

Ruolo della disfunzione primaria dell'organo trapiantato nella prognosi dopo trapianto polmonare*

Jason D. Christie, MD, MS, FCCP; Jeffrey S. Sager, MD;
Stephen E. Kimmel, MD, MS; Vivek N. Ahya, MD; Christina Gaughan, MS;
Nancy P. Blumenthal, MSN, CRNP; Robert M. Kotloff, MD, FCCP

Obiettivi dello studio: La disfunzione primaria dell'organo trapiantato è una grave sindrome acuta di danno polmonare che avviene dopo il trapianto di polmone. Abbiamo confrontato il decorso clinico dei pazienti che hanno sviluppato la PGF con quelli che non l'hanno avuta.

Metodi: Abbiamo condotto uno studio retrospettivo di coorte includendo 255 trapianti consecutivi di polmone. La PGF è stata definita come: (1) presenza di infiltrati alveolari diffusi sviluppatasi entro 72 ore dal trapianto, (2) un rapporto tra pressione arteriosa parziale di ossigeno e frazione inspirata di ossigeno (PaO_2/FiO_2) < 200 oltre le 48 ore dall'intervento e (3) nessuna altra causa secondaria di disfunzione dell'organo trapiantato. La PGF è stata valutata in rapporto alla mortalità a 30 giorni e alla mortalità ospedaliera da qualunque causa, alla sopravvivenza globale, alla degenza ospedaliera, alla durata della ventilazione meccanica ed al miglior risultato ottenuto nei primi 12 mesi dopo il trapianto al test dei sei minuti di cammino.

Sede: Centro ospedaliero universitario.

Risultati: L'incidenza globale della PGF è stata dell'11,8% (intervallo di confidenza [IC] del 95%, dal 7,9 al 15,9%). La mortalità complessiva a 30 giorni è stata del 63,3% nei pazienti con PGF e dell'8,8% nei pazienti senza PGF (rischio relativo [RR], 7,15; IC del 95%, dal 4,34 all'11,80%; $p < 0,001$). La degenza mediana dei pazienti sopravvissuti a 30 giorni è stata di 47 giorni nei pazienti con PGF e di 15 giorni nei pazienti senza PGF ($p < 0,001$), e la durata media della ventilazione meccanica è stata di 15 giorni nei pazienti con PGF e di un giorno nei pazienti senza PGF ($p < 0,001$). A 12 mesi, il 28,5% dei pazienti sopravvissuti con PGF ed il 71,4% dei pazienti sopravvissuti a 12 mesi senza PGF ha effettuato un test dei sei minuti di cammino normale in rapporto all'età ($p = 0,014$). La miglior distanza mediana percorsa nei primi 12 mesi è stata di 1196 piedi nei pazienti con PGF e di 1546 piedi in quelli senza PGF ($p = 0,009$).

Conclusioni: La PGF ha un impatto significativo sulla mortalità, sulla degenza ospedaliera e sulla durata della ventilazione meccanica dopo trapianto polmonare. I pazienti sopravvissuti dopo PGF hanno un recupero più lento con un deficit della funzionalità fisica fino a 1 anno dopo il trapianto.

(CHEST Edizione Italiana 2005; 1:30-34)

Parole chiave: danno polmonare acuto; trapianto polmonare; prognosi; danno da riperfusione

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; HLOS = degenza ospedaliera; OR = odds ratio; PaO_2/FiO_2 = pressione arteriosa parziale di ossigeno/frazione di ossigeno inspirato; PGF = disfunzione primaria dell'organo trapiantato; RR = rischio relativo; 6MWDT = test dei sei minuti di cammino

La disfunzione primaria dell'organo trapiantato (PGF) costituisce una grave forma di danno polmonare da ischemia-riperfusione del polmone tra-

piantato, che avviene nel periodo immediatamente successivo al trapianto.^{1,2} L'aspetto radiologico ed istologico è simile a quello dell'ARDS.^{1,3,4} L'incidenza riportata del PGF varia dal 12 al 25%, e costituisce la prima causa di mortalità precoce dopo tra-

*Dalle Division of Pulmonary and Critical Care Medicine (Dott. Christie, Sager, Ahya e Kotloff, Sig.ra Gaughan e Sig.ra Blumenthal) e Cardiovascular Medicine (Dott. Kimmel), Department of Medicine, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, PA, USA.

La ricerca è stata finanziata dalla borsa di studio K23 HL04243 del National Heart, Lung, and Blood Institute e dal Craig and Elaine Dobbin Pulmonary Research Fund.

Presentato in parte al Congresso Internazionale dell'American Thoracic Society nel maggio 2001 a San Francisco, CA, USA.

Manoscritto ricevuto il 5 febbraio 2004; revisione accettata l'11 agosto 2004.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (e-mail: permissions@chestnet.org).

Corrispondenza: Jason D. Christie, MD, MS, FCCP, Assistant Professor of Medicine and Epidemiology, Division of Pulmonary, Allergy and Critical Care Medicine, Center for Clinical Epidemiology and Biostatistics, University of Pennsylvania School of Medicine, 423 Guardian Dr, 719 Blockley Hall, Philadelphia, PA. 19104; e-mail: jchristi@ceeb.med.upenn.edu

(CHEST 2005; 127:161-165)

pianto.^{1,2,5-7} Tuttavia, alcuni studi⁸ hanno suggerito che anche un danno grave da ischemia-riperfusion non influenza negativamente la mortalità.

Al di fuori della popolazione di pazienti sottoposti a trapianto polmonare, i sopravvissuti dopo un danno polmonare acuto di grado severo hanno un quadro funzionale e una qualità della vita compromessi per un periodo ben più lungo di quello dell'ospedalizzazione.⁹⁻¹¹ Tuttavia, i risultati funzionali a lungo termine dei pazienti sopravvissuti dopo PGF non sono stati studiati in maniera sistematica. Lo scopo di questo studio era quello di valutare la correlazione tra PGF e la prognosi a breve e lungo termine dopo trapianto polmonare.

MATERIALI E METODI

Popolazione in studio

Uno studio retrospettivo di coorte è stato condotto includendo tutti i 255 trapianti polmonari consecutivi eseguiti presso il nostro centro tra l'ottobre 1991 ed il luglio 2000. Un trapianto cuore-polmoni e due trapianti di fegato-polmone sono stati esclusi in quanto si è pensato che non sarebbero stati rappresentativi della popolazione nel suo complesso dal punto di vista prognostico. Il periodo di follow-up per l'analisi della sopravvivenza e dell'evoluzione clinica è stata estesa al luglio 2002. Abbiamo scelto questo intervallo di tempo per avere un periodo di follow-up di 2 anni in tutti i pazienti. Inoltre, un numero di 250 pazienti avrebbe fornito una potenza dell'80% ad un livello di α di 0,05 per evidenziare una differenza assoluta del 5% nella mortalità a 30 giorni con una di mortalità stimata nel gruppo dei pazienti senza PGF pari all'8%.

Protocollo di trapianto standard

La selezione dei donatori, il prelievo dell'organo del donatore, la valutazione immunologica, la tecnica chirurgica, il trattamento postoperatorio e la terapia immunosoppressiva sono stati effettuati secondo il nostro protocollo standard di trapianto, precedentemente pubblicato.^{1,7} In particolare, abbiamo utilizzato un trattamento di induzione antilinfocitaria in tutti i pazienti tranne che in 40 (consecutivamente dal numero 60 al numero 100) durante il periodo dello studio. La terapia immunosoppressiva è stata effettuata con ciclosporina, azatioprina e prednisone, ed è stata la stessa in tutti i pazienti nel periodo dello studio.

Definizione di PGF

La definizione di PGF costituisce un adattamento della definizione di ARDS della American European Consensus Conference.¹² Anche se esiste una gamma di danni da ripercussione dopo il trapianto di polmone,^{4,8,13} abbiamo identificato come criteri per la PGF quelli che caratterizzano i pazienti con il quadro più grave di disfunzione dell'organo trapiantato, molto simile all'ARDS. Per essere inclusi nella definizione di PGF i pazienti dovevano avere: (1) la presenza entro 72 ore dal trapianto di infiltrati alveolari diffusi che interessavano l'organo trapiantato e che, in caso di trapianto singolo, risparmiavano il polmone nativo; (2) un rapporto tra pressione arteriosa parziale di ossigeno/frazione inspirata di ossigeno ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$) < 200 che persisteva oltre le 48 ore dopo l'intervento; (3) nessuna altra causa secondaria di disfunzione dell'organo trapiantato, includendo l'edema polmonare cardiogeno (definito come una pressione polmonare di incuneamento > 18 cm o la risoluzione degli addensamenti polmonari con una diuresi efficace), una evidenza istologica di rigetto,

polmonite (come dimostrato dalla presenza di febbre, leucocitosi e secrezioni purulente con esame colturale positivo alla broncoscopia durante i primi 3 giorni postoperatori) e un'ostruzione del flusso venoso polmonare da coaguli o ingiungimento,⁸ come dimostrato dall'ecocardiogramma transesofageo o dall'ispezione diretta al reintervento o all'autopsia; e (4) in caso di morte prima della terza giornata postoperatoria, il paziente doveva soddisfare tutti i criteri al momento del decesso e doveva avere un danno alveolare diffuso come processo predominante all'esame istologico del polmone (effettuato in tutti i pazienti deceduti entro le 72 ore).

Definizione di outcome

Gli outcome dello studio sono stati definiti come la mortalità a 30 giorni dal trapianto da qualunque causa, la mortalità da qualunque causa durante il ricovero, la sopravvivenza complessiva, la degenza ospedaliera, la durata della ventilazione meccanica, il numero di giorni senza necessità di ventilazione nei primi 30 giorni postoperatori,¹⁴ ed il test del cammino di sei minuti nei 12 mesi dopo il trapianto. A causa di potenziali bias dovuti al decesso nei primi giorni dopo l'intervento, la durata dell'ospedalizzazione e la durata della ventilazione meccanica sono state valutate solo nei pazienti sopravvissuti a 30 giorni. Per essere considerati estubati i pazienti dovevano essere svezzati dal ventilatore da 48 ore. La reintubazione dopo questo periodo di 48 ore non veniva considerata come parte della ventilazione meccanica dovuta alla PGF, vista la possibilità che altre cause contribuissero all'insufficienza respiratoria. Per valutare in maniera più approfondita il rapporto tra la PGF e la durata dell'intubazione tenendo in considerazione l'influenza dei decessi precoci e delle reintubazioni, abbiamo calcolato in tutti i pazienti il numero di giorni liberi dal ventilatore nei primi 30 giorni.¹⁴

Il test dei sei minuti di cammino è stato considerato come di routine.¹⁵ Abbiamo confrontato la massima distanza ottenuta nei primi 12 mesi dal trapianto come misura del picco di funzione ottenuta in questo periodo. Una distanza normale al test del cammino di sei minuti veniva definita come la minima distanza adeguata in rapporto all'età utilizzando i criteri standard di normalità per la popolazione.¹⁵ Ai pazienti vivi ma non in grado di eseguire la prova a causa di limitazioni fisiche veniva dato un punteggio di zero. I soggetti deceduti sono stati esclusi dall'analisi.

Raccolta e gestione dei dati

Tutti i dati precedenti al luglio 2000 sono stati ottenuti dalla revisione di cartelle cliniche preesistenti. Da quella data, il follow-up per la sopravvivenza ed il test del cammino di sei minuti sono stati registrati in maniera prospettica come parte di uno studio prospettico di coorte. L'estrazione dei dati è stata effettuata separatamente e da persone all'oscuro della PGF.

I dati sulla sopravvivenza erano completi in tutti i pazienti. Nessun paziente è stato perso al follow-up nel periodo dello studio di coorte. Il test dei sei minuti di cammino è stato completato in tutti i pazienti sopravvissuti con PGF. Tuttavia, i dati del test del cammino di sei minuti non sono completi nel gruppo dei pazienti senza PGF. I dati mancanti erano dovuti principalmente al decesso entro un anno dal trapianto polmonare o all'impossibilità di eseguire il test per deficit fisico. Dei 214 pazienti vivi a 30 giorni dal trapianto, 194 avevano eseguito un test del cammino di sei minuti entro il primo anno. Dei 20 pazienti restanti, 16 sono deceduti prima di completare il test, 2 erano vivi ma impossibilitati ad eseguirlo perché eccessivamente debilitati fisicamente ed 1 eseguiva un regime di esercizio a casa equivalente a quello di un test del cammino di sei minuti normale. Solo un paziente è stato perso al follow-up nel periodo di osservazione.

Analisi statistica

Sono stati calcolati i rischi relativi (RR) con intervalli di confidenza (IC) del 95% così come l'incidenza di outcome (come la

mortalità a 30 giorni) nei pazienti con PGF suddivisi in base all'incidenza di outcome dai pazienti senza PGF. In considerazione della previsione di una distribuzione non normale dei dati sulla durata della degenza, durata di ventilazione meccanica e distanza al test dei sei minuti di cammino, queste variabili continue sono state comparate utilizzando test non parametrici, con il test per la somma dei ranghi. Per valutare l'influenza potenziale di variabili sul rapporto tra PGF e mortalità, abbiamo utilizzato la regressione logistica multivariata. In considerazione del numero limitato di pazienti con PGF (30 pazienti), abbiamo valutato una variabile per volta nell'ambito di questo modello. Le variabili che potevano potenzialmente influenzare il risultato erano: età del donatore, razza, sesso, tipo di trapianto e tempo di ischemia. Inoltre, abbiamo adeguato l'analisi considerando gli effetti potenziali della variazione della terapia nel tempo includendo nel modello l'anno del trapianto. Il calcolo delle sopravvivenze complessive dei soggetti con PGF e di quelli senza PGF è stato effettuato utilizzando il metodo di Kaplan-Meier ed il log-rank test.¹⁶ Tutte le valutazioni statistiche sono state effettuate utilizzando un programma statistico (STATA; versione 8,0; STATA corp.; College Station; TX). Questo protocollo di ricerca è stato approvato dall'Institutional Review Board of the Office of Regulatory Affairs dell'Università della Pennsylvania.

RISULTATI

Trenta dei 252 pazienti avevano i criteri per la PGF (incidenza, 0,118; IC del 95%, da 0,079 a 0,159). La mortalità a 30 giorni da qualunque causa è stata del 63,3% nei pazienti con PGF e dell'8,8% nei pazienti senza PGF (RR, 7,15; IC 95%, da 4,34 a 11,80; $p < 0,001$). In maniera analoga, era presente una differenza nella mortalità ospedaliera tra i due gruppi, con il 73,3% dei pazienti con PGF deceduti durante l'ospedalizzazione, in confronto con il 14,2% dei pazienti senza PGF (RR, 5,18; IC del 95%, da 3,51 a 7,63; $p < 0,001$). I pazienti con PGF hanno contribuito per il 48,7% al numero totale di decessi a 30 giorni e per il 40,7% di tutti i decessi avvenuti nella coorte. La mortalità da qualunque causa ad un anno è stata del 70,0% nei pazienti con PGF e del 24,7% nei pazienti senza PGF (RR, 2,83; IC del 95%, da 2,04 a 3,91; $p < 0,001$), indicando che la maggior parte dei decessi nei pazienti con PGF è avvenuta nei primi 30 giorni. Tra i pazienti con PGF, la mortalità da qualunque causa ad un anno (70,0%) è stata più bassa della mortalità ospedaliera (73,3%), dato che un paziente è rimasto ricoverato in ospedale per oltre un anno prima di morire. I risultati di queste valutazioni sulla mortalità sono riassunte nella Figura 1. Nell'analisi multivariata, nessuna delle variabili ha modificato gli odd ratio quando inserita singolarmente in una equazione di regressione logistica contenente la PGF e una qualunque delle tre misure di mortalità. La sopravvivenza complessiva è stata significativamente più bassa nei pazienti con PGF (Hazard Ratio; 3,97; IC del 95%, da 2,54 a 6,21; $p < 0,001$). Le curve di Kaplan-Meier relative a questo confronto sono illustrate nella Figura 2 ($p < 0,001$ [test della somma dei ranghi]).

La degenza ospedaliera mediana nei pazienti sopravvissuti a 30 giorni è stata di 47 giorni tra i

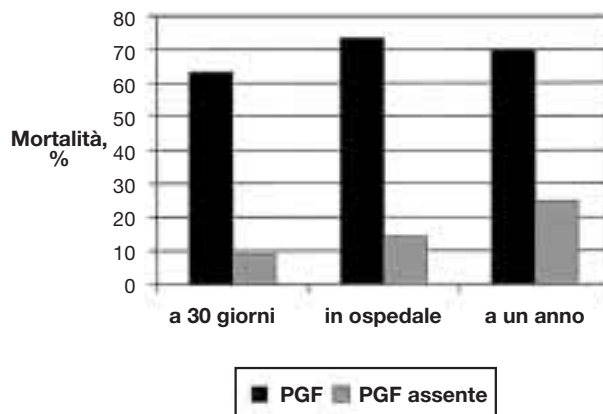


FIGURA 1. Mortalità a 30 giorni, al momento della dimissione e a un anno dopo il trapianto in pazienti con PGF e senza PGF. Per ogni confronto, il numero dei pazienti con PGF era di 30 e quello dei pazienti senza PGF di 222 $p < 0,001$ per ogni confronto tra i pazienti con PGF e quelli senza PGF.

pazienti con PGF e di 15 giorni tra i pazienti senza PGF ($p < 0,001$). La durata mediana della ventilazione meccanica tra i pazienti sopravvissuti a 30 giorni è stata di 15 giorni nei pazienti con PGF e di un giorno nei pazienti senza PGF ($p < 0,001$). Il numero mediano di giorni liberi dal ventilatore nei primi 30 giorni dopo il trapianto è stato di 0 nei pazienti con PGF e di 29 giorni nei pazienti senza PGF ($p < 0,001$), il che indica che la maggior parte dei pazienti con PGF sono deceduti o hanno continuato a richiedere una ventilazione meccanica per tutti i primi 30 giorni (cioè 0 giorni liberi da ventilatore), e che la maggior parte dei pazienti senza PGF è stata ventilata fino ad un giorno, ed è sopravvissuta per lo meno 30 giorni. Un totale di 28,5% sopravvissuti nel gruppo con PGF ha raggiunto entro 12 mesi una distanza al test dei sei minuti di cammino normale in rapporto all'età in confronto al 71,4% dei pazienti senza PGF (RR per peggior risultato nel gruppo PGF, 2,52; IC del 95%, da 1,50 a 4,24; $p = 0,014$). Come illustrato nella Figura 3, la miglior distanza mediana al test dei sei minuti di cammino ottenuta nei primi 12 mesi è stata di 1196 piedi (8 pazienti; intervallo, da 600 a 1233 piedi) nei pazienti con PGF e di 1546 piedi (185 pazienti; intervallo, da 100 a 2645 piedi) nei pazienti senza PGF ($p = 0,009$ [test della somma dei ranghi]).

DISCUSSIONE

In questo studio, abbiamo illustrato l'impatto significativo che ha il PGF sul decorso clinico dopo trapianto polmonare. Il nostro studio dimostra che il PGF è associato ad un rischio elevato di mortalità, dato che i pazienti con PGF hanno un rischio di mortalità superiore di oltre cinque volte durante il periodo del ricovero. Inoltre, l'influenza sulla morta-

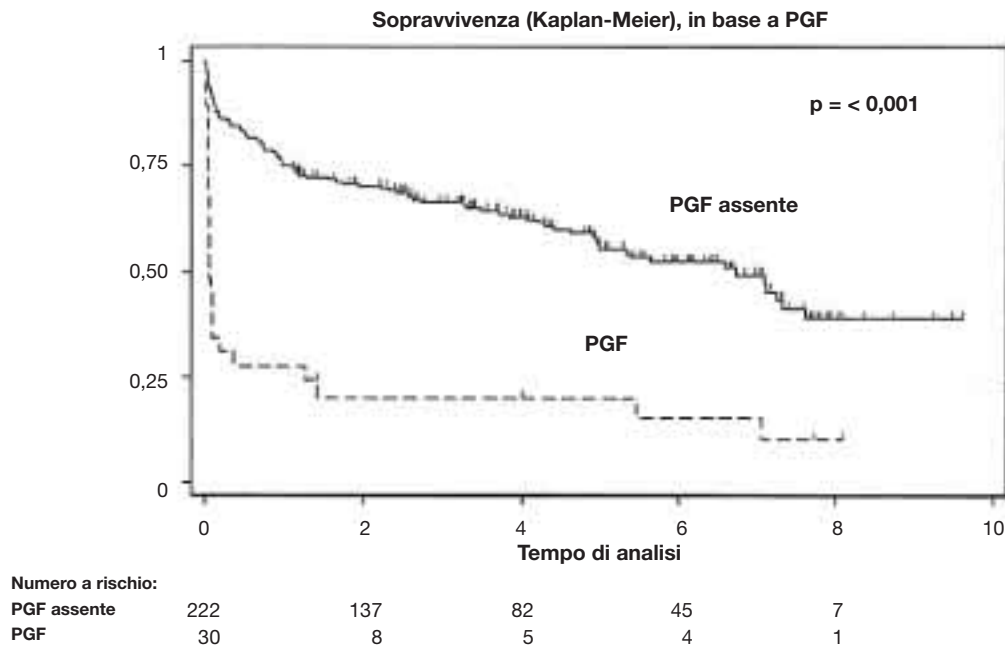


FIGURA 2. Sopravvivenza (Kaplan-Meier) in base alla presenza di PGF, con tempo di analisi espresso in anni. Il valore di p è stato ottenuto dal log-rank test tra i soggetti con PGF e quelli senza PGF. Il numero di soggetti a rischio per intervallo viene riportato lungo l'asse orizzontale. I segni sulle curve indicano gli eventi censurizzati.

lità è marcata, dato che il PGF è la principale causa di mortalità precoce dopo trapianto polmonare, e contribuisce per circa la metà dei decessi a 30 giorni. È inoltre evidente un recupero funzionale ritardato, come dimostrato dal test dei sei minuti di cammino eseguito fino ad un anno dopo la dimissione.

Nei pazienti con PGF, la maggior parte dei decessi avviene durante il ricovero, e circa tre su quattro pazienti con PGF non sopravvivono fino alla dimissione. Inoltre, il riscontro nei pazienti sopravvissuti di un deficit funzionale protratto ben oltre la dimissione sottolinea l'importanza del PGF sulla prognosi complessiva dopo trapianto. La marcata differenza sulla distanza al test dei sei minuti di cammino evidenzia il recupero lento che avviene nei pazienti con

PGF, in maniera simile a quanto riscontrato dopo malattie critiche protratte nel tempo e/o ARDS.^{9,10} I fattori che causano questa limitazione funzionale a lungo termine sono verosimilmente gli stessi che contribuiscono al deficit nei pazienti sopravvissuti dopo ARDS e altre malattie critiche, come: ipotrofia muscolare, denutrizione, decondizionamento e ospedalizzazione prolungata. Nel nostro studio di coorte, non abbiamo avuto un numero sufficiente di sopravvissuti dopo la dimissione che consentisse di valutare l'impatto del PGF sul rigetto cronico. Tuttavia, nessuno degli otto pazienti sopravvissuti dopo la dimissione ha sviluppato una sindrome da bronchiolite obliterante clinicamente rilevabile durante il follow-up.

La definizione di PGF utilizzata influenza le differenze osservate tra i diversi studi pubblicati sulla mortalità e sugli altri parametri.¹⁷ King e coll.² hanno utilizzato una definizione di PGF simile alla nostra, e hanno riscontrato un'incidenza di PGF paragonabile (22%), con differenze simili nella mortalità ospedaliera e nella durata della ventilazione meccanica. Il nostro studio fornisce ulteriori dati illustrando il rapporto tra PGF e la compromissione funzionale a lungo termine. Utilizzando in maniera più liberale la soglia del rapporto tra PaO_2/FiO_2 per definire la PGF (e cioè < 300), Thabut e coll.⁸ hanno riportato un'incidenza inferiore al 50%. Di conseguenza, nel loro studio le differenze in termini di mortalità e ventilazione meccanica non erano così marcate. Al contrario, utilizzando dati provenienti da diversi centri, il più recente Registro della Inter-

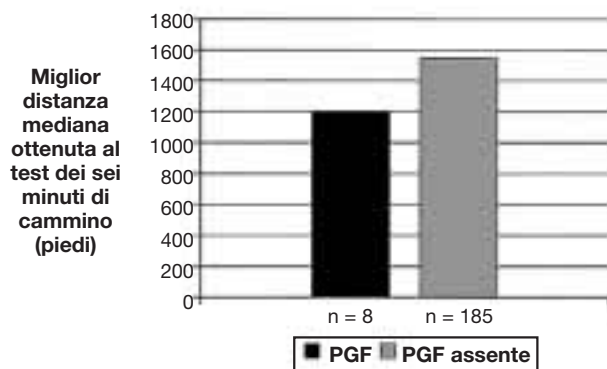


FIGURA 3. Confronto tra la miglior distanza mediana ottenuta al test dei sei minuti di cammino durante i primi 12 mesi. Il valore di p per il confronto era di 0,009 (test della somma dei ranghi).

national Society of Heart and Lung Transplantation¹⁸ descrive la PGF come un fattore importante nell'aumentare la mortalità nei primi 30 giorni dopo il trapianto, responsabile per oltre il 30% dei decessi in questo periodo. Tuttavia, la definizione di PGF nel registro non è standardizzata. Recentemente, Chatilla e coll.¹³ hanno suggerito che la principale causa di mortalità precoce sia il danno polmonare da ischemia-riperfusion. Al contrario, nel nostro studio, altre cause di insufficienza respiratoria postoperatoria (come danno da ischemia-riperfusion di entità meno grave, polmonite e insufficienza cardiaca) sono state raggruppate per il confronto con la PGF. Anche con queste cause incluse nel gruppo di confronto, l'impatto della PGF sulla prognosi è rilevante.

In una precedente pubblicazione sulla stessa coorte, abbiamo riportato che la diagnosi di ipertensione polmonare primitiva nel ricevente, l'età del donatore, il sesso femminile e i donatori di razza afro-americana erano associati con lo sviluppo di PGF.⁷ Non avevamo abbastanza soggetti nel presente studio per valutare i fattori di rischio specifici per la mortalità tra i pazienti con PGF (30 pazienti con 8 sopravvissuti). Tuttavia, siamo stati in grado di valutare se qualcuna di queste variabili era responsabile degli effetti osservati della PGF sulla mortalità agendo come variabili che potevano influenzare il risultato. In un modello di regressione logistica multivariata, nessuna variabile ha diminuito l'OR della PGF in relazione alla mortalità.

La più importante limitazione negli studi di coorte è la perdita al follow-up.^{19,20} Degno di nota, nella nostra valutazione della sopravvivenza, nessun paziente è stato perduto al follow-up. I nostri dati sulla distanza al test dei sei minuti di cammino non sono stati raccolti esattamente a 12 mesi ma erano completi in quasi tutti i pazienti durante il periodo di osservazione. Inoltre, il disegno del nostro studio di coorte aveva a favore la possibilità di calcolare un vero RR di mortalità da PGF, che costituisce un aspetto importante dato che gli OR calcolati possono fornire una valutazione non accurata dei RR, dato che mortalità dopo PGF era superiore al 15% nel gruppo con PGF.

In conclusione, abbiamo evidenziato che la PGF ha un impatto significativo sulla mortalità, degenza e durata della ventilazione meccanica dopo trapianto polmonare. I sopravvissuti alla PGF hanno avuto un recupero lento con una riduzione della distanza percorsa al test dei sei minuti di cammino a 12 mesi. Dato l'impatto rilevante della PGF sulla morbilità e sulla mortalità oltre che sulla funzione a lungo termine, studi che abbiano come obiettivo una miglior comprensione del meccanismo e dei rischi per la PGF suscettibili di modifica saranno importanti nell'ambito della ricerca futura.

RINGRAZIAMENTI: Gli autori ringraziano la Sig.ra Annette Hill per l'aiuto nella composizione del manoscritto, la Sig.ra Ejigayehu DeMissie per la sua assistenza nell'ottenere i dati e il Dott. Gregory Tino per i suoi suggerimenti riguardo ai contenuti del manoscritto.

BIBLIOGRAFIA

- Christie JD, Bavaria JE, Palevsky HI, et al. Primary graft failure following lung transplantation. *Chest* 1998; 114:51-60
- King RC, Binns OA, Rodriguez F, et al. Reperfusion injury significantly impacts clinical outcome after pulmonary transplantation. *Ann Thorac Surg* 2000; 69:1681-1685
- Fisher AJ, Wardle J, Dark JH, et al. Non-immune acute graft injury after lung transplantation and the risk of subsequent bronchiolitis obliterans syndrome (BOS). *J Heart Lung Transplant* 2002; 21:1206-1212
- Khan SU, Salloum J, O'Donovan PB, et al. Acute pulmonary edema after lung transplantation: the pulmonary reimplantation response. *Chest* 1999; 116:187-194
- Arcasoy SM, Kotloff RM. Lung transplantation. *N Engl J Med* 1999; 340:1081-1091
- De Perrot M, Sekine Y, Fischer S, et al. Interleukin-8 release during early reperfusion predicts graft function in human lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:211-215
- Christie JD, Kotloff RM, Pochettino A, et al. Clinical risk factors for primary graft failure following lung transplantation. *Chest* 2003; 124:1232-1241
- Thabut G, Vinatier I, Stern JB, et al. Primary graft failure following lung transplantation: predictive factors of mortality. *Chest* 2002; 121:1876-1882
- Davidson T, Caldwell E, Curtis J, et al. Reduced quality of life in survivors of acute respiratory distress syndrome compared with critically ill control patients. *JAMA* 1999; 281:354-360
- Angus DC, Musthafa AA, Clermont G, et al. Quality-adjusted survival in the first year after the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1389-1394
- Herridge MS, Cheung AM, Tansey CM, et al. One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348:683-693
- Bernard GR, Reines HD, Brigham KL, et al. The American European consensus conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trials coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:818-824
- Chatilla WM, Furukawa S, Gaughan JP, et al. Respiratory failure after lung transplantation. *Chest* 2003; 123:165-173
- Schoenfeld DA, Bernard GR, Network A. Statistical evaluation of ventilator-free days as an efficacy measure in clinical trials of treatments for acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2002; 30:1772-1777
- Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1384-1387
- Collett D. Modelling survival data in medical research. New York, NY: Chapman and Hall, 1994
- Zaas D, Palmer SM. Respiratory failure after lung transplantation: now that we know the extent of the problem, what are the solutions? *Chest* 2003; 123:14-16
- Hertz MI, Taylor DO, Trulock EP, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: nineteenth official report. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21:950-970
- Woodward M, ed. Epidemiology: study design and analysis. New York, NY: Chapman and Hall, 1999
- Rothman KJ. Modern epidemiology. Boston, MA: Little, Brown and Company, 1986