

TRANSPLANTE PULMONAR ESTADO ACTUAL

RESUMEN

Se considera la evolución que en los últimos años han tenido las indicaciones, técnicas y manejo postoperatorio del trasplante pulmonar especulando finalmente sobre los probables progresos que ocurrirán en el futuro inmediato.

Palabras clave: Trasplante pulmonar - Insuficiencia respiratoria.

SUMMARY

A review is made of changes occurred in the last years in indications and techniques of lung transplantation along with past and present postoperative management of transplanted patients. Especulations are also made regarding advances to expect in the near future.

Key words: Lung transplantation; Respiratory insufficiency.

Ricardo A. Navarro *
SERVICIO DE CIRUGIA CARDIOTORACICA
HOSPITAL PRIVADO - CORDOBA - ARGENTINA

INTRODUCCION

En las revisiones referidas a trasplante pulmonar suele citarse que fue realizado experimentalmente por primera vez por Demikov en 1947 y luego por Metras en 1950, que Hardy lo realizó por primera vez en humanos en 1963 y que a partir de allí siguió una serie de trasplantes que finalizó en 1976, todos con malos resultados, con fallecimiento de los pacientes la mayoría de las veces antes de salir del hospital.

Sin embargo deben incorporarse también como hitos en la evolución del trasplante pulmonar al primer trasplante en block corazón-pulmón en humanos publicado por Reitz en 1982 y el primer trasplante pulmonar unilateral seguido de sobrevida prolongada realizado por Joel Cooper el 7 de Noviembre de 1983 en el Hospital General de Toronto. Este trasplante marca el comienzo de la aplicación clínica del trasplante pulmonar separado del cardíaco como alternativa para el tratamiento de la insuficiencia respiratoria irreversible.

La realización hasta la fecha de cerca de 3.000 trasplantes, es una experiencia pequeña en comparación con la de otros órganos como los casi 40.000 trasplantes hepáticos o 35.000 cardíacos. Sin embargo esa relativamente corta experiencia ha permitido conocer una serie de fenómenos y ha determinado modificaciones en las técnicas, conceptos y manejo aceptados hace diez años que son el motivo de esa revisión y que están referidas a:

I. INDICACIONES

Ha habido lógicamente una expansión de las patologías pulmonares susceptibles de tratamiento mediante trasplante pulmonar. Inicialmente la indicación casi exclusiva era la fibrosis pulmonar idiopática a la que se agregaron progresivamente casos aislados de insuficiencia respiratoria terminal por patologías poco frecuentes. Han significado avances considerables: a) La incorporación a la posibilidad del trasplante de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, principalmente enfisema, que constituye

* Jefe del Programa de Trasplante Pulmonar.

actualmente la indicación principal para el reemplazo pulmonar. b) La aplicación del trasplante a pacientes con enfermedad séptica pulmonar (fibrosis quística - bronquiectasias). d) El trasplante pulmonar sumado a la corrección de algunos defectos cardíaco congénitos cuando estos han causado lesión en el árbol arterial pulmonar y e) La aún discutida aplicación del trasplante pulmonar como tratamiento de la hipertensión pulmonar primaria. (1)

La actual utilización del trasplante pulmonar para el tratamiento de casi todas las formas de enfermedad pulmonar terminal ha hecho que la distribución de trasplantes por patología, sea similar a la prevalencia de esas patologías en la población general. (2-3)

La indicación de trasplante pulmonar en pacientes con insuficiencia respiratoria tratados con asistencia respiratoria mecánica (ARM), es un tema de controversia. Si bien se ven con frecuencia pacientes bajo ARM que no responden a la terapéutica y es lógico entonces la idea de someterlos a trasplante, debe tenerse en cuenta que al igual que los pacientes ambulatorios en lista de espera, ellos también deben reunir dos condiciones básicas: a) la ausencia de otras patologías asociadas a la enfermedad pulmonar. b) que su patología respiratoria sea absolutamente irreversible. (4)

La primera condición es difícil de obtener, sobre todo por la frecuente presencia de complicaciones infecciosas en pacientes bajo ARM y la segunda difícil de aseverar dado la evolución impredecible de la mayoría de enfermedades neoplásicas que causan insuficiencia respiratoria. Este último punto ha generado interesantes controversias en la literatura reciente. (5-6)

Hasta el presente, aunque los resultados de trasplantes en pacientes bajo ARM han sido satisfactorios, solo parece estar justificada su práctica en pacientes con indicación de trasplante efectuada antes de su colocación en ARM.

El trasplante pulmonar en pacientes pediátricos ha tomado auge en los últimos tres años a partir de su indicación en pacientes portadores de fibrosis quística.

Si bien la experiencia es reducida, los resultados son alentadores y existen ya centros con alguna experiencia. (7)

Queda por resolverse el problema del desarrollo del pulmón que debiera acompañar el crecimiento del niño. Si bien ese desarrollo ha sido verificado en términos de volumen pulmonar, como debe preverse, el mismo no ocurre en las estructuras directamente involucradas en el intercambio gaseoso como la membrana alvéolo capilar. (8)

Deberá aguardarse la comprobación práctica según la evolución de los niños transplantados, si esta es satisfactoria, debe esperarse un incremento de trasplantes pediátricos, en particular de implantes lobares de donantes vivos.

2. DONANTES.

El donante de pulmón debe reunir una serie de requisitos similares a los que requiere la donación de otros órganos sólidos y además cumplir con parámetros que garanticen una excelente capacidad de intercambio gaseoso. La especial vulnerabilidad del pulmón en pacientes traumatizados y sobre todo la facilidad de contaminación dada su directa comunicación con el medio ambiente hacen que la disponibilidad de pulmones para trasplante sea muy inferior a la de otros órganos. (9)

El donante ideal es un individuo en muerte cerebral (cadáver con corazón latiente) que además de la compatibilidad de tamaño y grupo sanguíneo tiene: una Rx de tórax normal -no ha tenido cirugía ni trauma al tórax- no ha sido fumador y es capaz de mantener una pO₂ superior a 300 mmHg ventilado con O₂ al 100 %. Además, el examen endoscópico de la vía aérea debe ser normal y no presentar gérmenes en un extendido de secreciones bronquiales.

Respecto a todas estas condiciones, las modificaciones introducidas en los últimos años han sido escasas. Se acepta en general que la broncofibroscopia del probable donante solo debe demostrar ausencia de exudado purulento y de evidencias de broncoaspiración. Los demás criterios deben ser rigurosamente respetados aunque algunos reportes mencionan resultados satisfactorios utilizando pulmones con pequeños infiltrados o efectuando trasplantes unilaterales con un pulmón radiológicamente indemne en casos en que el contralateral presentaba lesiones que lo hacían no apto.

La compatibilidad de donante y receptor por serología para citomegalovirus (CMV), si bien es aconsejable, agrega un criterio que reduce aún más la disponibilidad de órganos y sólo es practicada por programas que cuentan con una fluida donación. Existen por otra parte datos que excluyen a la infección por CMV como causa importante de muerte postrasplante. (3) (10)

La utilización de pulmones de individuos que además de la muerte cerebral han tenido cese de la actividad cardiorrespiratoria es una idea atrayente de la que hasta el momento solo se ha demostrado cierta factibilidad desde el punto de vista experimental (11) pero sin duda sería un gran paso adelante en la solución de la escasez de órganos.

3. PRESERVACION

Si se dispusiera de un tiempo prolongado entre el retiro del órgano a transplantar y la terminación del procesamiento de implante (tiempo de isquemia fría), se facilitaría todo el procedimiento de trasplante y sobre todo sería muy factible la ablación a distancia. Desgraciadamente ello no ocurre con el pulmón que, como el corazón, debe ser implantado a la mayor brevedad no siendo los tiempos de isquemia

fría nunca superiores a cinco o seis horas.

Es por ello que la investigación acerca de la mejor forma de preservar el pulmón ablacionado ha sido y lo es todavía, muy intensa. En la práctica clínica de los últimos años no ha habido sin embargo cambios importantes. (12)

Abandonada rápidamente la técnica de trasladar el donante al lugar donde se haría el implante y efectuar allí la ablación, las variantes principales se circunscribieron a la utilización de soluciones preservadores de composición diferente. Inicialmente solo se sumergía el pulmón ablacionado en solución fisiológica helada hasta su implante y luego, con la finalidad de mejorar el enfriamiento y eliminar todo residuo de sangre del donante se lo perfundía con solución de Ringer a 4 grados centígrados.

La práctica actual mas difundida es perfundir los pulmones con volúmenes elevados (aproximadamente 3000 cc) de solución de Euro-Collins adicionada de sulfato de magnesio. Inmediatamente antes de iniciar la perfusión se inyecta al donante prostaglandina E1, un potente vasodilatador pulmonar y sistémico con lo que se mejora el contacto de la solución con la totalidad del parénquima y el enfriado del órgano. (13-14)

Aunque aún no se ha incorporado al uso rutinario, se han verificado evidencias de mejor preservación utilizando solución de Wisconsin en lugar de la Euro-Collins. (15)

La solución de Wisconsin, de composición mucho mas compleja, posee componentes que tratan de neutralizar la mayoría de los fenómenos responsables del daño tisular durante la isquemia y reperfusión y es la solución de uso rutinario en la preservación de hígados para trasplante.

Asimismo, trabajos experimentales recientes demuestran una mejor función pulmonar luego del implante cuando los pulmones son mantenidos a una temperatura homogénea y constante de 10 grados en lugar de los 4 grados centígrados usados hasta ahora. (J.D. Cooper, comunicación personal).

4. TECNICA

La desarrollada en la Universidad de Toronto para implante pulmonar unilateral no difería mucho de la descripta por Metras en 1950. (16-17) aunque, basándose en la demostración de que el epiplón rodeando la sutura bronquial proveía rápidamente de neovascularización a la anastomosis, (18) se comenzaba con una pequeña laparotomía para confeccionar un colgajo de epiplón que se elevaba al tórax. Se efectuaba luego la neumonectomía, anastomosis de la aurícula izquierda del receptor con una pequeña porción de la aurícula izquierda del donante, anastomosis de la arteria pulmonar y anastomosis del bronquio fuente, sutura ésta que se rodeaba con el colgajo de epiplón. (19)

Aunque los resultados eran satisfactorios, la experiencia demostró que la laparotomía agregaba alguna morbilidad, generalmente ileo postoperatorio además de prolongar el tiempo operatorio y que era factible obtener anastomosis bronquiales no complicadas sin recurrir a la cubierta de epiplón. La forma mas difundida y actualmente en uso consiste en efectuar la sutura de manera que el bronquio donante quede introducido en el bronquio receptor en una extensión aproximada de un cartílago. (20)

Estas variaciones de la técnica original fueron asociadas a otros cambios en el manejo como métodos diferentes de preservación y uso de esteroides intra y postoperatorios por lo que no ha sido esclarecido el factor determinante real de este progreso en la técnica de anastomosis.

En lo que respecta al trasplante pulmonar bilateral, la técnica original publicada en 1988 (21) que consistía en implantar el block de ambos pulmones suturando la pared posterior de la aurícula izquierda del donante a la aurícula izquierda del receptor, la arteria pulmonar y anastomosar la traquea inmediatamente por encima de la carina, debió ser abandonada por la alta incidencia de complicaciones de esta última anastomosis.

La circulación coronaria provee a la región de la carina traqueal de colaterales que contribuyen a la irrigación de la vía aérea central. Cuando se trasplanta el block corazón-pulmón ésta irrigación queda preservada. En el trasplante pulmonar bilateral, al separar corazón y pulmones se eliminan esas colaterales y el área de la anastomosis queda isquémica determinando complicaciones frecuentemente letales en el postoperatorio inmediato. La solución a este problema apareció al efectuarse el trasplante bilateral en forma de dos trasplantes unilaterales secuenciales en el mismo acto quirúrgico con lo que la incidencia de complicaciones disminuyó drásticamente hasta llegar a valores muy aceptables. (22)

La utilidad de restaurar la circulación bronquial (circulación nutricia pulmonar) ha sido considerada repetidamente en la literatura (23-24-25) no solo en lo que respecta a mejorar la viabilidad de la anastomosis bronquial sino como factor contribuyente al funcionamiento del propio parénquima que también recibe nutrientes a través de la circulación bronquial que con las técnicas actuales de implante no se restituye, constituyendo así el pulmón el único caso en trasplantes de órganos sólidos en el que no se restaura la circulación nutricia al implantarlo.

Son numerosas las técnicas propuestas para restaurar la circulación bronquial (26) varias de ellas han mostrado resultados positivos pero aún no han alcanzado el uso rutinario. Quizá la de mayor simplicidad es la consistente en incorporar en la ablación las arterias bronquiales del donante

junto con una porción de pared de la aorta que incluye la emergencia de esas arterias. Al efectuar el implante, esa porción de pared de aorta se sutura a la aorta del receptor.

Finalmente, un aspecto de particular importancia en la técnica del implante pulmonar es el referido al uso de by pass cardiopulmonar. El mantenimiento de las funciones vitales durante la anestesia es una tarea compleja cuando el enfermo en cuestión padece de extrema insuficiencia respiratoria. Ello se ve agravado cuando el paciente solo dispone de un pulmón mientras se ablaciona e implanta el contralateral. Sin embargo el hecho de estar bajo asistencia respiratoria mecánica y poder usarse elevadas concentraciones de O₂, suele ser en la mayoría de los casos suficiente para mantener una correcta hematosis y eliminación de CO₂. Pero existe otro factor que interviene en la necesidad de by pass cardiopulmonar y es la capacidad del ventrículo derecho de mantener una adecuada función cuando el clampeo de una arteria pulmonar reduce a la mitad el lecho vascular que debe perfundirse. La mayoría de las patologías que requieren del trasplante pulmonar, cuando han llegado a su estado final, producen cierto grado de hipertensión arterial pulmonar y en otras como la hipertensión arterial pulmonar primaria o la asociada a defectos cardíacos, esa hipertensión es su característica distintiva.

En general entre un 20 % a 25 % de los trasplantes pulmonares requieren de by pass cardiopulmonar para el procedimiento de implante, cifra promedio que va de una utilización obligada en casos de defectos cardíacos o hipertensión arterial pulmonar primaria a una necesidad excepcional en pacientes afectados de enfisema. (27)

Los efectos nocivos del by pass cardiopulmonar sobre el pulmón transplantado han sido bien documentados (28) y resultan muy probablemente de la suma de efectos de la isquemia y del by pass sobre las estructuras pulmonares responsables del intercambio gaseoso. El manejo cuidadoso pre e intraoperatorio, sobretudo por parte del anestesista, es crucial en la determinación de la necesidad de colocar el enfermo en by pass y en la evolución inmediata postrasplante.

Finalmente, otra dificultad técnica a veces origen de complicaciones letales, ha sido la hemostasia de la cavidad pleural, particularmente en algunas patologías como la fibrosis quística y sobretudo cuando se ha utilizado by pass. El uso de altas dosis de aprotinina luego de by pass como suele hacerse en cirugías cardíacas (29) ha solucionado casi totalmente el problema del sangrado.

5. INMUNOSUPRESION

Los pésimos resultados obtenidos en trasplantes pulmonares realizados con anterioridad a 1980, se atribuyen

básicamente a la carencia de una droga inmunosupresora eficaz. La disponibilidad de la ciclosporina y la demostración del efecto nocivo de los corticoides sobre la cicatrización bronquial dio origen a un esquema de inmunosupresión que incluía: Ciclosporina, ciclofosfamida y esteroides, estos últimos a partir de la tercera semana del postoperatorio. Durante ese período de tres semanas o parte de él, se administraban sueros antilinfocitos o antitímocitos humanos de origen animal, o bien anticuerpos monoclonales antilinfocitarios.

La experiencia de que dosis adecuadas de esteroides no afectan la cicatrización bronquial y la elevada incidencia de complicaciones infecciosas con el uso de antilinfocitarios, han provocado que actualmente los esquemas inmunosupresores básicos incluyen: ciclosporina, ciclofosfamida y esteroides a dosis inicialmente bajas y luego mas elevadas a partir de la tercera semana. (31)

El desarrollo constante de nuevas drogas inmunosupresoras no ha cambiado aún este esquema que utilizan casi todos los programas de trasplante pulmonar. Experiencias preliminares son sin embargo promisorias particularmente en la referido a la droga denominada FK-506 como elemento de sustitución o incorporada al actual esquema. (31-32-33)

6. MONITOREO Y TRATAMIENTO DEL RECHAZO

Al igual que en la práctica de trasplantes de otros órganos, la posibilidad de detectar precozmente la aparición de rechazo o, mejor aún, anticiparse a él, se ha considerado de gran utilidad. Esto en general no es factible y el pulmón no ha sido una excepción al problema.

El método clásico de monitoreo del rechazo en trasplante pulmonar ha sido el de realizar una broncofibroscopía y mediante ella efectuar lavado broncoalveolar y biopsias transbronquiales siguiendo esquemas variados pero que habitualmente incluían un examen y biopsias antes del alta postrasplante con repetición mensual por tres meses, cada tres meses hasta completar el primer año y luego dos exámenes anuales además de los que requiera la evolución del paciente.

Esta forma de seguimiento, sin embargo, no ha demostrado real utilidad en la detección precoz de episodios de rechazo ni mejor sobrevida en transplantados con seguimiento mas intensivo. (34) El lavado broncoalveolar en particular ha demostrado ser útil como muestreo bacteriológico pero no aporta datos que permitan evaluar la presencia de rechazo.

Un estudio reciente de mas de trescientas biopsias transbronquiales de transplantados pulmonares verificando su correlación con la evolución clínica de los pacientes, realizado por la Universidad de Stanford y la Mayo Clinic (35) pone en evidencia el limitado valor diagnóstico de ese procedi-

miento sobretodo como método de monitoreo y diagnóstico precoz del rechazo. Básicamente pudo observarse: 1. La alta incidencia de infección en pacientes cuyas biopsias mostraba infiltrados perivasculares típicos de rechazo. 2. La frecuente detección de signos histológicos de rechazo en pacientes asintomáticos. 3. La frecuente persistencia de manifestaciones histológicas de rechazo o infección luego de tratamiento satisfactorio desde el punto de vista clínico.

Estas experiencias, en general compartidas por todos los programas de trasplante pulmonar ha motivado que actualmente solo se practique una broncofibroscopía en el postoperatorio inmediato para control de la anastomosis y los exámenes ulteriores se efectúen de acuerdo a la evolución clínica del transplantado. El monitoreo de formas crónicas de rechazo con afectación de la pequeña vía aérea, esto es la bronquiolitis obliterante, se realiza evaluando funcionalmente a los pacientes con la medición seriada en su domicilio de los flujos espiratorios (VEF1). Quienes manifiestan caída persistente de esos flujos espiratorios son sometidos a examen endoscópico y biopsia transbronquial. (36)

Otros métodos mas sofisticados, como la valoración de la perfusión de la mucosa bronquial mediante efecto "Doppler" con transductores especiales de superficie, es una posibilidad promisoría que aún no ha pasado el nivel experimental. (37-38)

El dosaje de Interleukina 2 (IL-2) en transplantados pulmonares ha mostrado relación entre manifestaciones clínicas de rechazo y elevación de títulos de IL-2, sin embargo, el método es de muy pobre especificidad por la incapacidad de distinguir con claridad rechazo de infección. (39)

Finalmente, la blastogénesis espontánea es otro método que permite detectar la presencia de proliferación blástica en una población de linfocitos del paciente transplantado, la cual es indispensable en todo fenómeno de rechazo. El método consiste en medir la síntesis de DNA mediante la incorporación de timidina radioactiva.

La utilización de este método en el monitoreo de rechazo de transplantados renales ha demostrado una muy buena correlación y utilidad clínicas (40) y aunque no existen publicaciones referidas a su uso en transplantados pulmonares, puede preverse su beneficio evitando quizá el uso rutinario de procedimientos diagnósticos invasivos.

En conclusión, aún hoy se carece de un método eficaz para el monitoreo del rechazo en trasplante pulmonar. El manejo del mismo debe basarse en un elevado índice de sospecha poniendo particular atención a la aparición de los signos clásicos de disnea, hipoxemia, fiebre e infiltrado pulmonar.

En lo que se refiere el tratamiento, el esquema no es diferente del utilizado en trasplantes de otros órganos.

Ante la sospecha clínica de rechazo, se efectúa una broncofibroscopía con toma de muestra para bacteriología (lavado broncoalveolar) y de cuatro a seis tomas de biopsia transbronquial. Inmediatamente de concluido el procedimiento se administra una dosis elevada de metilprednisolona (Solu-Medrol), habitualmente 500 mg a 1 gramo, que se repite por tres días. Con mucha frecuencia los síntomas y signos de rechazo desaparecen, a veces en forma espectacular, y ello es tomado además como confirmación diagnóstica.

Si el paciente no mejora, debe aguardarse la confirmación del diagnóstico por la biopsia y/o cultivos y si se trata de rechazo, incrementar la dosis de los inmunosupresores que se estén administrando o, excepcionalmente recurrir al uso de antilinfocitarios. (41)

7. SOBREVIDA Y COMPLICACIONES

Los datos más completos sobre estos aspectos son los que pueden extraerse de los registros de la Sociedad Internacional de Trasplante Cardíaco y Pulmonar (ISHLT) y del Registro Internacional de Trasplante Pulmonar de la Washington University-Saint Louis-USA. (2-3)

En base a ellos sabemos que la experiencia mundial hasta Setiembre 1994 consiste en algo más de 3000 trasplantes pulmonares de los cuales el 66 % son unilaterales y el 33 % bilaterales.

La indicación principal lo constituyó la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) con 28,8 % de los trasplantes realizados que para esta patología fue unilateral en el 80 % de los casos. El enfisema por déficit de alfa antitripsina fue la indicación en el 13 % de los casos, la fibrosis pulmonar idiopática en 16 %, y la fibrosis quística en 14,7 %.

La sobrevida general actuarial incluido el período postoperatorio es del 70 % al año, 57 % a los tres años y 46 % a los cinco años aunque esta última cifra es de escasa significación dado el reducido número de pacientes. La sobrevida de transplantados uni y bilaterales es similar aunque ligeramente mejor para estos últimos. Si se tiene en cuenta la patología que motivó el trasplante, la mejor sobrevida es la de pacientes con EPOC, alrededor del 60 % a 3 años y la peor la de pacientes con enfermedad vascular pulmonar que no supera el 50 % a 3 años. (42)

Entre las causas de mortalidad, la infección bacteriana o viral es responsable de casi el 30 % de las muertes tanto antes como después de los 90 días posttrasplante.

En los primeros tres meses se agregan a al infección como causa de mortalidad, complicaciones directa o indirectamente relacionadas al procedimiento de ablación e implante como hemorragia, dehiscencia de la anastomosis bronquial y falla multiorgánica. En el postoperatorio alejado

sin embargo, el rechazo, y la bronquiolitis obliterante, constituyen una causa de muerte con incidencia similar a la infección.

Merecen una especial consideración entre las complicaciones: a) Las de la anastomosis bronquial. Su frecuencia descendió desde cifras tan altas como 75 % para las anastomosis traqueales y 30 % para las bronquiales, a los niveles actuales que oscilan entre el 10 y 12 %, la mayoría de ellas no fatales. (43-44) b) La bronquiolitis obliterante. Es una enfermedad inflamatoria estenosante de la pequeña vía aérea de muy baja incidencia en individuos no transplantados. Sin embargo, es una complicación común en transplantados cardiopulmonares y su frecuencia algo menor en pacientes con trasplante pulmonar. De las numerosas fisiopatologías propuestas, la más aceptada actualmente es la que considera a la bronquiolitis obliterante una manifestación crónica de rechazo y su solución por consiguiente dependerá del desarrollo de métodos más efectivos de inmunosupresión.

Su manejo requiere del diagnóstico precoz mediante medición seriada de flujos espiratorios y biopsia transbronquial cuando se detectan anomalías (36) y su tratamiento consiste en aumentar la inmunosupresión. En casos de extrema severidad debe recurrirse al retransplante pulmonar.

8. EXPECTATIVAS FUTURAS

Como ocurre en toda nueva práctica médica, la experiencia ha permitido identificar problemas claves aún no resueltos cuya solución requerirá, en algunos casos solo más experiencia y en otros indudablemente serán el resultado de investigación específica.

Razonablemente puede predecirse que en los próximos cinco años se dispondrá de: a) Una mejor definición del momento óptimo para el trasplante en diversas patologías. b) Un mejor aprovechamiento de los pulmones donados, como resultado de métodos de preservación eficientes. c) Mejores métodos de prevención, diagnóstico y tratamiento del rechazo y la bronquiolitis obliterante. d) Mejores métodos de inmunosupresión que permitirán un manejo sencillo de este aspecto crucial del trasplante.

Para un futuro alejado, las expectativas están puestas en que los progresos en los conocimientos de la inmunología hagan factible la aplicación del xenotrasplante, esto es, resolver el problema de la escasez de donantes utilizando órganos animales.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Egan, T.M. Trulock, E.P. Boychuk, J. Ochoa, L. Cooper, J.D. Analysis of referrals for lung transplantation. *Chest* 1991; 99:867-70.
- (2) The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation. Tenth Official Report. *J. Heart Lung Transplant.* 1993; 12:541-8.
- (3) Saint Louis International Lung Transplant Registry. Whashington University School of Medicine. Saint Louis - USA. September 1994 report.
- (4) Flume, P.A. Egan, T.M. Westerman, J.H. Paradowsky, L.J. Yankoskas, J.R. Detterbeck, F.C. Mill, M.R. Lung transplantation for mechanically ventilated patients. *J. Heart Lung Transplant.* 1994; 13:15-21.
- (5) Demertzis, S. Haverich, A. Adult respiratory distress syndrome and lung transplantation (letter). *J. Heart Lung Transplant.* 1993; 12:878-9.
- (6) Navarro, R. Lung transplantation in adult respiratory distress syndrome (letter). *J. Heart Lung Transplant.* 1993; 12:880.
- (7) Spray, T.L. Mallory, G.B. Canter, C.B. Huddleston, C.B. Pediatric lung transplantation, Indications, Techniques and early results. *J. Thorac. Cardio. Surg.* 1994; 107:990-1000.
- (8) Thurlbeck, W. Postnatal human lung growth. *Thorax* 1982; 37:564-71.
- (9) Egan, T.M. Boychuk, J.E. Rosatok, A. Cooper, J.D. Whence the lungs? A study to assess suitability of donors lungs for transplantation. *Transplantation* 1992; 53:420-2.
- (10) Steinhoff, G. Behrend, M. Wagner, T.O. Hoper, M.H. Haverich, A. Early diagnosis and effective treatment of pulmonary CMV infection after lung transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 1991; 10:9-14.
- (11) Egan, T.M. Lambert, C.J. Reddick, R. Vlicny, K.S. Keagy, B.A. Wilcox, B.R. A strategy to increase the donor pool: Use of cadaver lungs for transplantation. *Ann., Thorac. Surg.* 1991; 52:1113-21.
- (12) Novick, R.J. Menkis, A.H. McKenzie, F.N. New trends in lung preservation: A collective review. *J. Heart Lung Transplant.* 1992; 11:377-92.
- (13) Fehrenbaj, H. Hirt, S.W. Walkers, T. Schnabel, P.A. Haverich, A. Richter, J. Euro-Collins flush perfusion in human lung preservation. Ultrastructural studies of the preservation quality of the contralateral lung in clinical single lung transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 1994; 13:1-14.
- (14) Unruh, H. Pulmonary endothelial cell function after modified Euro-Collins solution infusion. *J. Heart Lung Transplant.* 1993; 12:700-5.
- (15) Bresticker, M.A. Lo Cicero, J. Oba, J. Greene, R. Successful extended lung preservation with UW solution. *Transplantation* 1992; 54:780-4.
- (16) Metras, H. Note préliminaire sur la greffe totale du poumon chez le chien. *Proc. Acad. Sci.* 1950; 231:1176-7.
- (17) Cooper, J.D. comentario en: Metras, D. Henri Metras: A pionner in lung transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 1992; 11:1213-6.
- (18) Lima, O. Goldberg, M. Peters, W.J. Bronchial omentopexy in canine lung transplantation. *J. Thorac. Cardio. Surg.* 1982; 83:418-21.
- (19) Cooper, J.D. Pearson, F.G. Patterson, G.A. Todd, T.R. Ginsberg, R.J. Goldberg, M. De Majo, W.A.P. Technique of successful lung transplantation in humans. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1987; 93:173-81.

- (20) Calhoon, JH. Grover, FL. Gibbons, WJ. Bryan, CL. Levine, SM. Bailey, SR. Nichols, L. Lum, C. Trinkle, JK. Single lung transplantation, alternative indications and technique. *J. Thorac. Cardio. Surg.* 1991; 101:816-25.
- (21) Patterson, GA. Cooper, JD. Goldman, B. Weisel, RD. Pearson, FG. Waters, PF. Todd, TR. Scully, H. Goldberg, M. Ginsberg, RJ. Technique of successful clinical double-lung transplantation. *Ann. Thorac. Surg.* 1988; 45:626-33.
- (22) Pasque, MK. Cooper, JD. Kaiser, LR. Haydock, DA. Triantafyllou, A. Trulock, EP. Improved technique for bilateral lung transplantation. Rationale and initial clinical experience. *Ann. Thorac. Surg.* 1990; 49:785-91.
- (23) Pump, KK. The bronchial arteries and their anastomoses in the human lung. *Dis. Chest* 1986; 43:245-55.
- (24) Pearson, FG. discussion en Mills, NL. Boyd, AD. Gherapong, C. The significance of bronchial circulation in lung transplantation. *J. Thorac. Cardio. Surg.* 1970; 60:866-78.
- (25) Baman, SA. Ardell, JL. Parker, JC. Perry, ML. Taylor, AE. Pulmonary and systemic blood contributions to upper airways in canine lungs. *Am. J. Physiol.* 1988; 255:H 1130-5.
- (26) Laks, H. Lonic, HW. Haas, GS. Drinkwater, DC. Lewis, W. Permut, LC. Stein, DG. Chang, P. New technique of vascularization of the trachea and bronchus for lung transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 1991; 10:280-7.
- (27) de Hoyos, A. Demajo, W. Snell, G. Miller, J. Winton, T. Maurer, JR. Patterson, GA. Preoperative prediction for the use of cardiopulmonary by pass in lung transplantation. *J. Thorac. Cardio. Surg.* 1993; 106:787-96.
- (28) Aeba, R. Griffith, BP. Kormos, RL. Armitage, J.M. Gasior, TA. Furham, CR. Yousem, S.A. Hardesty, RL. Effect of cardiopulmonary by pass on early graft dysfunction in clinical lung transplantation. *Ann. Thorac. Surg.* 1994; 57:715-22.
- (29) Bidstrup, B. Royston, D. Sopsford, R. Taylor, K. Reduction in blood loss and blood use after cardiopulmonary by pass with high dose aprotinin. *J. Thorac. Cardio. Surg.* 1989; 97:364-72.
- (30) Cooper, JD. Patterson, GA. Trulock, EP. Results of single and bilateral lung transplantation in 131 consecutive recipients. *J. Thorac. Cardio. Surg.* 1994; 107:460-71.
- (31) Hirai, T. Wada, H. Hasegawa, S. Inui, K. Yokomise, H. Yomazaki, F. Aoki, M. Hitami, S. The immunosuppressive effect of FK-506 on canine lung transplantation. *J. Thorac. Cardio. Surg.* 1992; 103:1127-35.
- (32) Armitage, JM. Kormos, RL. Fung, J. Lavee, J. Fricker, FJ. Griffith, BP. Stuart, RS. Marrone, GC. Hardesty, RL. Todo, S. Tzakis, A. Starzl, TE. Preliminary experience with FK-506 in thoracic organ transplantation. *Transplantation* 1991; 52:164-7.
- (33) Hirai, T. Waddel, TK. Puskas, JD. Wada, H. Hitami, S. Gorczynski, RM. Slutsky, AS. Patterson, GA. Prolonged lung allograft survival with a short course of FK-506. *J. Thorac. Cardio. Surg.* 1993; 105:1-8.
- (34) Kramer, MR. Staehr, C. Whang, JL. Berry, GJ. Sibley, R. Marshall, SE. The diagnosis of obliterative bronchiolitis after heart-lung and lung transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 1993; 12:675-81.
- (35) Sibley, RK. Berry, GJ. Tazelaar, HD. Kroemer, MR. Theodore, J. Marshall, SE. Billingham, ME. Starnes, VA. The role of transbronchial lung biopsies in the management of lung transplant recipients. *J. Heart Lung Transplant.* 1993; 12:308-24.
- (36) International Society for Heart and Lung Transplantation: Joel D. Cooper et al. A working formulation for the standardization of nomenclature and for clinical staging of chronic dysfunction in lung allografts. *J. Heart Lung Transplant.* 1993; 12:713-6.
- (37) Tanabe, H. Yada, I. Namikawa, S. Kusagawa, M. Early detection of lung rejection by measurement of bronchial mucosal blood flow using laser Doppler flowmeter. *Transplant. Proc.* 1989; 21:2590-1.
- (38) Takao, M. Katayama, Y. Tanabe, H. Hiraiwa, T. Mizutani, T. Histologic changes in donor bronchi may explain the reduced mucosal blood flow seen during acute lung allograft rejection. *J. Heart Lung Transplant.* 1992; 11:994-1000.
- (39) Jordan, SC. Marchevsky, A. Ross, D. Toyoda, M. Waters, PF. Serum Interleukin-2 levels in lung transplantation recipients: correlations with findings on transbronchial biopsy. *J. Heart. Lung Transplant.* 1992; 11:1001-4.
- (40) Boccardo, G. Albano, S. Alvarellos, T. Massari, P. Giraud, C. Soluble IL-2R assay and blastogenesis in the immunological monitoring of kidney transplant patients. *Transplant. Proc.* 1994; 26:2854-6.
- (41) Shennib, H. Massad, G. Reynaud, M. Nairclerc, M. Efficacy of OKT3 therapy for acute rejection in isolated lung transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 1994; 13:514-9.
- (42) Cooper, JD. Patterson, CA. Grossman, R. Maurer, J. Double-lung transplant for advanced chronic obstructive lung disease. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1989; 139:303-7.
- (43) Patterson, GA. Todd, TR. Cooper, JD. Pearson, FG. Winton, TL. Maurer, J. Airway complications after double-lung transplantation. *J. Thorac. Cardio. Surg.* 1990; 99:14-21.
- (44) Griffith, BP. Magee, MJ. Gonzalez, IF. Havel, R. Armitage, JM. Hardesty, RL. Anastomotic pitfalls in lung transplantation. *J. Thorac. Cardio. Surg.* 1994; 107:743-54.

