postoperatorio del trasplante pulmonar pueden presentarse complicaciones potencialmente graves las cuales podrían ser diagnosticadas fácil y rápidamente mediante ultrasonografía. Sin embargo, al no existir un consenso claro, dichas complicaciones se encuentran muy probablemente infradiagnosticadas. Por otra parte, existe bibliografía que apunta a un aumento en la morbilidad si su diagnóstico se retrasa en el tiempo.

La **hipótesis** de nuestro proyecto es que la ultrasonografía es una herramienta diagnóstica útil en postoperatorio del trasplante pulmonar. Y que su aplicación de forma sistemática disminuye la morbilidad en este grupo de pacientes.

El **objetivo principal** del proyecto es la realización de un registro de casos que posibilite establecer unos valores de referencia y unas indicaciones concretas para la realización de exploraciones ultrasonográficas a nivel intraoperatorio y en el postoperatorio del trasplante pulmonar, con el objetivo final de mejorar el pronóstico de este tipo de pacientes.

Se realizará un estudio observacional prospectivo en el cual se incluirán todos los pacientes que ingresen en el Servicio de Cuidados Intensivos en el postoperatorio inmediato de trasplante pulmonar. Se realizarán de forma seriada y protocolizada una serie de exploraciones ultrasonográficas, ya recogidas en el momento actual en el Protocolo de Trasplante Pulmonar del Servicio de Medicina Intensiva de nuestro centro. Se pretende además realizar un seguimiento ecográfico mediante ecocardiografía transtorácica y ecografía pulmonar al alta de UCI. Además se diseñará un estudio observacional retrospectivo en el cual se incluirán todos los pacientes trasplantados en nuestro centro desde 2007 a 2013.

Con este proyecto se realizará un registro de casos a nivel hospitalario con el objetivo de unas indicaciones claras en cuanto a la realización de estas exploraciones, dentro del Protocolo de Trasplante Pulmonar, que permitan mejorar el pronóstico de estos pacientes. Mediante la Network de postoperatorio de Trasplante Pulmonar (PLUTO network) se podrán dar a conocer estos resultados fácilmente y aplicar en otros centros nacionales. Todo esto permitirá mejorar el manejo clínico del paciente trasplantado pulmonar.



Antecedents i estat actual del tema (Citeu les referències en l'apartat següent)
<p>El proyecto de investigación que queremos desarrollar pretende demostrar la utilidad de los ultrasonidos como herramienta diagnóstica y de monitorización de la terapéutica en el trasplante pulmonar.</p> <p>Durante estos últimos años, la ultrasonografía se está convirtiendo en una herramienta diagnóstica indispensable en el manejo del enfermo crítico. Se trata de una técnica mínimamente invasiva que ha demostrado su eficacia comparada con los diferentes "gold standard".</p> <p>En el trasplante pulmonar pueden presentarse complicaciones potencialmente graves las cuales podrían ser diagnosticadas fácil y rápidamente mediante ultrasonografía (patología de parénquima pulmonar, pleural, diafragmática y grandes vasos: arterias y venas pulmonares). Sin embargo, al no existir un consenso claro en cuanto a la necesidad de realizar una exploración ecográfica intraoperatoria o en el postoperatorio inmediato del trasplante pulmonar, dichas complicaciones se encuentran muy probablemente infradiagnosticadas. Además, en el postoperatorio inmediato del trasplante pulmonar es frecuente la aparición de alteraciones hemodinámicas (hipovolemia, disfunción de ventrículo derecho o biventricular, persistencia de hipertensión pulmonar, taponamiento cardíaco) por lo que el trasplantado pulmonar es el prototipo de paciente que más podría beneficiarse de una monitorización hemodinámica mediante ultrasonidos.</p> <p>La escasa bibliografía que existe al respecto se resume en publicaciones antiguas y con un número pequeño de pacientes incluidos. Sin embargo, todas ellas acaban concluyendo que se trata de complicaciones potencialmente graves cuyo diagnóstico precoz mejora el pronóstico.</p> <p>En dicha bibliografía, se recomienda la realización de una exploración ecocardiográfica en los primeros días postoperatorios. Esta necesidad también se encuentra recogida en el Protocolo de Trasplante Pulmonar de nuestro centro.</p>



Bibliografia més rellevant sobre el tema
<ol style="list-style-type: none"> 1. Felten ML, Michel-Cherqui M, et al. Transesophageal and contact ultrasound echographic assessments of pulmonary vessels in bilateral lung transplantation. <i>Ann Thorac Surg</i>. 2012; 93:1094-100. 2. González-Fernández C, González-Castro A, Rodríguez-Borregán JC, et al. Pulmonary venous obstruction after lung transplantation. Diagnostic advantages of transesophageal echocardiography. <i>Clin Transplant</i>. 2009; 23:975-80. 3. Fadel BM, Abdulbaki K, Nambiar V, et al. Dual thrombosis of the pulmonary arterial and venous anastomotic sites after single lung transplantation: role of transesophageal echocardiography in diagnosis and management. <i>J Am Soc Echocardiogr</i>. 2007; 20: 438. 4. McIlroy DR, Sesto AC, Buckland MR. Pulmonary vein thrombosis, lung transplantation, and intraoperative transesophageal echocardiography. <i>J Cardiothorac Vasc Anesth</i>. 2006; 20:712-5 5. Schulman LL, Anandaragam T, et al. Four-year prospective study of pulmonary venous thrombosis after lung transplantation. <i>J Am Soc Echocardiogr</i>. 2001; 14: 806-12. 6. Boyd SY, Sako EY, Trinkle JK, et al. Calculation of lung flow differential after single-lung transplantation: a transesophageal echocardiographic study. <i>Am J Cardiol</i>. 2001; 87:1170-3. 7. Wrobel JP, Thompson BR, Snell GI, Williams TJ. Preoperative echocardiographic-defined moderate-severe pulmonary hypertension predicts prolonged duration of mechanical ventilation following lung transplantation for patients with COPD. <i>Lung</i>, 2012, 635-43. 8. Toyooka S, Kusano KF, Goto K, et al. Right but not left ventricular function recovers early after living-donor lobar lung transplantation in patients with pulmonary arterial hypertension. <i>J. of thoracic and cardiovascular surgery</i>, 2009; 138: 222-6. 9. Katz WE, et al. Immediate effects of lung transplantation on right ventricular morphology and function in patients with variable degrees of pulmonary hypertension. 1996; 27: 384-91. 10. Matamis D, Soilemezi E, Tsagourias M, et al. Sonographic evaluation of the diaphragm in critically ill patients. Technique and clinical applications. <i>Intensive care medicine</i>, 2013. 11. Maziak DE, Maurer JR, Kesten S. Diaphragmatic paralysis: a complication of lung transplantation. <i>Ann Thorac Surg</i>. 1996; 61: 170-3. 12. Lau CL, Patterson GA, Palmer SM. Critical care aspects of lung transplantation. <i>J Intensive Care Med</i>. 2004; 19:83-104. Review. 13. Lichtenstein DA, Lascols N, Mezière G, Gepner A. Ultrasound diagnosis of alveolar consolidation in the critically ill. <i>Intensive Care Med</i>. 2004; 30: 276-81. 12. Lichtenstein D, Goldstein I, et al. Comparative diagnostic performances of auscultation, chest radiography, and lung ultrasonography in acute respiratory distress syndrome. <i>Anesthesiology</i>. 2004;100: 9-15.



Hipòtesis / justificació de l'estudi
<p>La ultrasonografía es una herramienta diagnóstica útil en el manejo terapéutico del trasplante pulmonar. Su aplicación de forma sistemática mejora el pronóstico de este grupo de pacientes.</p>
Objectius
<p>El objetivo principal del proyecto es la realización de un registro de casos que posibilite establecer unos valores de referencia y unas indicaciones concretas para la aplicación tanto de la ecografía torácica como de la ecocardiografía en el trasplante pulmonar, con el objetivo final de mejorar el pronóstico de este tipo de pacientes.</p> <p>OBJETIVOS SECUNDARIOS</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Estudiar la evolución de la hipertensión pulmonar y disfunción ventricular derecha en el postoperatorio del trasplante pulmonar y la existencia de algún posible factor predictor pretrasplante. 2. Evaluar la incidencia de patología a nivel de venas pulmonares y suturas arteriales. 3. Estudiar la incidencia/prevalencia y repercusión clínica de la paresia diafragmática en el paciente trasplantado pulmonar. 4. Estudiar si existe algún patrón ecográfico diferencial entre disfunción primaria vs. rechazo agudo vs. infección.



Metodologia (Disseny, participants, mida de la mostra, procediments, protecció de les dades personals, anàlisi)
<p>Selección de pacientes:</p> <p>Se llevará a cabo un estudio observacional prospectivo, con una duración de 18 meses. En el que se incluirán la totalidad de los pacientes ingresados en el Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitario Vall d'Hebron en el postoperatorio inmediato de trasplante pulmonar. Por otra parte se llevará a cabo un estudio observacional retrospectivo en el que se incluirán todos los pacientes trasplantados en nuestro centro desde enero de 2007 hasta julio de 2013.</p> <p>Protocolo del estudio:</p> <p>Se establecerá una sistemática para la realización de las exploraciones seriadas de ecografía torácica y ecocardiografía a nivel preoperatorio, intraoperatorio, en el postoperatorio inmediato y al alta (3 y 6 meses). Se recogerán variables relacionadas con la funcionalidad diafragmática, patrones ecocardiográficos pulmonares, función biventricular, hipertensión pulmonar y flujo de venas pulmonares.</p> <p>Para el estudio retrospectivo se recogerán de la historia clínica de cada paciente datos de la ecocardiografía, cateterismo cardíaco y ventriculografía pretrasplante, así como datos sobre disfunción primaria durante su ingreso en UCI.</p> <p>Se solicitarán y se recogerán sólo los datos que sean imprescindibles para los objetivos de la investigación. Los datos se introducirán mediante un sistema de codificación con la finalidad de proteger los datos personales de cada paciente. El vínculo entre el código asignado y la identidad del paciente se guardará en un fichero separado. En la hoja de recogida de datos tan solo constará el código para que sea imposible su identificación. Todos y cada uno de las hojas de recogida de datos quedarán en custodia de los investigadores responsables (director del proyecto e investigador ejecutor), en el Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Vall d'Hebron.</p> <p>Análisis de los datos:</p> <p>Con los datos recogidos se realizará un registro de casos a nivel hospitalario. Se pretende además establecer unas indicaciones claras en cuanto a la realización de esta técnica, dentro del Protocolo de Trasplante Pulmonar, que permitan mejorar el pronóstico de estos pacientes.</p>



Tipus i nombre de PROCEDIMENTS DERIVATS de l'estudi (No hi feu constar els que es realitzen a pacients amb la mateixa patologia que no participen en l'estudi)

Durante el estudio se realizarán de forma sistemática y reglada exploraciones ecocardiográficas tanto transtorácicas como transesofágicas, así como ecografía pulmonar y diafragmática.

Actualmente estas exploraciones ya se realizan de forma rutinaria a los pacientes trasplantados según criterio de los clínicos. Sin embargo, no disponemos de ningún registro de los resultados de las mismas que nos permita inferir conclusiones sobre incidencia de las patologías e indicación de las exploraciones.

Cronograma de las exploraciones ecográficas y parámetros a valorar:

a) Ecocardiografía transtorácica (ETT) y transesofágica (ETE):



- Ventrículo derecho y Circulación arterial pulmonar: Dimensiones cavidades derechas, dimensión tracto de salida de ventrículo derecho (VD), valoración de vena cava inferior y venas suprahepáticas, función sistólica de VD, función diastólica de VD, Presión de Arteria Pulmonar, Resistencias Vasculares Pulmonares.

- Ventrículo izquierdo: Dimensiones de ventrículo izquierdo (VI), valoración de la función sistólica y diastólica del VI.

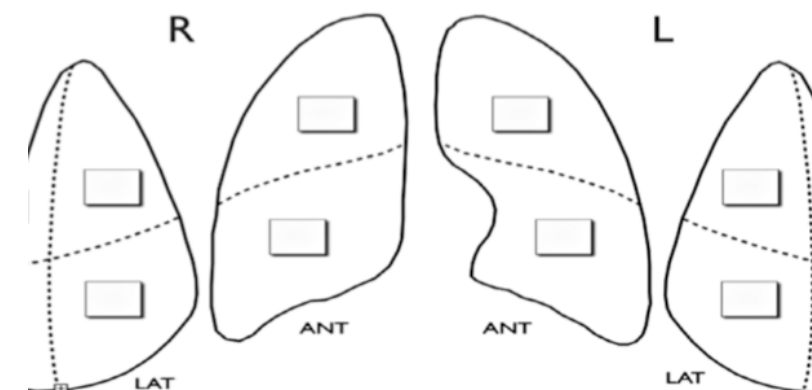
- Anastomosis vasculares: Velocidades Doppler en venas pulmonares (VP), Gradiente VP y aurícula izquierda (AI) y diámetro de VP y arterias pulmonares (AP)



b) Ecografía pulmonar:

Se realizará una exploración de ecografía pulmonar reglada, valorando 4 cuadrantes anteriores y 4 laterales.

Se realizará de forma sistemática cada 48-72 horas durante la estancia del paciente en el Servicio de Cuidados Intensivos.



c) Ecografía diafragmática:

La valoración de la funcionalidad diafragmática se iniciará al iniciarse, por parte del clínico responsable las pruebas de respiración espontánea. Tras esto se repetirán con una periodicidad de 5-7 días mientras el paciente esté ingresado en la unidad de cuidados intensivos. Al alta de la UCI, se realizará un control a los 3 y 6 meses o si se produce un reingreso en la UCI.

Se valorará la excursión diafragmática bilateral y el cambio de grosor diafragmático durante la respiración.



Además se recogerán una serie de datos epidemiológicos del paciente, de la intervención quirúrgica y situación clínica actual, así como los relacionados con la situación hemodinámica y/o respiratoria en el momento de la exploración ecográfica.



Experiència prèvia de l'equip investigador sobre el tema

En nuestro hospital se realiza el mayor número de trasplantes pulmonares de todo el territorio nacional y se encuentra entre los 10 centros con mayor experiencia a nivel mundial. Nuestro centro lidera además la Network de postoperatorio de Trasplante Pulmonar de los 7 Centros Nacionales con programa activo de trasplante pulmonar (PLUTO network -Postoperative Lung TransplantatiOn), creada en 2011.

CRIPS es un grupo puntero en investigación respiratoria clínica y traslacional en el paciente crítico, totalmente consolidado. Está integrado por un equipo multidisciplinar que incluye médicos especialistas en Medicina Intensiva expertos en el manejo del paciente trasplantado pulmonar, personal de enfermería y biólogos. Cuenta además con la colaboración del Servicio de Cirugía Torácica, Neumología y Ecocardiografía, entre otros. El investigador principal, Jordi Rello tiene más de 340 manuscritos indexados (PubMed) y su Factor H es de 54 (número 1 en España en Medicina Intensiva). Así mismo, dirige el grupo 18 dentro del CIBERES y otros miembros del equipo investigador pertenecen a otros 2 grupos del CIBERES que colaboran en proyectos de investigación dentro del ámbito del paciente crítico. Las actividades del grupo CRIPS se distribuyen en: investigación clínica, básica y experimental, innovación y transferencia de tecnología y ensayos clínicos. Dentro de los proyectos del grupo, la investigación en trasplante pulmonar en UCI (UCI_TRAS) es una de las líneas prioritarias y uno de los valores añadidos del hospital. En 2011, a este grupo se le ha concedido una beca FISS para investigación en trasplante pulmonar (Título: Insuficiencia respiratoria aguda (Disfunción primaria injerto y neumonía vs rechazo) en el postoperatorio en UCI del Trasplante pulmonar (UCI-TRASP). IP: J. Rello. Aceptado con Nº PI 11/01122).

El gabinete de ecocardiografía del Hospital Vall d'Hebron, es uno de los laboratorios de ecocardiografía de referencia a nivel nacional, con un importante volumen de pacientes así como actividad científica y docente. El Dr. Evangelista es un referente mundial en patología aórtica (Factor H 32). Anualmente, en nuestro centro se realizan dos cursos de formación en ecocardiografía de gran prestigio a nivel nacional, uno de ellos centrado en la aplicación de los ultrasonidos en el paciente crítico.

Por otra parte el investigador ejecutor de este estudio disfruta de un "contrato de formación en investigación Río Hortega" (Instituto Carlos III) para su formación en el campo de la ultrasonografía en el paciente crítico.



Aplicabilitat dels resultats de l'estudi / Aportacions previstes

En nuestro hospital se realiza el mayor número de trasplantes de todo el territorio nacional y se encuentra entre los 10 centros con mayor experiencia en trasplante pulmonar a nivel mundial. En cambio, no existen unas indicaciones establecidas sobre la realización de ecografía torácica ni ecocardiografía intraoperatoria ni en el postoperatorio del trasplante pulmonar. Tampoco disponemos de ningún tipo de registro que nos permita conocer la incidencia/prevalencia de este tipo de patologías en nuestros pacientes y, así mismo, mejorar en su diagnóstico y manejo.

El desarrollo de este proyecto permitiría:

- Crear una base de datos y llevar a cabo un estudio de incidencia/prevalencia de estas patologías. Lo que nos permitiría conocer la magnitud del problema del que estamos hablando.
- Establecer unas indicaciones claras en cuanto a la realización de estas técnicas, dentro del Protocolo de Trasplante Pulmonar, que permitan mejorar el pronóstico de estos pacientes.
- Estudiar la existencia de algún tipo de factor pronóstico preoperatorio que vaya a influir en la evolución postoperatoria de estos pacientes.
- Mediante la Network de postoperatorio de Trasplante Pulmonar (PLUTO) se podrán dar a conocer estos resultados fácilmente y aplicarlos en otros centros nacionales.
- La formación del resto personal médico de la unidad para la realización de este tipo exploraciones en los pacientes trasplantados pulmonares.

Este proyecto tiene una gran transferibilidad práctica inmediata ya que aportará nuevos conocimientos sobre la presencia complicaciones en el postoperatorio de trasplante pulmonar (incidencia, manejo y tratamiento específico) y permitirá mejorar el manejo clínico del paciente trasplantado pulmonar.



Pla de treball:

- Etapes de desenvolupament, durada, dates d'inici i fi,
- Llocs on es preveu realitzar el projecte, instal·lacions que s'utilitzaran

Este proyecto de investigación se llevará a cabo fundamentalmente en el Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Vall d'Hebron, pero también se realizarán exploraciones intraoperatorias, en el Gabinete de Ecocardiografía y en Consultas Externas del servicio de Neumología de este centro.

Estudio retrospectivo: Se incluirán todos los pacientes trasplantados desde enero de 2007 a junio de 2013.

Estudio prospectivo:

- Inclusión de pacientes: De Julio de 2013 a Diciembre de 2014.
- Análisis de resultados: De Enero de 2015 a Febrero de 2015.
- Interpretación de los resultados, realización de protocolo clínico, preparación de publicaciones y difusión de los resultados: Marzo de 2015.

Fonts de finançament extrahospitalàries

El investigador executor cuenta con un contrato de formación en investigación Río Hortega (Instituto Carlos III).

Número d'expediente: Ref. CM12/00216


Documents d'especial rellevància per al Comitè Ètic d'Investigació Clínica

- Full d'informació al pacient
- Full de consentiment informat
- Protocol de gestió de mostres genètiques (si escau)

Se adjuntan en los anexos al actual documento, las hojas de información al paciente y la del consentimiento informado, según las recomendaciones del CEIC.

En los pacientes incluidos en el estudio retrospectivo no se les solicitará consentimiento informado ya que únicamente se utilizarán datos de la historia clínica de cada paciente y no se les realizará ninguna nueva exploración.


Proyecto de investigación titulado: PAPEL DE LA ULTRASONOGRAFÍA EN EL TRASPLANTE PULMONAR

Investigador principal Dra. Purificación Pérez Téran, del Servicio de *Medicina Intensiva*

Objetivos:

Le solicitamos su participación en este proyecto de investigación cuyo objetivo principal profundizar en el conocimiento de la utilidad de la ultrasonografía como herramienta diagnóstica en el postoperatorio del trasplante pulmonar.

Beneficios:

Es posible que de su participación en este estudio no se obtenga un beneficio directo. Sin embargo, este estudio podría aportar nuevos conocimientos (incidencia, manejo y tratamiento específico) sobre algunas complicaciones del postoperatorio de trasplante pulmonar (disfunción de ventrículo derecho e hipertensión pulmonar, trombosis de venas pulmonares, paresia diafragmática y rechazo vs infección vs disfunción primaria del injerto) y permitir mejorar el manejo clínico del paciente trasplantado pulmonar.

Procedimientos del estudio:

Si decide participar, se le realizará una ecocardiografía transtorácica inmediatamente antes del trasplante y una exploración de ecocardiografía transesofágica intraoperatoria. Durante su ingreso en Cuidados Intensivos se realizarán dos exploraciones de ecografía torácica en las primeras 48 horas de ingreso y una ecocardiografía transesofágica dentro de las primeras 72 horas de ingreso, así como una exploración de ecografía diafragmática cuando se inicien las pruebas de respiración espontánea. A los 3 y 6 meses se realizará una ecografía transtorácica y diafragmática durante la visita rutinaria de Neumología.

Molestias y posibles riesgos:

La realización de ecocardiografía transtorácica, ecografía torácica y diafragmática son exploraciones no invasivas que no representan ninguna molestia ni riesgo. La realización de las exploraciones de ecocardiografía transesofágica se realizarán únicamente cuando el paciente se encuentre sedado por lo que tampoco representarán ninguna molestia, en cuanto a los riesgos de la misma (pequeñas lesiones de dientes, boca o esófago) son poco frecuentes y las complicaciones graves (perforación esofágica) son excepcionales.



Lugar de realización del estudio:

Todas las pruebas serán realizadas en el Hospital Vall d'Hebron ya sea en el área de Urgencias, Quirófano, Unidad de Cuidados Intensivos o Consulta Externa de Neumología.

Protección de datos personales:

De acuerdo con la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, los datos personales que se obtengan serán los necesarios para cubrir los fines del estudio. En ninguno de los informes del estudio aparecerá su nombre, y su identidad no será revelada a persona alguna salvo para cumplir con los fines del estudio, y en el caso de urgencia médica o requerimiento legal. Cualquier información de carácter personal que pueda ser identificable será conservada por métodos informáticos en condiciones de seguridad, o por una institución designada por ella. El acceso a dicha información quedará restringido al personal implicado en el estudio, designado al efecto o a otro personal autorizado que estará obligado a mantener la confidencialidad de la información.

De acuerdo con la ley vigente, tiene usted derecho al acceso de sus datos personales; asimismo, y si está justificado, tiene derecho a su rectificación y cancelación. Si así lo desea, deberá solicitarlo al médico que le atiende en este estudio.

De acuerdo con la legislación vigente, tiene derecho a ser informado de los datos relevantes para su salud que se obtengan en el curso del estudio. Esta información se le comunicará si lo desea; en el caso de que prefiera no ser informado, su decisión se respetará.

Si necesita más información sobre este estudio puede contactar con el investigador responsable, Dra. Purificación Pérez Terán del Servicio de Medicina Intensiva, Tel. 93 274 61 42 ó 93 274 62 09.

Su participación en el estudio es totalmente voluntaria, y si decide no participar recibirá todos los cuidados médicos que necesite y la relación con el equipo médico que le atiende no se verá afectada.



Título del estudio: **Papel de la ultrasonografía en el trasplante pulmonar.**

Yo _____

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He hablado con el Dr: _____
(nombre del investigador).

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1. Cuando quiera
2. Sin tener que dar explicaciones
3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Fecha y firma del participante

Fecha y firma del investigador

9.3 BECAS OBTENIDAS

- 1 Beneficiaria de una **Beca Río Hortega para Formación en Investigación del Instituto de Salud Carlos III** en el Instituto de Investigación del Hospital Universitario Vall d'Hebron (VHIR) (2013-2014). Director Científico: Arturo Evangelista.
- 2 El "Institut del Hospital del Mar d'investigacions Mèdiques (IMIM)" concedió la **Ayuda para la finalización de Tesis Doctorales 2016** a la presente Tesis Doctoral.

9.4 PRESENTACIÓN A CONGRESOS

- 1 Pérez-Terán P, Roca O, Rodríguez-Palomares J, Sacanell J, Ruiz-Rodríguez JC, Román A , Evangelista A, Masclans JR. **Influence of right ventricular function on development of primary graft dysfunction after lung transplantation.** Presentación en formato póster en el "ESICM Congress"; Barcelona 2014.
- 2 Pérez-Terán P, Roca O, Rodríguez-Palomares J, Zapatero A, Gea J, Serra J, Evangelista A, Masclans JR. **Prospective validation of right ventricular role in primary graft dysfunction after lung transplantation.** Presentación como comunicación oral en la "Reunió de la Societat Catalana de Medicina Intensiva i Crítica"; Girona 2016. Presentación en formato póster en el "Congreso Nacional de la SEMICYUC"; Valencia 2016. Presentación en formato póster en el "ESICM Congress"; Milán-2016.

