

Estado actual de la preservación pulmonar

A.M. Padilla^a y J.D. Padilla^b

^aServicio de Farmacia. Hospital General de Castellón. Castellón.

^bServicio de Cirugía Torácica. Hospital Universitario La Fe. Valencia. España.

Introducción

Determinados problemas relacionados con la técnica quirúrgica y la inmunodepresión en el trasplante pulmonar han sido, en buena medida, superados en la actualidad. A pesar de ello, la supervivencia a largo plazo apenas se ha modificado, ya que uno de los problemas que persisten es el denominado fracaso primario del injerto pulmonar (FPIP) y su impacto en la mortalidad perioperatoria y temprana¹. Se trata de una disfunción pulmonar muy similar al distrés respiratorio del adulto, definido por una hipoxemia grave y disminución de la compliancia debido a un edema pulmonar, lo que obliga a mantener al paciente intubado y ventilado con un alto aporte de oxígeno y óxido nítrico. Este hecho favorece la infección pulmonar, la sepsis y el posterior fracaso multiorgánico del paciente trasplantado. La falta de consenso en la definición de este cuadro clínico impide conocer con exactitud su incidencia², lo que explicaría su variabilidad, entre un 11 y un 35% según las series consultadas³⁻⁷. Además, el FPIP se ha relacionado con un aumento del riesgo de rechazo agudo⁸ y con el desarrollo posterior de bronquiolitis obliterante⁹.

El FPIP puede obedecer a múltiples causas¹⁰ y su origen puede estar en el donante^{11,12}, en el receptor⁵, en el implante pulmonar¹³ y en la ventilación mecánica postoperatoria¹⁴, aunque se ha relacionado sobre todo con las lesiones de isquemia-reperusión que acontecen durante la preservación pulmonar.

Para la realización de un trasplante pulmonar es necesario la utilización de un injerto que va a estar sometido a una situación de isquemia durante un determinado período. La preservación pulmonar tiene un doble objetivo: por un lado, minimizar el efecto de la isquemia con el fin de mantener la integridad morfológica, bioquímica y funcional del pulmón y así optimizar su función una vez implantado, y, por otro, que esta integridad se mantenga el mayor tiempo posible.

El mecanismo de lesión pulmonar por isquemia-reperusión es extremadamente complejo y aún no se ha dilucidado del todo. Es el resultado de la interacción en-

tre potentes mediadores y distintos tipos celulares. Existe una gran cantidad de trabajos de experimentación dedicados a un mejor conocimiento de dicho mecanismo, así como a mejorar tanto la preservación pulmonar como la respuesta al injerto^{15,16}. Sin embargo, el impacto que han tenido en la práctica clínica ha sido escaso, sin que exista en la actualidad un protocolo específico para la conservación de este órgano.

El objetivo de este artículo es revisar, desde un punto de vista clínico, el estado actual de la preservación pulmonar, la cual se fundamenta en unos principios comunes a la de cualquier órgano sólido y en otros específicos del pulmón.

Principios comunes de la preservación de órganos sólidos

Soluciones de perfusión y farmacología adyuvante

Salvo alguna excepción¹⁷, los grupos de trasplante pulmonar utilizan el lavado del lecho vascular con distintas soluciones a través de la arteria pulmonar (tabla I).

Las soluciones de perfusión tienen como objetivo minimizar los efectos de la isquemia y el impacto que ésta tiene sobre la posterior reperusión del injerto pulmonar, por lo que debe contemplar varios principios:

1. Prevenir el edema celular. La presencia de oxígeno es imprescindible para que la célula sea capaz de mantener la actividad de la cadena de transporte electrónico necesaria para generar enlaces fosfato de alta energía, en forma de adenosintrifosfato (ATP), que mantengan la homeostasis¹⁸. Durante la isquemia, la depleción en los valores de ATP inhibe la actividad de la bomba ATPasa Na⁺/K⁺, ya que necesita la energía obtenida de la hidrólisis del ATP para poder, en contra de gradiente, participar en el mantenimiento del balance iónico celular. Al inhibirse la bomba ATPasa Na⁺/K⁺, el K⁺ sale al exterior de la célula a favor de gradiente, lo que determina la entrada de Na⁺ desde el espacio intersticial al citoplasma y arrastra el volumen de agua necesaria para mantener el equilibrio osmótico, lo cual determina el edema celular.

Es importante señalar que, a diferencia de otros órganos sólidos en los que el estado de isquemia se corresponde con un estado de anoxia, el pulmón necesita la presencia de oxígeno intraalveolar para mantener su metabolismo durante la preservación (isquemia oxige-

Correspondencia: Dr. J.D. Padilla Alarcón.
Servicio de Cirugía Torácica. Hospital Universitario La Fe.
Avda. Campanar, 21. 46009 Valencia. España.
Correo electrónico: jpadilla@comv.es

Recibido: 6-5-2003; aceptado para su publicación: 20-5-2003.

nada). No obstante, la actividad de la bomba ATPasa Na^+/K^+ se puede ver afectada por la caída de la presión de oxígeno intraalveolar y por la hipotermia.

Para contrarrestar el edema celular, la composición electrolítica de la solución de preservación es fundamental. Las soluciones intracelulares como la de Euro-Collins modificado (EC) o la de la Universidad de Wisconsin (UW) son ricas en K^+ y así evitan que el Na^+ penetre en la célula. Además, para aumentar la presión osmótica extracelular estas soluciones incluyen en su composición sustancias de elevado peso molecular que no pueden atravesar la membrana celular (impermeabilizantes). La solución de EC utiliza la glucosa como impermeabilizante, mientras que la de la UW, diseñada para la preservación de órganos abdominales, utiliza el lactobionato y la rafinosa, ya que la glucosa atraviesa fácilmente la membrana del hepatocito y de las células pancreáticas. Desde 1984, en que el grupo de Stanford introdujo en la práctica clínica la perfusión y el almacenamiento pulmonar, la solución de EC es la más utilizada¹⁹. La introducción de la solución de la UW en la práctica clínica es uno de los eventos más importantes en la esfera del trasplante de los órganos abdominales²⁰, y la utiliza el 13,5% de los grupos de trasplante pulmonar¹⁹. En la práctica clínica son escasos los trabajos dedicados a comparar dichas soluciones de perfusión y parece desprenderse de su análisis que la solución de la UW es superior a la de EC^{21,22}. Sin embargo, son series no aleatorizadas.

Uno de los problemas que plantean estas soluciones es su elevado contenido en K^+ , lo que favorece la vasoconstricción del lecho pulmonar y la posibilidad de parada cardíaca por hiperpotasemia tras la reperfusión. Soluciones de preservación extracelulares y bajas en K^+ , ampliamente estudiadas en el terreno experimental, comienzan a introducirse en la práctica clínica. El Perfadex es una solución extracelular baja en K^+ , cuyo componente coloide, el dextrano 40, agente osmótico activo, retiene agua en el espacio intravascular, con lo que reduce la agregación eritrocitaria y plaquetaria. Por otro lado, su bajo contenido en glucosa sería suficiente para mantener el metabolismo celular en hipotermia, al contrario de la de EC, en que la osmolaridad dependiente del alto contenido en glucosa podría ser responsable, en parte, de la desintegración morfológica celular. Recientemente, el grupo de Munich²³ ha comunicado, en un estudio clínico, que esta solución ofrece unos resultados significativamente mejores que los obtenidos con la solución de EC. En este sentido coinciden grupos como el de Hannover²⁴ o el de Toronto²⁵, aunque, igualmente, no se aleatorizó a los pacientes sometidos a estudio. La solución de Celsior, también extracelular y baja en K^+ , inicialmente desarrollada para la preservación cardíaca, comienza a utilizarse en la preservación pulmonar. Su composición incluye impermeabilizantes como el manitol y el lactobionato, y utiliza como nutriente el ácido glutámico. D'Armini et al²⁶, en un estudio clínico, prospectivo y aleatorizado, han comprobado que la solución de Celsior ofrece unos resultados similares a los obtenidos con la solución de la UW. Otros autores han comunicado buenos resultados con el uso de esta solución de preservación^{27,28}.

TABLA I
Composición de las soluciones de preservación más utilizadas

Composición	EC modificado	UW	Pelfadex	Celsior
Na^+	10	28	138	100
K^+	108	125	6	15
Cl^-	14	-	142	41,5
Mg^{2+}	-	-	0,8	13
Ca^{2+}	-	-	0,3	0,25
Glucosa	35	-	5	-
Rafinosa	-	30	-	-
Lactobionato	-	100	-	80
Dextrano 40	-	-	50	-
Manitol	-	-	-	60
H-almidón	-	50	-	-
SO_4^{2-}	8	4	0,8	-
PO_4^{3-}	93	25	0,8	-
HCO_3^-	8	5	1	-
Histidina	-	-	-	30
Trometamol	-	-	1	-
Adenosina	-	1	-	-
Ácido glutámico	-	-	-	20
Alopurinol	-	1	-	-
Glutatión	-	3	-	3
Insulina	-	100	-	-
Metilprednisolona	-	8	-	-
pH	7,4	7,4	7,4	7,4
Osmolaridad	452,0	327	335	320

EC: Euro-Collins; UW: Universidad de Wisconsin.

La concentración de los componentes es en mmol/l, excepto la glucosa, el dextrano 40 y el hidroxietilalmidón (g/l), la insulina (U/l) y la metilprednisolona (mg/l). La osmolaridad se expresa en mOsm/l.

En la actualidad existe una tendencia manifiesta a utilizar soluciones extracelulares bajas en K^+ en la preservación pulmonar.

2. *Prevenir el edema del espacio intersticial.* Por otro lado, la utilización de soluciones cristaloides con una presión oncótica baja puede favorecer el paso de agua desde el espacio intravascular al intersticial. El edema intersticial puede comprometer la red capilar y dificultar una perfusión homogénea durante la preservación, lo que contribuiría a la aparición de lesiones de isquemia-reperfusión, por lo que los diferentes componentes con acción osmótica deben añadirse a la solución de perfusión hasta conseguir una osmolaridad similar a la del plasma, 310 mOsm/l aproximadamente. La solución de la UW utiliza con este fin el hidroxietilalmidón.

3. *Prevenir la acidosis.* La ausencia de oxígeno determina que el metabolismo se realice en anaerobiosis, con el consecuente incremento de ácido láctico e iones hidrógeno. Este estado modifica la normal actividad celular, con lo que la generación de energía se ve seriamente alterada.

Aunque la isquemia pulmonar es oxigenada, para contrarrestar un posible estado de acidosis es necesario mantener un pH lo más fisiológico posible, por lo que se utilizan sustancias tampón como bicarbonato (HCO_3^-) y fosfato (PO_4) en la solución de EC, sulfato (SO_4) y PO_4 en la de UW o histidina en la de Celsior. El Perfadex tiene un pH de 5,5, lo que permite una estabilidad de almacenamiento de tres años, por lo que es necesario añadir 1 mmol/l de trometamol o trometamina

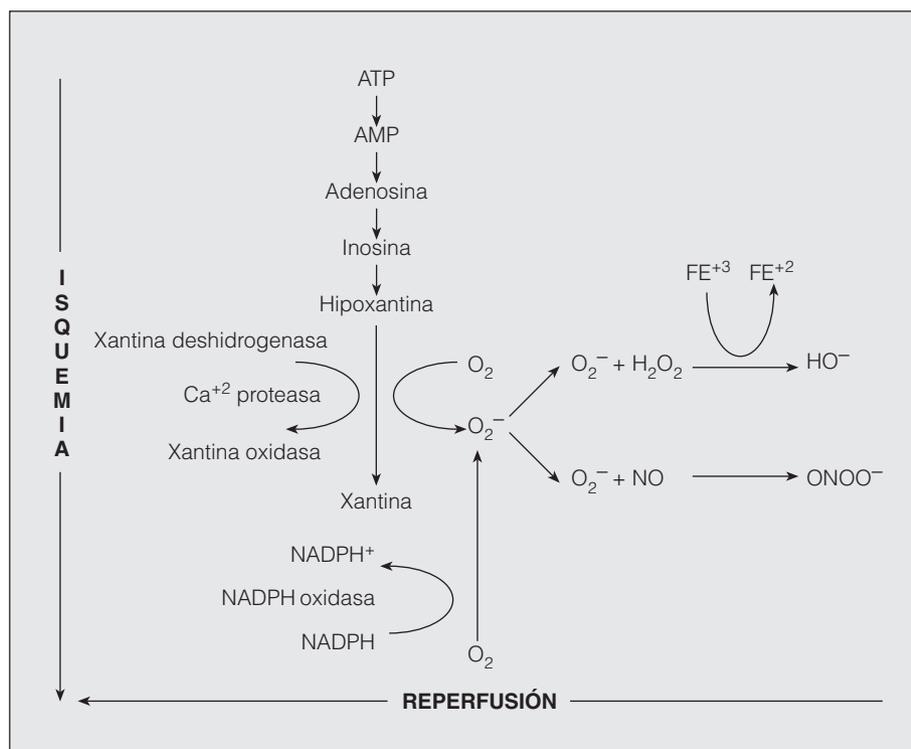


Fig. 1. Formación de radicales libres de oxígeno en la isquemia-reperfusión pulmonar.
 ATP: adenosintrifosfato; AMP: adenosinmonofosfato; NADPH: nicotinamadenina dinucleótido fosfato; NADP: forma oxidada de NADPH; O_2^- : radical superóxido; H_2O_2 : peróxido de hidrógeno; HO^- : radical hidroxilo; NO: óxido nítrico; $ONOO^-$: peroxinitritos.

para ajustar el pH. A continuación, la solución debe enfriarse y utilizarse en un plazo de 24 h, recomendándose añadir 0,5-1 mmol/l de Ca^{2+} .

4. Regenerar la actividad del ATP. Para favorecer la reactivación de los compuestos fosfato de alta energía algunas soluciones añaden precursores del ATP, como la adenosina en la solución de la UW.

5. Prevenir la acción de los radicales libres de oxígeno (RLO). Las lesiones de reperfusión se inician con una serie de acontecimientos bioquímicos que ocurren durante la isquemia y cuyo resultado es la generación de RLO²⁹ (fig. 1).

Un radical libre es una molécula inestable ya que contiene electrones no apareados, de aquí su potencial lesivo. La célula produce normalmente determinados RLO que se eliminan mediante la presencia de limpiadores (*scavenger*) endógenos como la superóxido dismutasa, que actúa sobre los radicales superóxido (O_2^-), la glutatión peroxidasa, que actúa sobre el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), y el tocoferol, que inhibe la peroxidación lipídica.

A partir del metabolismo del ATP se genera hipoxantina, base nitrogenada sustrato de la xantina oxidasa, que se encarga de la formación de ácido úrico y de radicales O_2^- . Un aumento o una disminución del oxígeno molecular determina una sobreproducción de estos radicales y produce importantes lesiones tisulares. Durante la hipoxia hay un aumento de la hipoxantina tisular; además, el déficit de actividad de la bomba $ATPasa Na^+/K^+$ determina la entrada masiva de Ca^{2+} al interior de la célula, el cual provoca la activación de proteasas Ca^{2+} -dependientes, encargadas de la transformación de la enzima xantina deshidrogenasa en xantina oxidasa,

que se encarga, en presencia del oxígeno aportado por la reperfusión, de la formación de radicales O_2^- .

En el ámbito experimental se han utilizado determinados antagonistas de los canales del Ca^{2+} como el verapamilo, el nifedipino o el diltiazem. En la práctica clínica, algunas soluciones de preservación incluyen en su composición inhibidores de la xantina oxidasa como el alopurinol en la solución de la UW.

A diferencia de otros órganos sólidos, el estado de isquemia oxigenada en que se mantiene el pulmón es fuente de producción de RLO mediante la reacción catalizada por la nicotinamadenina dinucleótido fosfato (NADPH) oxidasa³⁰. Esta enzima cataliza el paso de NADPH reducida a la forma oxidada (NADP) perdiendo un ion hidrógeno y dos electrones, uno de los cuales será usado para la reducción del oxígeno molecular a radical O_2^- . A partir de este radical se pueden formar otros RLO como son los radicales hidroxilo (HO^-) y los peroxinitritos ($ONOO^-$).

Durante la isquemia se libera a los tejidos gran cantidad de hierro libre, el cual pasa durante la reperfusión de su forma oxidada (Fe^{3+}) a la reducida (Fe^{2+}) catalizando el paso de H_2O_2 a radicales HO^- .

Este estrés oxidativo, en particular el producido por los radicales HO^- y $ONOO^-$, es el responsable de la oxidación de los grupos sulfhidrilo, lo que provoca peroxidación de los lípidos de membrana y determina importantes lesiones celulares, sobre todo en el endotelio vascular pulmonar.

La adición de múltiples sustancias exógenas (*scavenger*) que frenarían la acción de los RLO se ha estudiado en la esfera de la experimentación con escasa repercusión en la clínica. El glutatión, componente de la solu-

ción de la UW y de la de Celsior, impide la oxidación de los grupos sulfhidrilo y, por tanto, la peroxidación lipídica, ya que es oxidado por el H_2O_2 impidiendo que se formen radicales HO^- .

Las células endoteliales sintetizan una gran cantidad de sustancias responsables del tono vascular, de la respuesta inflamatoria y de la regulación de la coagulación. La producción de estas sustancias está modulada por los cambios en la concentración de determinados mensajeros intracelulares como el guanosinmonofosfato cíclico (GMPc), el adenosinmonofosfato cíclico (AMPc) y el Ca^{2+} citosólico, y por la interacción entre el endotelio y los leucocitos, las plaquetas y los componentes del plasma³¹.

El tono de lecho vascular pulmonar es el resultado de un equilibrio de determinados mediadores vasoactivos producidos por las células endoteliales. Este equilibrio puede verse alterado ante determinadas circunstancias como son la isquemia, la hipotermia, los cambios de presión intravascular, etc., predominando los mediadores que producen vasoconstricción.

Entre los mediadores que favorecen la vasodilatación están el óxido nítrico (NO), la prostaciclina y la adenosina. Además, estas moléculas vasodilatadoras tienen propiedades antiinflamatorias ya que secuestran RLO, inhiben la adherencia de neutrófilos y la agregación plaquetaria.

El NO desempeña un papel fundamental en la homeostasis tisular porque activa la guanilatociclasa, enzima que transforma el guanosintrifosfato en GMPc. El GMPc estimula las proteincinasas G, responsables de la fosforilación de residuos de serina y treonina, y disminuye la concentración de Ca^{2+} intracelular, lo que determinará la vasodilatación; por este motivo, la administración de NO o de sus precursores puede tener un papel importante en el trasplante pulmonar³². Es importante señalar que el NO, en particular en presencia de altas concentraciones de oxígeno, puede reaccionar con radicales O_2^- y formar ácido peroxinitroso, el cual tiene un alto poder oxidante.

Con el fin de obtener una mejor preservación pulmonar, algunos autores añaden a la solución de perfusión nitroprusiato sódico³³ o nitroglicerina³⁴ no sólo por su efecto vasodilatador, sino también como generadores de NO³⁵.

La administración de NO inhalado al donante pulmonar durante el explante ha demostrado, en el ámbito experimental, una mejoría en la función del pulmón trasplantado³⁶. No tenemos conocimiento de que esta experiencia se haya llevado a la práctica clínica. La administración de NO inhalado inmediatamente tras la perfusión pulmonar con el fin de prevenir las lesiones de reperfusión es un tema controvertido. Thabut et al³⁷ han comprobado que la administración de NO y pentoxifilina durante la reperfusión disminuye las lesiones; por el contrario, Ardehali et al³⁸ no han constatado este hecho, si bien en ambos estudios las comparaciones se establecieron con series históricas. Meade et al³⁹, en un ensayo aleatorizado realizado en 84 pacientes, no han comprobado que la administración de NO durante la reperfusión tenga un efecto profiláctico sobre las lesiones de reperfusión.

La prostaciclina, un autacoide derivado del ácido araquidónico, estimula las proteínas G de la membrana a través de la unión a receptores tipo EP2, lo que determinará la activación de la adenilatociclasa responsable de la transformación de ATP en AMPc, activador de proteincinasas tipo A, encargadas de fosforilar residuos de treonina y serina, cuyo resultado final será la vasodilatación. Con el fin de contrarrestar la vasoconstricción favorecida por las soluciones intracelulares de preservación, una gran mayoría de los grupos perfunden prostaglandina tipo PGE_1 inmediatamente antes de iniciar la perfusión del lecho vascular pulmonar. Su acción vasodilatadora se debe a la estimulación de la proteincinasa a través del AMPc⁴⁰. Sin embargo, el papel de la PGE_1 continúa siendo controvertido. Experimentalmente, algunos autores defienden su utilización⁴¹, mientras que otros no han comprobado una mejora en los parámetros hemodinámicos o en el intercambio gaseoso en el pulmón trasplantado⁴². Sasaki et al⁴³ han observado que su efecto vasodilatador se consigue si se utilizan soluciones de perfusión bajas en K^+ , por lo que si se utiliza la de EC o la de la UW sería necesario aumentar la dosis habitual o asociar un antagonista de los canales del Ca^{2+} .

La adenosina, a través de las proteínas G de membrana, estimula la adenilatociclasa, aumenta los valores de AMPc intracelular y favorece la vasodilatación. Como hemos comentado, la solución de la UW la incluye en su composición.

El otro extremo de la balanza viene determinado por agentes que favorecerían la vasoconstricción, fundamentalmente, la endotelina 1, potente vasoconstrictor cuyo mecanismo de acción está relacionado con los canales de Ca^{2+} sensibles a dihidropiridinas (antagonistas de los canales del Ca^{2+}). Además, es un potente mediador proinflamatorio.

La peroxidación de los lípidos va a generar potentes mediadores como las fosfolipasas y, en concreto, la fosfolipasa A_2 , la cual facilita la movilización del ácido araquidónico y su posterior metabolización generando tromboxanos y leucotrienos, mediadores proinflamatorios e importantes vasoconstrictores y broncoconstrictores. La fosfolipasa A_2 también es responsable de la producción del factor de agregación plaquetaria, que además de inducir la agregación de las plaquetas es un potente mediador de la inflamación y vasoconstrictor. Los inhibidores de la fosfolipasa A_2 se han estudiado en el campo experimental. En el ámbito clínico, la utilización de un derivado de *Ginkgo biloba* (gingólido B, BN52021) en la solución de preservación, complementada con la administración del mismo agente al receptor antes de la reperfusión, ha mostrado su utilidad en el trasplante pulmonar como antagonista del factor de agregación plaquetaria⁴⁴.

Las células endoteliales también son responsables, en buena medida, de la respuesta inflamatoria. Hemos comentado cómo las moléculas vasodilatadoras tienen un efecto citoprotector. Por el contrario, la endotelina 1 estimula la producción de citocinas por parte de los macrófagos alveolares y de los monocitos⁴⁵. Un gran número de citocinas pro o antiinflamatorias se han

evaluado en las lesiones de isquemia-reperfusión. En un reciente estudio clínico Mal et al⁴⁶ han comprobado que determinadas citocinas proinflamatorias, como las interleucinas 1 β , 6 y 8 y el factor de necrosis tumoral alfa, están significativamente relacionadas con el fracaso hemodinámico que padecen en el postoperatorio inmediato algunos pacientes trasplantados. De Perrot et al⁴⁷ han podido demostrar que el factor de necrosis tumoral alfa, el interferón gamma y las interleucinas 8, 10, 12 y 18 desempeñan un importante papel en las lesiones de isquemia-reperfusión en el trasplante pulmonar. Las concentraciones de las citadas citocinas se elevaron durante el período de isquemia y decrecieron rápidamente durante la reperfusión pulmonar, a excepción de la interleucina 8, que aumentó significativamente. Estos hallazgos se correlacionaron con determinados parámetros del donante como la edad, la causa de muerte cerebral, el tabaquismo, el estudio bacteriológico del esputo y el tiempo de ventilación mecánica, así como con la función pulmonar una vez implantado. Los autores observaron que la edad del donante se correlacionó inversamente con las concentraciones de interleucina 10, citocina con un efecto antiinflamatorio, lo que podría explicar por qué los donantes de mayor edad condicionan una mayor tasa de mortalidad postoperatoria. Por otro lado, comprobaron que las concentraciones de interleucina 8, importante mediador del quimiotactismo neutrofílico, a las 2 h de la reperfusión era un factor predictivo de la función pulmonar.

Es importante señalar que algunos autores han correlacionado significativamente la concentración en sangre de determinadas citocinas con la depleción hormonal que acontece en la muerte cerebral. La obtención en el lavado broncoalveolar del donante pulmonar de valores elevados de neutrófilos y de interleucina 8, como expresión de daño celular, se ha relacionado estrechamente con el FPIP¹¹.

Las citocinas proinflamatorias van a ser las responsables durante la reperfusión de la estimulación de los neutrófilos, los cuales, ante la presencia de determinadas moléculas de adhesión leucocitaria producidas por las células endoteliales como las selectinas y las integritinas, van a ser secuestrados en el tejido reperfundido mediante un complejo y secuencial proceso de emigración fuera del lecho vascular⁴⁸.

En el ámbito experimental se ha ensayado con determinados oligosacáridos como bloqueadores de las moléculas de adhesión leucocitaria. En el ámbito clínico sí se utilizan fármacos que contrarrestan el efecto de las citocinas; es el caso de los corticoides. Se ha podido demostrar, en donantes a los que se les administró metilprednisolona, una mejor oxigenación antes de entrar en isquemia⁴⁹. Soluciones de preservación como la de la UW contienen metilprednisolona en su composición. Algunos grupos administran al donante un bolo de dicho corticoide antes de iniciar el explante pulmonar⁵⁰.

La activación del complemento se produce en todo proceso en que media la cascada inflamatoria. Determinadas fracciones del complemento como la C3 y el C5 están implicadas en la implementación de las lesiones cuando el tejido isquémico es reperfundido. Un

antagonista natural de las convertidas de la fracción C3 y C5, el receptor-1 del complemento, se ha utilizado en un ensayo aleatorizado en 59 pacientes trasplantados; el tiempo de intubación fue significativamente menor en los pacientes a los que se les administró antagonista del receptor-1 antes de la reperfusión⁵¹.

Las células endoteliales cumplen un papel fundamental en la coagulación y entre las múltiples moléculas que producen está la heparina, pero además producen factores protrombóticos y antifibrinolíticos. En estados de isquemia predominan estos últimos. Experimentalmente, determinados inhibidores de la coagulación como la C1-esterasa⁵² y la antitrombina III⁵³ han demostrado su capacidad para prevenir las lesiones de isquemia-reperfusión. Strüber et al⁵⁴ han utilizado la C1-esterasa en el tratamiento del FPIP, aunque la experiencia es escasa.

El daño celular no sólo se limita al endotelio, sino también a las células epiteliales, y en concreto a los neumocitos II⁵⁵. La presencia de determinados mediadores como la fosfolipasa A₂ alteraría la producción y acumulación de surfactante pulmonar, el cual está compuesto en un 90% de lípidos, lo que favorecería el edema pulmonar, la hipoxemia y la disminución de la compliancia, y disminuiría el papel inmunomodulador contra la inflamación e infección⁵⁶. El papel del surfactante es una de las líneas innovadoras en el ámbito experimental⁵⁷. En el apartado clínico no se ha publicado ninguna experiencia con la administración de surfactante exógeno al donante pulmonar. Sí se ha utilizado como tratamiento en el FPIP, aunque la experiencia también es escasa⁵⁸.

Como hemos comentado, el mecanismo de lesión pulmonar por isquemia-reperfusión es el resultado de la interacción entre potentes mediadores y distintos tipos celulares. Durante la pasada década se cuestionó el papel de los neutrófilos en las lesiones de reperfusión. Steimle et al⁵⁹ comprobaron en un modelo animal que no era necesaria la presencia de neutrófilos para inducir lesiones de reperfusión. Un trabajo posterior confirmó que la administración de anticuerpos antineutrófilos, antes de la reperfusión, no tenía un efecto protector de la permeabilidad microvascular a los 30 min de la reperfusión, aunque posteriormente se comprobó un aumento gradual de la permeabilidad en el grupo control (no neutropénicos), asociado a un incremento progresivo de la mieloperoxidasa⁶⁰. Este trabajo ponía de manifiesto que las lesiones de isquemia-reperfusión se establecían en dos fases, una temprana, no dependiente de los neutrófilos, y una tardía, dependiente de los neutrófilos⁶¹. El pulmón donante contiene un gran número de macrófagos y de linfocitos T⁶², los cuales serían responsables de la fase temprana⁶¹⁻⁶⁴, mientras que la tardía sería la respuesta del receptor al implante, expresada por el secuestro de los neutrófilos activados por los mediadores proinflamatorios. Todos estos mecanismos de respuesta que acontecen durante la reperfusión van a generar una segunda oleada de RLO que implementarán las lesiones de isquemia.

La pentoxifilina, una metilxantina usada como agente hemorreológico en el tratamiento de vasculopatías periféricas, ha mostrado un efecto inhibitorio de los neutrófilos activados, por lo que algún autor la utiliza antes de la reperfusión del injerto³⁷.

Temperatura y vía de administración de la solución de perfusión

La hipotermia es uno de los puntos básicos de la preservación de órganos, pero interfiere en múltiples actividades celulares termodependientes²⁰, lo que explicaría la presencia de lesiones en el endotelio pulmonar⁶⁵ o en la producción de surfactante por afectación de los neumocitos tipo II⁶⁶. Pero no es menos cierto que disminuye el metabolismo celular, lo que favorecería la viabilidad pulmonar en un estado de isquemia, por lo que la hipotermia es uno de los componentes esenciales en la preservación. Se desconoce cuál es la temperatura óptima de preservación. Aunque recientemente se han validado anteriores trabajos experimentales concluyendo que los 10 °C es la temperatura óptima⁶⁷, los 4 °C es la más comúnmente utilizada para la perfusión y el almacenamiento del pulmón.

La mayoría de los grupos sigue utilizando la administración de la solución de perfusión a través de la arteria pulmonar (vía anterógrada), a razón de 60 ml/kg. Experimentalmente se ha demostrado que la preservación por esta vía es incompleta al obviarse la circulación bronquial, y que la vía retrógrada, a través de la aurícula izquierda^{68,69}, es significativamente mejor. Otros trabajos han demostrado una menor alteración del surfactante pulmonar utilizando esta vía⁷⁰. Determinados autores⁷¹⁻⁷³ han comprobado que una perfusión adicional retrógrada mejora la función del injerto pulmonar. En nuestra experiencia, no hemos encontrado que influyera en la aparición del FPIP, si bien recomendamos su realización ya que en ocasiones hemos observado el arrastre de coágulos alojados en el lecho vascular a pesar de la heparinización del donante⁷.

El lecho vascular pulmonar es muy sensible a los cambios de presión y a la velocidad de perfusión, por lo que se insiste en que la reperfusión del pulmón implantado debe controlarse con el fin de evitar lesiones morfológicas en la barrera alveolocapilar⁷⁴. Este hecho también es válido para la perfusión durante el explante pulmonar. Se ha comprobado que presiones de la solución de perfusión por encima de los 20 mmHg producen lesiones pulmonares⁷⁵. Por ello, durante el explante es importante seccionar la aurícula izquierda a la altura de la orejuela o de la desembocadura de las venas pulmonares antes de iniciar la perfusión de la arteria pulmonar con el fin de facilitar un buen desagüe de líquido de perfusión y evitar la hipertensión del lecho vascular⁵⁰. La colocación de las bolsas de líquido de perfusión a una altura aproximada de 2 m asegura un buen ritmo de perfusión y una presión entre 15 y 20 mmHg.

Principios específicos de la preservación pulmonar

Como hemos comentado, el estado de isquemia oxigenada en que se mantiene el pulmón es fuente de producción de RLO mediante la reacción catalizada NADPH oxidasa³⁰. En la actualidad se desconoce cuál es la concentración óptima de oxígeno durante la perfusión pulmonar. En el ámbito experimental, concentraciones menores del 40% consiguen una buena preservación

pulmonar^{67,76}. Recientemente Fukuse et al⁷⁷ han comprobado que la fracción inspiratoria de oxígeno óptima es del 5%, ya que durante la preservación hipotérmica condiciones de hipoxia pueden mantener un nivel metabólico óptimo; por el contrario, concentraciones mayores de oxígeno condicionaron una hiperoxidación responsable de la disfunción mitocondrial por aumento de la peroxidación lipídica. Aunque algunos grupos utilizan una fracción inspiratoria de oxígeno del 100%²¹, la mayoría utiliza una fracción entre el 30 y el 40%¹⁹.

Es sabido que la respuesta del lecho vascular a la atelectasia es la vasoconstricción. Mantener los pulmones bien ventilados durante la perfusión facilita el lavado pulmonar^{78,79}. Un aumento excesivo de la presión intraalveolar puede dificultar la perfusión por aumento de la presión capilar. El problema radica en conocer cuál es el volumen óptimo de insuflación. Algunos trabajos experimentales demostraron que el almacenamiento de los pulmones hiperinsuflados (presión positiva al final de la espiración de 30 cmH₂O) mejoraba significativamente los parámetros de función pulmonar una vez implantado⁸⁰, por lo que algunos grupos almacenan los pulmones con una presión positiva al final de la espiración de 25 o 35 cmH₂O^{21,81}. Sin embargo, otros estudios demostraron lo contrario, es decir, un aumento del edema de reperfusión^{76,82}. En este sentido, Meyers et al³³ extraen los pulmones con el grado de insuflación que determina la capacidad funcional residual. En nuestra experiencia, durante el explante pulmonar se mantiene al donante ventilado con una fracción inspiratoria de oxígeno inferior al 40% y con un volumen de 12/15 ml/kg a 14-16 ciclos/min, observando que no existan atelectasias antes de iniciar la perfusión. Si existen, utilizamos una presión positiva al final de la espiración entre 3 y 5 cmH₂O antes de iniciarla para después suprimirla, evitando al máximo el barotrauma⁵⁰.

Conclusiones

Para conseguir un resultado óptimo en el trasplante pulmonar, es necesario una correcta extracción y preservación del pulmón donante. A pesar de los múltiples trabajos que se han desarrollado en el campo experimental con el fin de mantener el pulmón en las mejores condiciones y el mayor tiempo posible para su implantación, su repercusión en la práctica clínica ha sido excepcional y la incidencia del FPIP apenas se ha modificado en los últimos 10 años, por lo que algunos autores siguen considerando subóptima la técnica actual de preservación^{15,19}. La introducción en la práctica clínica de las soluciones bajas en K⁺ y la utilización de inhibidores de determinadas fracciones del complemento y del factor de agregación plaquetaria parecen haber disminuido la incidencia de FPIP¹⁶, aunque es necesaria una mayor experiencia al respecto. Esperemos que en un futuro el desarrollo de nuevas estrategias, tanto en la preservación pulmonar como en la reacción al implante, hagan mejorar los resultados del trasplante pulmonar a corto y largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hertz M, Taylor D, Trulock EP, Boucek MM, Mohacs P, Edwards L, et al. The Registry of International Society for Heart and Lung Transplantation: nineteenth official report: 2002. *J Heart Lung Transplant* 2002;21:950-70.
2. Trulock EP. Lung transplantation. *Am J Resp Crit Care Med* 1997;155:789-818.
3. Christie JD, Bavaria JE, Palevsky HI, Litzky L, Blumenthal NP, Kaiser LR, et al. Primary graft failure following lung transplantation. *Chest* 1998;114:51-60.
4. Anglés R, Tenorio L, Bravo C, Teixidor J, Rochera M, De Latorre FJ, et al. Lesión de reimplantación en el postoperatorio del trasplante pulmonar. Incidencia, factores predictivos, pronósticos y evolución. *Med Clin (Barc)* 1999;113:81-4.
5. King RC, Oliver RA, Bins AR, Rodríguez F, Kanithanon RC, Daniel TM, et al. Reperfusion injury significantly impacts clinical outcome after pulmonary transplantation. *Ann Thorac Surg* 2000;69:1681-5.
6. Thabut G, Vinatier I, Stern JB, Leseche G, Loirat P, Fournier M, et al. Primary graft failure following lung transplantation: predictive factors of mortality. *Chest* 2002;121:1876-82.
7. Padilla J, Calvo V, Pastor J, Blasco E, París F. Trasplante unipulmonar y fracaso primario del injerto. *Arch Bronconeumol* 2002;38:16-20.
8. Qayumy AK, Nikbakhat-Sangari M, Godin DV. The relationship of ischemia-reperfusion injury of transplanted lung and up-regulation of major histocompatibility complex II on host peripheral lymphocytes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;115:978-89.
9. Fiser SM, Tribble CG, Long SM, Kaza AK, Kern JE, Jones DR, et al. Ischemia-reperfusion injury after lung transplantation increases risk of late bronchiolitis obliterans syndrome. *Ann Thorac Surg* 2002;73:1041-8.
10. Padilla J, Calvo V, Teixidor J, Varela A, Carbajo M, Álvarez A. Pulmonary "twinning" transplantation procedure. *Transplant Proc* 2002;34:1287-9.
11. Fisher AJ, Donnelly SC, Hirani N, Haslett C, Strieter RM, Dark JH, et al. Elevated levels of interleukin-8 in donor lungs is associated with early graft failure after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:259-65.
12. Ciccone AM, Meyers BF, Guthrie TJ, Battafarano RJ, Trulock EP, Cooper JD, et al. Does donor cause of death affect the outcome of lung transplantation? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;123:429-36.
13. Schulman LL, Anandarangam T, Leibowitz DW, Ditullio MR, McGregor CC, Galantowicz ME, et al. Four year prospective study of pulmonary venous thrombosis after lung transplantation. *J Am Soc Echocardiogr* 2001;14:806-12.
14. Gillette MA, Hess DR. Ventilator-induced lung injury and the evolution of lung-protective strategies in acute respiratory distress syndrome. *Respir Care* 2001;46:130-48.
15. Kelly RF. Current strategies in lung preservation. *J Lab Clin Med* 2000;136:427-40.
16. De Perrot M, Keshavjee S. Lung preservation. *Curr Opin Organ Transplant* 2001;6:223-30.
17. Yacoub MH, Khaghani A, Banner N, Tajkarimi S, Fitzgerald M. Distant organ procurement for heart and lung transplantation. *Transplant Proc* 1989;21:2548-50.
18. Nelson DL, Cox MM. Lehninger. Principles of biochemistry. New York: Worth Publisher, 2000; p. 448-9.
19. Hopkinson DN, Bhabra MS, Hooper TL. Pulmonary graft preservation: a worldwide survey of current clinical practice. *J Heart Lung Transplant* 1998;17:525-31.
20. Clavien PA, Harvey PR, Strasberg SM. Preservation and reperfusion injuries in liver allografts: an overview and synthesis of current studies. *Transplantation* 1992;53:957-78.
21. Hardesty RL, Aeba R, Armitage JM, Kormos RL, Griffith BP. A clinical trial of University of Wisconsin solution for pulmonary preservation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;105:660-6.
22. Rinaldi M, Martinelli L, Volpato G, Minzioni G, Goggi C, Mantovani V, et al. University of Wisconsin solution provides better lung preservation in human lung transplantation. *Transplant Proc* 1995;27:2869-71.
23. Müller C, Furst H, Reichenspurner H, Briegel J, Groh J, Reichart B. Lung procurement by low-potassium dextran and the effect on preservation injury. Munich Lung Transplant Group. *Transplantation* 1999;68:1139-43.
24. Strüber M, Wilhelmi M, Harringer W, Niedermeyer J, Anssar M, Künseberck A, et al. Flush perfusion with low potassium dextran solution improves early graft function in clinical lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;19:190-4.
25. Fischer S, Matte-Martyn A, De Perrot M, Waddell T, Sekine Y, Hutcheon M, et al. Low-potassium dextran preservation solution improves lung function after human lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;120:594-6.
26. D'Armini A, Grande A, Rinaldi M, Goggi C, Vigano M. Prospective randomized clinical study of Celsior versus Winsconsin in double lung transplant. *J Heart Lung Transplant* 2000;20:183.
27. Thabut G, Vinatier I, Brugière O, Lesèche G, Loiret P, Bisson A, et al. Influence of preservation solution on early graft failure in clinical lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1204-8.
28. Baron O, Fabre S, Treilaud M, Al Habasch O, Duveau D, Michaud JL, et al. Retrospective clinical comparison of Celsior solution to modified blood Wallwork solution in lung transplantation for cystic fibrosis. *Progr Transplant* 2002;12:176-80.
29. Welbourn CRB, Goldman G, Paterson IS, Valeri CR, Shepro D, Hechtman HB. Pathophysiology of ischemia reperfusion injury: central role of the neutrophil. *Br J Surg* 1991;78:651-5.
30. Al-Mehdi AB, Shuman H, Fisher AB. Intracellular generation of reactive oxygen species during nonhyposic lung ischemia. *Am J Physiol* 1997;272:1294-300.
31. Vane JR, Angaard EE, Botting RM. Regulatory functions of vascular endothelium. *N Engl J Med* 1990;323:27-36.
32. Meyer KC, Love RB, Zimmerman JJ. The therapeutic potential of nitric oxide in lung transplantation. *Chest* 1998;113:1360-71.
33. Meyers BF, Lynch J, Trulock EP, Guthrie T, Cooper JD, Patterson CJ. Lung transplantation: a decade of experience. *Ann Surg* 1999;230:362-70.
34. Keenan RJ, Vega JD. Lung transplantation for emphysema. En: Franco K, Putnam J, editors. Advanced therapy in thoracic surgery. Hamilton: B.C. Decker Inc., 1998; p. 347-53.
35. Fujino S, Nagahiro I, Yanashita M, Yano M, Schmid RA, Cooper JD, et al. Preharvest nitroprusside flush improve posttransplantation lung function. *J Heart Lung Transplant* 1997;16:1073-80.
36. Fujino S, Nagahiro I, Triantafyllou AN, Boasquevisque CH, Yano M, Cooper JD, et al. Inhaled nitric oxide at the time of harvest improves early lung allograft function. *Ann Thorac Surg* 1997;63:1383-90.
37. Thabut G, Brugière O, Leseche G, Stern JB, Fradj DJ, Herve P, et al. Preventive effect of inhaled nitric oxide and pentoxifylline on ischemia/reperfusion injury after lung transplantation. *Transplantation* 2001;71:1295-30.
38. Ardehali A, Laks H, Levine M, Shpiner R, Ross D, Watson L, et al. A prospective trial of inhaled nitric oxide in clinical lung transplantation. *Transplantation* 2001;72:112-5.
39. Meade M, Granton J, Matte-Martyn A, McRae K, Gripps PM, Weaver B, et al. A randomized trial of inhaled nitric oxide to prevent reperfusion injury following lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2001;20:254-5.
40. Naka Y, Roy D, Liao H, Chowdhury NC, Michler RE, Oz MP, et al. cAMP-mediated vascular protection in an orthoptic rat lung transplant model. Insights into the mechanism of action of prostaglandin E1 to improve lung preservation. *Circ Res* 1996;79:773-83.
41. Chiang C, Wu K, Yu C, Yan H, Perng W, Wu C. Hypothermia and prostaglandin E1 produce synergistic attenuation of ischemia-reperfusion injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1319-23.
42. Vainikka T, Heikkilä L, Kukkonen S, Toivonen H, Verkkala K, Mattila S. Donor lung pretreatment with prostaglandin E(1) does not improve lung graft preservation. *Eur Surg Res* 1999;31:429-36.
43. Sasaki S, Yasuda K, McCully JD, LoCicero J. Calcium channel blocker enhances lung preservation. *J Heart Lung Transplant* 1999;18:127-32.
44. Wittwer T, Grote M, Oppelt P, Franke U, Schaeffers H, Wahlers T. Impact of PAF antagonist BN 52021 (Ginkgolide B) on post-ischemic graft function in clinical lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2001;20:358-63.
45. Sato Y, Hogg JC, English D, Van Eeden SF. Endothelin-1 changes polymorphonuclear leukocytes deformability and CD11b expression and promotes their retention in the lung. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000;23:404-10.
46. Mal H, Dehoux M, Sleiman C, Boczkowski J, Lesèche G, Pariente R, et al. Early release of proinflammatory cytokines after lung

- transplantation. *Chest* 1998;113:645-51.
47. De Perrot M, Sekine Y, Fischer S, Waddell TK, McRae K, Liu M, et al. Interleukine 8 release during early reperfusion predicts graft function in human lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:211-5.
 48. Janeway CA, Travers P. *Immunobiology: the immune system in health and disease*. New York/London: Garland, 1994; p. 9-14.
 49. Follete DM, Ruditch SM, Babcock WD. Improved oxygenation and increased lung donor recovery with high-dose steroid administration after brain death. *J Heart Lung Transplant* 1998;17:423-9.
 50. Padilla Alarcón J. Obtención y preservación del órgano. En: Calvo Medina V, editor. *El trasplante pulmonar*. Valencia: Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat, 2001; p. 45-55.
 51. Zamora MR, Davis RD, Keshavjee SH, Schulman L, Levin J, Ryan U, et al. Complement inhibition attenuates human lung transplant reperfusion injury. A multicenter trial. *Chest* 1999;116:46S.
 52. Salvatierra A, Velasco F, Rodríguez M, Álvarez A, López-Pedreña R, Ramírez R, et al. C1-esterasa inhibitor prevents early pulmonary dysfunction after lung transplantation in dog. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1147-54.
 53. Salvatierra A, Guerrero R, Rodríguez M, Álvarez A, Soriano F, López-Pedreña R, et al. Antithrombin III prevents early pulmonary dysfunction after lung transplantation in the dog. *Circulation* 2001;104:2975-80.
 54. Strüber M, Hagl C, Hirt SW, Cremer J, Harringer W, Haverich A. C1-esterasa inhibitor in graft failure after lung transplantation. *Intensive Care Med* 1999;25:1315-8.
 55. Novick RJ, Gehman KE, Ali IS, Lee J. Lung preservation: the importance of endothelial and alveolar type II cell integrity. *Ann Thorac Surg* 1996;62:302-14.
 56. Casals C, Varela A, Ruano ML, Valino F, Pérez-Gil J, Torre N, et al. Increase of C-reactive protein and decrease of surfactant protein A in surfactant after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:43-9.
 57. Novick RJ. Innovative techniques to enhance lung preservation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;123:3-5.
 58. Strüber M, Hirt SW, Cremer J, Harringer W, Haverich A. Surfactant replacement in reperfusion injury after clinical lung transplantation. *Intensive Care Med* 1999;25:862-4.
 59. Steimle CN, Guyynn TP, Morganroth ML, Bolling SF, Carr K, Deeb GM. Neutrophils are not necessary for ischemia-reperfusion lung injury. *Ann Thorac Surg* 1992;53:64-73.
 60. Eppinger MJ, Jones ML, Deeb GM, Bolling SF, Ward PA. Pattern of injury and role of neutrophils in reperfusion lung injury. *J Surg Res* 1995;58:713-8.
 61. Eppinger MJ, Deeb GM, Bolling SF, Ward PA. Mediators of ischemia-reperfusion injury of rat lung. *Am J Pathol* 1997;150:1773-84.
 62. Richter N, Raddatz G, Steinhoff G, Schafers HJ, Schlitt HJ. Transmission of donor lymphocytes in clinical lung transplantation. *Transplant Int* 1994;7:414-9.
 63. Fiser SM, Tribble CG, Long SM, Kaza AK, Kern JA, Kron IL. Pulmonary macrophages are involved in reperfusion injury after lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 2002;71:1134-8.
 64. Kokura S, Wolf R, Yoshikawa T, Granger DN, Aw TY. T-lymphocyte-derived tumor necrosis factor exacerbates anoxia-reoxygenation-induced neutrophil-endothelial cell adhesion. *Circ Res* 2000;86:205-13.
 65. Hidalgo MA, Saratchandra P, Fryer PR, Fuller BJ, Green CJ. Effects of hypothermic storage on the vascular endothelium: a scanning electron microscope study of morphological change in human vein. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1996;36:25-32.
 66. Andrade RS, Wangenstein OD, Jo JK, Tsai MY, Bolman RM. Effect of hypothermic pulmonary artery flushing on capillary filtration coefficient. *Transplantation* 2000;70:267-71.
 67. Kayano K, Toda K, Naka Y, Pinsky DJ. Identification of optimal conditions for lung graft storage with Euro-Collins solution by use of a rat orthotopic lung transplant model. *Circulation* 1999;100(Suppl 2):257-61.
 68. Varela A, Montero CG, Córdoba M, Antequera A, Pérez M, Tabuenca MJ, et al. Improved distribution of pulmonary flush solution to the tracheobronchial wall in pulmonary transplantation. *Eur Surg Res* 1997;29:1-4.
 69. Wittwer T, Fehrenbach A, Meyer D, Brandes H, Albes J, Richter J, et al. Retrograde flush perfusion with low-potassium solutions for improvement of experimental pulmonary preservation. *J Heart Lung Transplant* 2000;19:976-83.
 70. Strüber M, Hohlfeld J, Kofidis T, Warnecke G, Neidermeyer J, Sommer S, et al. Surfactant function in lung transplantation after 24 hours ischemia: advantage of retrograde flush perfusion for preservation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;123:98-103.
 71. Varela A, Córdoba M, Serrano-Fiz S, Burgos R, Monter C, Téllez G, et al. Early lung allograft function after retrograde and antero-grade preservation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977;114:1119-20.
 72. Álvarez A, Salvatierra A, Lama R, Algar J, Cerezo S, Santos F, et al. Preservation with a retrograde second flushing of Eurocollins in clinical lung transplantation. *Transplant Proc* 1999;31:1088-90.
 73. Venuta F, Rendina EA, Bui M, Rocca GD, De Giacomo T, Costa MG, et al. Preimplantation retrograde pneumoplegia in clinical lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;118:107-14.
 74. Lick SD, Brown PS, Kurusz M, Vertrees R, McQuitty CK, Johnston WE. Technique of controlled reperfusion of the transplanted lung in humans. *Ann Thorac Surg* 2000;69:910-2.
 75. Tanaka H, Chiba Y, Sasaki M, Matsukawa S, Murooka R. Relationship between flushing pressure and nitric oxide production in preserved lung. *Transplantation* 1998;65:460-4.
 76. Haniuda M, Hasegawa S, Shiraisi T, Dresler CD, Cooper JD, Patterson GA. Effects of inflation volume during lung preservation on pulmonary capillary permeability. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;113:85-93.
 77. Fukuse T, Hirata T, Ishikawa S, Shoji T, Yoshimura T, Chen Q, et al. Optimal alveolar oxygen concentration for cold storage of the lung. *Transplantation* 2001;72:300-4.
 78. Fukuse T, Hirata T, Nakamura T, Kawashima M, Hitomi S, Wada H. Influence of deflated and anaerobic conditions during cold storage on rat lungs. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:621-7.
 79. Sakuma T, Tsukano C, Ishigaki M. Lung deflation impairs alveolar epithelial fluid transport in ischemic rabbit and rat lungs. *Transplantation* 2000;69:1785-93.
 80. Puskas JD, Hirai T, Christie NA, Mayer E, Slustky AS, Patterson GA. Reliable 30-hour lung preservation with donor hyperinflation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;104:1075-83.
 81. Grover FL, Fullerton DA, Zamora MR, Mills C, Ackerman B, Badesch D, et al. The past, present, and future of lung transplantation. *Am J Surg* 1997;173:523-33.
 82. Aoe M, Okabayashi M, Cooper JD, Patterson GA. Hyperinflation of canine lung allografts during storage increases reperfusion pulmonary edema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:94-102.