

# PRESERVACIÓN PROLONGADA DEL PULMÓN PARA EL TRASPLANTE PULMONAR

W. Torre y M. Gómez-Fleitas

Quirófano de Cirugía Experimental. Universidad de Santander.

El trasplante pulmonar es un procedimiento que se va incorporando día a día en nuestros hospitales. Por ello los aspectos relacionados con la técnica empleada tienen un gran interés. Las técnicas de preservación del injerto son importantes por la fragilidad del pulmón a la isquemia. En este trabajo se presentan las técnicas de preservación del injerto y los métodos para detectar la viabilidad pulmonar tras la preservación.

*Arch Bronconeumol 1991; 27:32-40*

## Prolonged pulmonary preservation for lung transplantation

Pulmonary transplant is a new procedure which is being progressively introduced in our hospitals. Therefore, all technical aspects related with the procedure are of relevant clinical interest. Methods of lung preservation are specially important in view of the extreme sensitivity of the lung to ischemia. In this study we report the techniques of preservation and the procedures to detect the viability of the lung under preservation.

## Introducción

El trasplante de pulmón está pasando en los últimos años, de ser una técnica experimental con resultados más que dudosos en clínica humana, a ser una posibilidad en el tratamiento de algunas patologías terminales e irreversibles. El Registro Internacional de Trasplantes Cardiopulmonares viene constatando un incremento gradual tanto en el número de procedimientos (que ya alcanzó 177 indicaciones en 1987) como en el número de hospitales que se van incorporando<sup>1</sup>. Ello viene favorecido también por una lenta pero progresiva mejoría de los resultados de esta terapéutica a corto y medio plazo.

Todo ello ha provocado un renacimiento del interés por aspectos relacionados con la técnica, como es el caso de la gran fragilidad del pulmón a la isquemia.

En el momento actual, el pulmón puede ser almacenado (en hipotermia) durante 4 horas sin que su función empeore claramente después<sup>2</sup>. Sin embargo, es raro que los equipos quirúrgicos alcancen tiempos tan largos. De hecho, el grupo de H. Papworth estima en 49 minutos de media el tiempo de isquemia de los injertos obtenidos en el hospital y en 154 minutos el de los injertos obtenidos "a distancia"<sup>3</sup>.

Existen diversas técnicas de preservación que se emplean en clínica humana: enfriamiento tópico<sup>4</sup>, enfriamiento mediante circulación extracorpórea (CEC)<sup>5</sup>, perfusión intraarterial<sup>6</sup> y el sistema de autoperfusión originalmente descrito por Robicsek<sup>7,8</sup> y adoptado por el grupo de Pittsburg como alternativa de preservación<sup>5,9</sup>. Pero ninguna de ellas ha demostrado hasta el momento actual ser superior a las demás. Así pues, el terreno abierto a la investigación es amplio.

## Modelos de preservación pulmonar experimentales

Se han elaborado diversos modelos de estudio con objeto de analizar los efectos que la preservación del pulmón tiene sobre su función una vez transplantado. Para obtener conclusiones válidas es muy importante que las condiciones experimentales no sean fuentes de error en la experiencia. Además interesan diseños que sean fáciles de reproducir y no excesivamente caros. En el caso del pulmón, esta dificultad queda expresada por la gran variedad de modelos de preservación existentes.

Estos pueden agruparse según que el estudio haya sido *in vitro* o *in vivo*, según el tipo de animal empleado y según que la experiencia afecte únicamente al pulmón o al bloque corazón-pulmón:

Recibido el 29-9-1990 y aceptado el 23-7-1990.



1. *Modelos in vitro*. El órgano no se trasplanta al animal, sino que es conectado a una máquina que permite el estudio de su función bajo condiciones de laboratorio, perfectamente definidas. Hajjar lo ha utilizado con bloques corazón-pulmón<sup>10</sup>. Stuart empleó este método para valorar la preservación en el pulmón de conejo<sup>11</sup>. Paull lo encontró útil en el estudio del daño pulmonar por reperfusión del pulmón de perro<sup>12</sup>. En nuestro país, Canalis ha utilizado pulmón de rata con resultados favorables<sup>13</sup>.

2. *Modelos in vivo*. El órgano se implanta en un animal, en el que valoraremos su funcionalidad.

El perro es el animal más empleado en la actualidad. Es clásico el modelo de Veith consistente en trasplante pulmonar ortotópico con ligadura de la arteria pulmonar contralateral<sup>14,15</sup>. Aunque los estudios de supervivencia a largo plazo pudieran resultar mediatizados por problemas relacionados con el lado excluido<sup>14</sup>, se ha visto que este modelo es adecuado para valoración de la preservación pulmonar hasta el punto de que una pobre preservación produce la muerte del animal en las 24 horas siguientes. Para estudios a más largo plazo a veces se sustituye la ligadura por una neumonectomía contralateral días después<sup>17</sup>. Sin embargo, ello podría entrañar un aumento no desdeñable de la morbilidad del animal.

El grupo de Stanford ha empleado monos y perros fundamentalmente en sus estudios de preservación cardiopulmonar<sup>18,19</sup>, los últimos debido a la imposibilidad de conseguir respiración espontánea tras el trasplante corazón-pulmón<sup>20</sup>. Generalmente ha utilizado un modelo de trasplante corazón-pulmón muy similar al de la clínica humana.

Una alternativa que permite efectuar el trasplante cardiopulmonar sin necesidad de CEC, se ha desarrollado en el perro y consiste en la implantación de un bloque formado por el corazón y uno de los pulmones<sup>21</sup>. La simplicidad de las anastomosis vasculares es también evidente, al precisar tan sólo dos suturas terminolaterales cava-cava y aorta-aorta<sup>22</sup>. El pulmón se puede ventilar por un tubo endotraqueal independiente<sup>23</sup>.

Otros modelos como el conejo o el ratón plantean dificultades técnicas de realización obvias, aunque existen datos publicados sobre su manejo<sup>24-27</sup>. Aunque no pudo exponer resultados funcionales ni hemodinámicos, el modelo le permitió estudiar el síndrome desde el punto de vista histológico y gammagráfico. Shionozaki estudió el cuadro de rechazo pulmonar en ratas, confirmando su utilidad desde el punto de vista inmunológico<sup>28</sup>.

### Detección de la viabilidad pulmonar tras preservación

Es importante determinar la calidad de la preservación pulmonar con técnicas que no dañen el injerto. Interesa que sean sensibles, pero que no se vean influidas por el modelo experimental. Con este fin se han comparado diferentes métodos:

1. *Supervivencia y gasometría seriadas*. La supervivencia del animal es un parámetro muy fiable cuando depende únicamente del pulmón trasplantado. Por tanto, es de un valor incontestable en aquellos experimentos diseñados con ligadura bien de la arteria pulmonar contralateral, bien del bronquio contralateral, o bien trasplante de ambos pulmones.

La gasometría refleja la función pulmonar<sup>29,30</sup>. Locke ha visto diferencias significativas en la PaO<sub>2</sub> medida 1 hora tras la oclusión de la arteria pulmonar contralateral, según que la preservación fuese aceptable o no, y ello se correlacionó bien con la supervivencia del animal<sup>31</sup>.

2. *Histológicos*. Se han objetivado cambios que consisten en edema intersticial, edema alveolar y hemorragia<sup>32,33</sup>. Se ha utilizado el microscopio electrónico para valorar los cambios precoces tras la reimplantación pulmonar. Por encima de 4 horas de isquemia fría se objetivan cambios consistentes en vacuolización y condensación del alineamiento alveolar de las células epiteliales, particularmente del tipo I<sup>34</sup>. Estos mismos cambios se comprueban en el pulmón preservado con prostaglandina E<sub>1</sub>, si bien se requieren isquemias mayores de 6 horas para su aparición<sup>35</sup>. Al igual que si fueran precursores, las lesiones desarrollan finalmente edema pulmonar.

3. *Medición del líquido extravascular pulmonar*. Es un hecho la aparición de edema pulmonar en mayor o menor grado tras la reimplantación. Por ello se han desarrollado métodos que lo miden con marcadores teñidos<sup>19,36</sup>. Sin embargo, la hemorragia temprana complica la interpretación de las medidas de agua pulmonar.

4. *Medición de hemodinámica pulmonar*. La elevación de la presión de la arteria pulmonar es un hallazgo frecuente en aquellos modelos de preservación que emplean la ligadura de la arteria pulmonar contralateral como medio de valorar la calidad del injerto<sup>37,38</sup>.

Se ha intentado también valorar la presencia de resistencias vasculares al flujo en el pulmón trasplantado como dato de su calidad de preservación, pero los resultados son confusos<sup>23</sup>. Para Benfield existe relación entre las elevaciones de este parámetro y problemas técnicos de la anastomosis arterial o venosa<sup>39</sup>, pero esta afirmación es difícil de sostener en la actualidad dada la mejoría de la técnica quirúrgica y de los materiales empleados en los últimos años. Se han observado también elevaciones de las resistencias vasculares tras autotrasplante, pero sólo al aumentar el flujo al pulmón trasplantado<sup>40</sup> y no se ha podido confirmar después<sup>41</sup>.

5. *Citológicos*. Estos métodos miden el porcentaje de células funcionantes captado en la muestra analizada. Se ha estudiado la viabilidad celular pulmonar con azul de Tripano, sin encontrar correlación con los estudios funcionales<sup>37</sup>. Experimentos más recientes efectuados con timidina tritiada en células tipo II alveolares parecen más fiables<sup>42</sup>.



6. *Metabólicos.* Se han medido diferentes metabolitos para valorar la calidad de preservación: el contenido de glucosa<sup>43</sup>, el consumo de glucosa<sup>44</sup> y los niveles de lactato, piruvato, LDH y fosfolípidos, sin correlacionarse con los estudios funcionales *in vivo*<sup>45</sup>.

7. *Radiología y gammagrafía pulmonares.* Además de ser técnicamente complicadas de efectuar en el contexto experimental, no son suficientemente sensibles para evaluar la evolución postoperatoria del injerto y por ello, aunque se han empleado con frecuencia<sup>46</sup>, la tendencia actual es a evitarlas.

8. *Daño pulmonar y metabolitos del ácido araquidónico.* En los últimos años ha aumentado la evidencia de que los metabolitos de ácido araquidónico pueden jugar un papel modulando y mediando en el edema pulmonar<sup>47</sup>. Estos metabolitos están producidos por varios tipos de células (neutrófilos y plaquetas) que están implicados en el desarrollo del daño vascular<sup>48</sup>.

Los metabolitos del ácido araquidónico siguen dos vías diferentes<sup>49</sup>. Por una ciclooxigenasa microsomal se producen PG G<sub>2</sub> y PG H<sub>2</sub> como endoperóxidos intermedios. Estos son convertidos en prostaglandinas primarias (PG E<sub>2</sub>, F<sub>2</sub> alfa y D<sub>2</sub>), tromboxano A<sub>2</sub>, el estable tromboxano B<sub>2</sub> y prostaciclina (PG I<sub>2</sub>)<sup>49</sup>. Mediado por una lipooxigenasa se producen leucotrienos A<sub>4</sub>, B<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub>, E<sub>4</sub> y F<sub>4</sub><sup>50</sup>. Malik ha estudiado los efectos a nivel microvascular pulmonar del ácido araquidónico y su papel en el daño vascular pulmonar<sup>47</sup>. Los diferentes metabolitos tienen efectos diferentes y a veces opuestos.

El tromboxano induce vasoconstricción pulmonar, agregación plaquetaria y adherencia de los neutrófilos. Estos efectos forman parte del desarrollo del edema pulmonar. El tromboxano A<sub>2</sub> es un metabolito muy inestable cuya vida media de 30 segundos impide su detección en la práctica. García Szabo ha medido niveles aumentados de tromboxano B<sub>2</sub> (metabolito estable del tromboxano A<sub>2</sub>) en la linfa pulmonar de ovejas tras microembolización pulmonar inducida por trombina<sup>51</sup>. Aumentos similares han sido vistos por McDonald, en el daño pulmonar iniciado por complemento activado<sup>52</sup>.

El estudio de un método de preservación pulmonar pasa por la obtención de un indicador precoz y fiable de la calidad del tejido preservado. En dicho sentido, metabolitos como el tromboxano B<sub>2</sub> podrían constituir una valiosa herramienta para la investigación futura de dichos métodos. Por otra parte, la medición de tromboxano B<sub>2</sub> urinario ha sido útil igualmente como indicador de rechazo en modelos experimentales<sup>53</sup>.

### Preservación pulmonar normotérmica

Con ella se pretende que el órgano siga funcionando normalmente al tiempo que es irrigado, todo ello a temperatura corporal. Los sustratos metabólicos se van proveyendo durante la conservación.

Esto lo consiguió Robicsek al desarrollar un sistema sumamente ingenioso en que el bloque cardiopulmo-

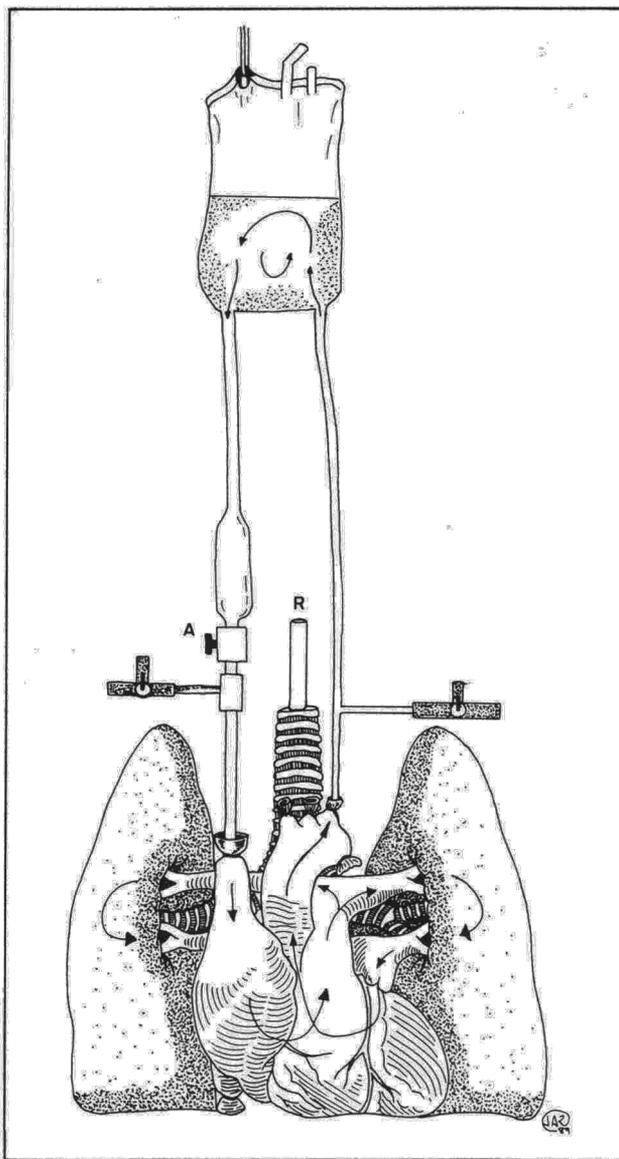
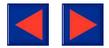


Fig. 1. Sistema de autoperfusión de Robicsek. La altura entre la bolsa reservorio y el bloque cardiopulmonar es de 1 metro. (R: conexión al respirador. A: resistencia ajustable.)

nar se perfundía a sí mismo y se oxigenaba<sup>7,8</sup>. Los pulmones son ventilados, la aorta ascendente se conecta a una bolsa reservorio que se continúa con la cava superior, ligando la inferior (fig. 1). Este sistema se perfunde a sí mismo y oxigena su flujo en los pulmones. El grupo de Pittsburg ha empleado este método en experimentación y tras ello en sus trasplantes corazón-pulmón en clínica<sup>9</sup>. Pero se trata de una preparación compleja, con posibilidad de fallo mecánico e infección. Además, por encima de las 4-6 horas se ha descrito el desarrollo de hipertensión pulmonar irreversible que hace fracasar la preparación<sup>54</sup>.

Una variante del sistema de Robicsek, si bien más compleja —y que aún no se ha realizado en clínica humana— contempla la extracción multiorgánica manteniendo todos los órganos funcionando *ex vivo* durante el tiempo de preservación<sup>55,56</sup>.



### Preservación pulmonar por inhibición metabólica

Pretende disminuir el metabolismo celular al mínimo que permita la viabilidad del órgano. Específicamente en el pulmón se han estudiado múltiples aspectos:

#### 1. Ventilación de los pulmones.

La tolerancia funcional del pulmón a la isquemia normotérmica es más bien limitada. Blades hizo notar que la función pulmonar se deterioraba rápidamente tras 30 minutos de la isquemia normotérmica con el pulmón desinflado<sup>57</sup>. Stevens demostró que este período de tiempo se podía extender hasta 3 o 4 horas si el pulmón era ventilado o insuflado<sup>58</sup>, datos estos similares a los obtenidos por Veith<sup>59</sup>. Estos resultados aún mejoran al combinar la ventilación con hipotermia<sup>60</sup>.

Sigue siendo una controversia hasta que punto la ventilación o el inflado permiten una mejor función pulmonar. Sin embargo, parece menos complicado el almacenamiento de los pulmones insuflados<sup>61</sup>.

#### 2. Temperatura.

El método más simple de obtener preservación del pulmón es la hipotermia. Con ella intentamos conseguir una inhibición metabólica y su efectividad se puede inferir de como afecta a dicho metabolismo. La mayor parte de los enzimas de los animales muestran una disminución de su actividad proporcional al descenso de la temperatura. Este efecto se puede expresar según la regla de van't Hoff, cuya fórmula es

$$Q_{10} = (K_2/K_1)^{10/(t_2-t_1)}$$

donde  $Q_{10}$  es el coeficiente de van't Hoff para un cambio de 10 °C de temperatura, y  $K_1$  y  $K_2$  son los porcentajes de reacción a las temperaturas  $t_1$  y  $t_2$  respectivamente<sup>62</sup>.

Aún no se ha establecido la temperatura óptima de preservación<sup>63</sup>. Okaniwa encontró que las temperaturas bajo cero producían un daño masivo morfológico y funcional incompatible con la vida<sup>64</sup>. Joseph ha obtenido una conservación mejor a 10 °C en comparación con el almacenamiento normotérmico<sup>65</sup>. Kondo publicó resultados superiores utilizando perfusión seguida de almacenamiento a 4 °C en comparación con el almacenamiento a temperatura corporal<sup>66</sup>. En general se admite que el pulmón debería estar a 15 °C o menos para inhibir su metabolismo y este principio es el que se emplea en la clínica humana.

No se ha visto que la hipotermia profunda del donante, mediante el enfriamiento por CEC durante la extracción beneficie la preservación del órgano<sup>67</sup>. Sin embargo, parece claro que el mero enfriamiento del órgano colocándolo en una cámara fría no provoca un descenso de temperatura uniforme de todo el tejido y por ello, la tendencia actual es acompañarlo de la perfusión intravascular de una solución fría.

#### 3. Tipos de perfusiones.

El enfriamiento tóxico únicamente no consigue una preservación pulmonar óptima<sup>31</sup>. Es por ello que previamente al almacenamiento se perfunde el tejido

pulmonar intravascularmente con una solución de forma similar a la empleada en la preservación de otros órganos. Se aconsejan una serie de requisitos como que el pH de la solución tenga un valor tal que prevenga la acidosis celular<sup>68</sup>.

Existen soluciones de tipo intra y extracelular, con o sin coloides y la propia sangre heparinizada.

Entre las soluciones extracelulares, Toledo-Pereyra ha conseguido buenos resultados *in vitro* e *in vivo* con una fracción modificada silica-gel de plasma con una alta concentración de potasio (100 mEq/l) y una osmolaridad de 420-450 mOsm<sup>16,69</sup>. Con las otras soluciones extracelulares no se han conseguido buenos resultados (Ringer, Rheomacrodex)<sup>70</sup>, si bien recientemente el grupo de Toronto ha despertado el interés por su estudio.<sup>71</sup>

Se ha intentado utilizar soluciones cardiopléjicas con resultados muy malos debido al edema pulmonar provocado<sup>33</sup>.

Se han empleado dos soluciones intracelulares en los trasplantes de pulmón clínicos: las soluciones de Collins<sup>18</sup> y de Sacks<sup>72</sup>. Tanto la solución de Collins<sup>73</sup>, como la solución de Sacks<sup>74</sup> se describieron originariamente útiles en la preservación renal. Ambas se han modificado en estudios experimentales. La solución Eurocollins con la adición de 12 mEq de sulfato magnésico y 65 cc de dextrosa al 50 % ha conseguido una preservación pulmonar aceptable durante 6 horas<sup>22,75</sup>. Por el contrario, la solución de Collins clásica ha resultado poco aceptable en modelos experimentales.<sup>76</sup>

La solución de Sacks tiene una composición similar a la solución de Collins, pero contiene manitol en lugar de dextrosa y tiene una osmolaridad mayor (420 mOsm). Veith ha empleado la solución modificándola al añadir 75 mg/l de EDTA<sup>29</sup>. Aunque estos autores defienden la solución y de hecho se utiliza en trasplantes de pulmón unilaterales en clínica humana, no se han conseguido aún supervivencias a largo plazo consistentes tras conservación durante 24 horas.

Modry ha comunicado que la conservación en sangre heparinizada fría consigue una mejor función pulmonar tras el trasplante de pulmón que la solución de Collins y una solución intersticial (RPMI-1640) en perros<sup>30</sup>. Ladovsky ha obtenido resultados similares<sup>77</sup>. Sin embargo, a pesar de estos resultados, ellos mismos utilizan solución de Collins en clínica.

La solución Wisconsin, descrita más recientemente, intenta igualmente satisfacer la necesidad de un buen medio de preservación común para todos los órganos sólidos<sup>62</sup>, si bien se encuentra en fase de investigación. Lo mismo puede decirse de la fórmula elaborada por la Universidad de Los Ángeles, basada en un efecto favorable *in vitro* sobre los neumocitos tipo II<sup>78</sup>. La solución incorpora glucosa e insulina en altas dosis, así como el bloqueante del calcio verapamil.

La perfusión óptima permanece aún sin conocerse y se pueden criticar una gran cantidad de buenos resultados debido a que el modelo animal no fue bueno y el indicador de fallo pulmonar no fue correcto.



#### 4. Factores físicos de la perfusión

La mayor parte de los investigadores emplean perfusiones a 4 °C. Pero la temperatura de la perfusión es sólo uno de los factores que influyen en el enfriamiento pulmonar. Otros factores serían el porcentaje de flujo, volumen total de la perfusión y el estado del lecho capilar por el que se va a repartir<sup>75</sup>. En dicho sentido, una vasodilatación podría en principio favorecer el enfriamiento pulmonar. La presión intraalveolar también influye en la perfusión pulmonar<sup>79</sup>.

No se ha podido comprobar que la forma de perfusión continua sea superior a la perfusión simple seguida de almacenamiento<sup>65, 80, 81</sup>, siendo esta última más sencilla de ejecutar.

Es aconsejable que la perfusión no eleve la presión de la arteria pulmonar (PAP) por encima de valores fisiológicos, ya que podría provocar daño tisular<sup>31</sup>. Por ello se vienen empleando en general perfusiones a bajo flujo en los estudios de preservación a 24 horas, con resultados inciertos<sup>82</sup>. Haverich, estudiando este problema considera que el lecho pulmonar admite de manera fisiológica grandes flujos a baja presión y que por tanto, los flujos altos de la perfusión no dañan al pulmón, sino que incluso favorecen un mejor enfriamiento y una mejor distribución de la solución<sup>83</sup>. A partir de ello, ha establecido que para obtener resultados óptimos es necesario un volumen de perfusión de 60 cc/kg a un flujo de 15 cc/kg/min.

#### 5. Prostaglandinas.

La aparición de las prostaglandinas ha proporcionado una nueva visión de la fisiopatología pulmonar. De entre ellas, la prostaglandina E<sub>1</sub> (PG E<sub>1</sub>) y la prostaciclina (PG I<sub>2</sub>) han demostrado ser las más útiles.

El endotelio pulmonar es una fuente mayor de prostaciclina. Dusing encontró que las concentraciones de prostaciclina microcirculatorias e intersticiales pulmonares estaban elevadas tras su producción debido a la pérdida de degradación durante su paso a través del círculo pulmonar<sup>84</sup>. Wechsler postuló que la prostaciclina se producía por el endotelio en respuesta a varias formas de daño endotelial<sup>85</sup>. Dodds reportó que inhibía la agregación plaquetaria y la liberación de serotonina plaquetaria<sup>86</sup>. Además, Boxer publicó que inhibía la adherencia de los leucocitos polimorfonucleares humanos a las células endoteliales<sup>87</sup>. Ambos efectos podrían influenciar la severidad del daño pulmonar vascular. Gunther ha estudiado los efectos hemodinámicos pulmonares de la prostaciclina y vio que la infusión de 200-250 ng/kg/min del fármaco producía una disminución de las resistencias vasculares pulmonares, aumentando el flujo linfático pulmonar, probablemente como resultado de aumentar el área de superficie microvascular pulmonar útil para filtración de líquidos<sup>88</sup>. Smith comunicó que igualmente disminuía las resistencias vasculares en el daño pulmonar vascular inducido por endotoxinas en oveja<sup>89</sup>.

La prostaciclina es un fármaco cuyo manejo clínico es muy difícil. Ello se debe a su gran inestabilidad a pH fisiológico, lo que limita en gran manera su manejo experimental. Sin embargo, se está intentando actual

mente utilizar análogos sintéticos —como el ZK 36374 o el OP 41483— con vida media más larga en un intento de conseguir los beneficios de su parecido con la prostaciclina<sup>90, 91</sup>.

Respecto a la prostaglandina E<sub>1</sub>, existen algunos datos que muestran un efecto beneficioso en el daño vascular pulmonar. Tyler observó en cabras que la PG E<sub>1</sub> abolía la respuesta presora pulmonar. Estos efectos estaban producidos por acción directa en el músculo vascular, al estimular la adenilciclasa<sup>92</sup>. La PG E<sub>1</sub> inhibe igualmente la agregación plaquetaria en la circulación pulmonar del perro, mostrando un efecto más potente que la metilprednisolona y el dipiridamol<sup>93</sup>.

Debido a estos efectos, la PG E<sub>1</sub> se ha empleado con éxito en humanos. Szcrekelik observó una importante disminución de las resistencias vasculares pulmonares en 20 pacientes con enfermedad mitral e hipertensión pulmonar<sup>94</sup>. Después, la PG E<sub>1</sub> se ha utilizado con éxito en el síndrome de distrés respiratorio en adultos<sup>95, 96</sup>.

En relación a la preservación pulmonar, la prostaglandina E<sub>1</sub> ofrece un campo de aplicación sumamente atractivo dadas sus cualidades. Harjula ha comunicado una preservación aceptable durante 6 horas, empleando PG E<sub>1</sub> previamente a la perfusión en monos<sup>67</sup>. Esto parece debido al efecto favorecedor de la vasodilatación provocada sobre el enfriamiento del órgano. Este mismo efecto beneficioso se ha observado en preservaciones durante 24 horas, pero no es suficiente para conseguir un correcto funcionamiento del injerto<sup>97</sup>.

La efectividad de este prostanoides se ha comprobado igualmente en la preservación pulmonar en la práctica clínica<sup>98</sup>, aunque no está perfectamente estudiado el mecanismo de actuación.

Otros metabolitos del ácido araquidónico se encuentran actualmente en fase de investigación y parece existir una gran relación entre su producción y el desarrollo de daño pulmonar.

Las PG E<sub>2</sub>, PG F<sub>2</sub> y peroxidasas cíclicas son producidas por los neutrófilos, plaquetas y macrófagos. Mallick observó un nivel aumentado de estos metabolitos tras daño vascular pulmonar provocado por microembolización<sup>99</sup>.

Bowers ha publicado que la PG H<sub>2</sub> y la PG F<sub>2</sub> son potentes vasoconstrictores en la oveja. Naxano ha comentado los efectos vasoconstrictores de la PG E<sub>2</sub><sup>100</sup>. Estos metabolitos aumentan la filtración de líquido transvascular pulmonar al incrementar la presión hidrostática en la microvasculatura pulmonar. Issekutz ha postulado que la PG E<sub>2</sub> da lugar a una filtración aumentada de neutrófilos en los microvasos de la piel cuando se administra en combinación con factores quimiotácticos como el G<sub>5a</sub> y el LTB<sub>4</sub><sup>101</sup>.

Los leucotrienos son un grupo nuevo de mediadores derivados del ácido araquidónico a través de la acción de enzimas en la lipooxigenasa. Samuelson ha comunicado un potente efecto vasoconstrictor del LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> y LTE<sub>4</sub>. Los efectos de LTC<sub>4</sub> y LTD<sub>4</sub> en la oveja están mediados por el tromboxano debido a que los

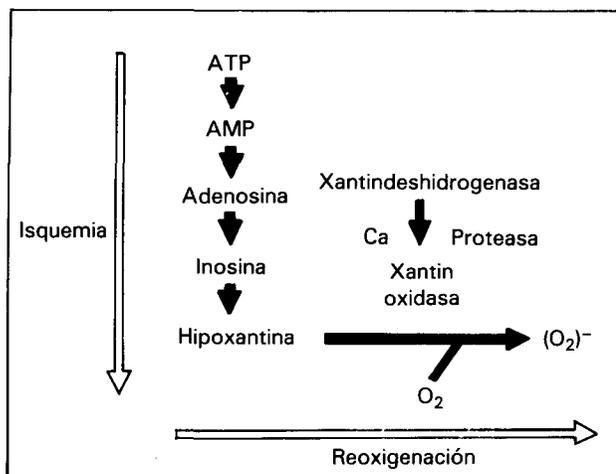


Fig. 2. Mecanismo propuesto por McCord de génesis de radicales libres de oxígeno.

inhibidores de la tromboxano-sintetasa previenen la respuesta hemodinámica. El  $LTB_4$  es un potente quimiotáctico neutrofilico y los agrega *in vitro*<sup>102</sup>. Malick ha postulado que el  $LTB_4$  puede jugar un papel importante al inducir daño pulmonar vascular en situaciones en que los neutrófilos estén activados<sup>47</sup>.

#### 6. Radicales libres de oxígeno y daño pulmonar por reperusión.

Parece cada día más claro que el pulmón, al igual que otros muchos tejidos, sufre un daño al reiniciar la circulación tras un período de isquemia. Esta lesión está producida por radicales libres de oxígeno<sup>103-105</sup>.

McCord en 1985 delineó una secuencia de reacciones bioquímicas que se producían en la célula cuando su carga de energía descendía por debajo de un cierto nivel (fig. 2)<sup>106</sup>. El resultado de esta secuencia era la producción de grandes cantidades de superóxido y especies citotóxicas derivadas secundariamente, que eran capaces de producir daño masivo del tejido<sup>107</sup>.

Estos radicales de oxígeno se generan por vía del enzima xantin-oxidasa generado sobre todo por los neutrófilos<sup>108</sup>. El enzima se distribuye principalmente entre el intestino, el pulmón y el hígado. El daño pulmonar que producen los radicales libres de oxígeno se traduce en edema, posiblemente provocado por un aumento de permeabilidad del pulmón trasplantado<sup>109</sup>. Parece que se produce un daño en las células endoteliales, lo que conduce al cuadro clínico de edema<sup>110</sup>.

Algunas sustancias, como la superoxidodismutasa, tienen un efecto beneficioso si se administran previamente a la reperusión del pulmón trasplantado<sup>111</sup>. El alopurinol, la lodoxamida y la catalasa también reducen la formación de radicales libres de oxígeno<sup>10</sup>.

El alopurinol es un inhibidor competitivo de la función de la xantin-oxidasa, volviéndose un inhibidor no competitivo cuando se administra en dosis más altas<sup>112</sup>.

Bando et al<sup>113</sup> han observado que la administración de alopurinol 72 horas antes de la implantación de un

injerto cardíaco era efectiva en la prevención de la liberación de radicales libres de oxígeno en perros.

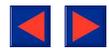
#### Comentario final

Por todo lo expuesto, queda claro que —si bien compleja— la técnica de trasplante pulmonar está pasando del terreno experimental al clínico. La responsabilidad de una adecuada función pulmonar durante el postoperatorio inmediato recae en la calidad de preservación del injerto y ello está conseguido en la actualidad por debajo de las 6 horas de isquemia.

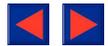
La expansión de los distintos programas clínicos necesita cada vez más imperiosamente un agrandamiento de dichos límites de isquemia considerados como “seguros” y ello constituye la base del campo experimental en el momento actual.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Fragomeni LS, Kaye MP. The Registry of the International Society for Heart Transplantation: Fifth Official Report 1988. *J Heart Transplant* 1988; 7:249-253.
2. Reichart BA, Novitzky D, Cooper DKC, Cunningham MS, Rose AG. Successful orthotopic heart-lung transplantation in the baboon after five hours of cold ischemia with cardioplegia and Collins's solution. *J Heart Transplant* 1987; 6:15-22.
3. McGoldrick JP, Scott J, Jamieson A, Smyth R, Higenbottam T, Wallwork J. Early graft function following heart and lung transplantation. *Transplant Int* 1989; 2:68-72.
4. Cooper JD, Pearson FG, Patterson GA et al. Technique of successful lung transplantation in humans. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 93:173-181.
5. Hardesty RL, Griffith BP. Procurement for combined heart-lung transplantation. Bilateral thoracotomy with sternal transection, cardiopulmonary bypass, and profound hypothermia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 89:795-799.
6. Jamieson SW, Baldwin J, Stinson EB et al. Clinical heart-lung transplantation. *Transplantation* 1984; 37:81-84.
7. Robicsek F, Sanger PW, Taylor FH. Simple method of keeping the heart “alive” and functioning outside of the body for prolonged period. *Surgery* 1963; 53:525-530.
8. Robicsek F, Tam W, Daugherty HK, Robicsek LK. The stabilized autoperfusing heart-lung preparation as a vehicle for extracorporeal preservation. *Transplant Proc* 1969; 1:834-839.
9. Hardesty RL, Griffith BP. Autoperfusion of the heart and lungs for preservation during distant procurement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 93:11-18.
10. Hajjar GB, Tolero-Pereyra LH, Mackenzie GH. Twenty four hour heart-lung preservation and oxygen free radical scavengers. *Transplant Proc* 1987; 19:1342-1344.
11. Stuart RS, Baumgartner WA, Borkon Am et al. Successful 4-hour hypothermic lung storage w/ Euro-Collins solution: A simplified model assessing preservation. *J Heart Transplant* 1984; 3:346-350.
12. Paull DE, Keagy BA, Kron EJ, Wilcox BR. Reperfusion injury in the lung preserved for 24 hours. *Ann Thorac Surg* 1989; 47:187-192.
13. Canalis E, Pac J, Torre W. Valoración de la preservación pulmonar con pulmón de rata ex-vivo. *Jornadas sobre Trasplantes de Órganos y Tejidos*. Bilbao 1988.
14. Veith FJ, Richards K. Lung transplantation with simultaneous contralateral pulmonary artery ligation. *Surg Gynecol Obstet* 1969; 129:768-774.
15. Veith FJ, Siegelman SS, Sougherty JC. Long-term survival after lung autotransplantation and immediate contralateral pulmonary artery ligation. *Surg Gynecol Obstet* 1971; 133:425-432.



16. Toledo-Pereyra LH, Condie RM. Lung transplantation. Hypothermic storage for 24 hours in a colloid hyperosmolar solution. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978; 76:864-852.
17. Ross CA, Alves RF. Preservation of canine lung for reimplantation using hypothermia and hyperbaric oxygen. Survival following contralateral pneumonectomy. *Thorax* 1969; 24:336-341.
18. Reitz BA, Burton NA, Jamieson SW et al. Heart and lung transplantation. Autotransplantation and allotransplantation in primates with extended survival. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980; 80:360-372.
19. Downing TP, Sadehi AM, Baumgartner WA et al. Acute physiological changes following heart-lung allotransplantation in dogs. *Ann Thorac Surg* 1984; 37:479-483.
20. Nakae S, Webb WR, Theodorides T, Sugg WL. Respiratory function following cardiopulmonary denervation in dog, cat and monkey. *Surg Gynecol Obstet* 1967; 125:1.285-1.292.
21. Reichenspurner H, Ertel W, Reichart B et al. A new model for hetero-orthotopic heart-lung transplantation in the dog. *J Surg Res* 1986; 41:301-307.
22. Wahlers T, Haverich A, Fieguth HG, Schäfers HJ, Takayama T, Borst HG. Flush-perfusion using Euro-Collins solution vs cooling by means of extracorporeal circulation in heart-lung preservation. *J Heart Transplant* 1986; 5:89-98.
23. Bando K, Teramoto S, Tago M et al. Core-cooling, heart-perfusion, lung-immersion technique provides successful cardiopulmonary preservation for heart-lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 1988; 46:625-630.
24. Kaneko M, Perrotta NJ, Copeland JG. A simple, working heart and lung transplant model for assessing preservation methods in the rabbit. *Transplantation* 1988; 46:624-626.
25. Asimacopoulos PJ, Molokhia FA, Pegg CA, Norman JC. Lung transplantation in the rat. *Transplant Proc* 1971; 3:583-585.
26. Marck KW, Wildevuur CRH. Lung transplantation in the rat: I-Technique and survival. *Ann Thorac Surg* 1982; 34:74-80.
27. Prop J, Ehrle MG, Crapo JD, Nieuwenhuis P, Wildevuur CRH. Reimplantation response in isografted rat lungs. Analysis of causal factors. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 87:702-711.
28. Shionozaki F, Kondo T, Fujimura S, Nakada T. Technical establishment and detection of rejection in rat lung transplantation. *Transplant Proc* 1985; 17:244-247.
29. Veith FJ, Crane R, Torres M et al. Effective preservation and transportation of lung transplants. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1976; 72:97-105.
30. Modry DL, Walpoth BW, Cohen RB et al. Heart-lung preservation in the dog followed by lung transplantation: a new model for assessment of lung preservation. *J Heart Transplant* 1983; 2:287-298.
31. Locke TJ, Hooper TL, Fleknel PA, McGregor CGA. Preservation of the lung. Comparison of topical cooling and cold crystalloid pulmonary perfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 96:7889-795.
32. Siegelman SS, Sinha SBP, Veith FJ. Pulmonary reimplantation response. *Ann Surg* 1973; 177:30-36.
33. Feeley TW, Mihm FG, Downing TP et al. The effect of hypothermic preservation of the heart and lungs on cardiorespiratory function following canine heart-lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 1985; 39:558-562.
34. Harada K, Fukuda T, Inoue K. Viability of canine lung after temporary ischemia under cooling. An electron microscopy study. *Eur Surg Res* 1981; 13:344-353.
35. Torre W, Gómez-Fleitas M, Ondiviela R, Villar JM. Effect du temps d'ischémie sur le poumon préservé par prostaglandine E<sub>1</sub>: étude au microscope électronique. Journées Présidentielles de la Société de Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire de Langue Française. Grenoble, 1990.
36. Mihm FG, Feeley TW, Rosenthal MH, Lewis F. Measurement of extravascular lung water in dogs using the thermal-green dye indicator dilution method. *Anesthesiology* 1982; 57:116-122.
37. Hino K, Grogan JB, Hardy JD. Viability of stored lungs. *Transplantation* 1968; 6:25-32.
38. Fonkalsrud EW, Higashijima I, Sarwat AK, Arima E, Sánchez M. Evaluation of pulmonary function in the ischemic, nonventilated canine lung. *Surgery* 1974; 76:527-532.
39. Benfield JR, Coon R. The role of the left atrial anastomosis in pulmonary reimplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1967; 53:676-684.
40. Wildevuur CHR, Heemstra H, Tammeling GJ et al. Long-term observations of the changes in pulmonary arterial pressure after reimplantation of the canine lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1968; 56:799-807.
41. Ebert PA, Hudson BH. Pulmonary hemodynamics following lung autotransplantation: studies in unanesthetized dogs with the opposite pulmonary artery ligated. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1971; 62:188-192.
42. Hachida M, Hoon DSB, Morton DL. A comparison of solutions for lung preservation using pulmonary alveolar type II cell viability. *Ann Thorac Surg* 1988; 45:643-646.
43. Weber KC, Visscher MB. Metabolism of the isolated canine lung. *Amer J Physiol* 1969; 217:1.044-1.052.
44. von Wichert P. Studies on the metabolism of ischemic rabbit lungs. Conclusions for lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1972; 63:284-291.
45. Shimada K, Davidson WD, Benfield JR. Metabolic changes in ischemic lungs for evaluation of graft viability. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1973; 66:137-144.
46. Hoyer J, Garbe L, Delpierre S, Prieur A, Macquart-Moulin G, Noirclerc M. Functional evaluation of the transplant lung after long-term preservation. *Respiration* 1980; 39:323-332.
47. Malik AB, Perlman MB, Cooper JA, Noonan T, Bizios R. Pulmonary microvascular effects of arachidonic acid metabolites and their role in lung vascular injury. *Fed Proc* 1985; 44:36-42.
48. Moncada S, Vane JER. Pharmacology and endogenous roles of prostaglandin endoperoxides, thromboxane A<sub>2</sub> and prostacyclin. *Pharmacol Rev* 1978; 30:293-331.
49. Kadowitz PJ, Spannhake EW, Levin JL, Hyman AL. Differential actions of the prostaglandins on the pulmonary vascular bed. *Adv Prostaglandin & Thromboxane Res* 1980; 7:731-743.
50. Ford-Hutchinson AW. Leukotrienes: their formation and role as inflammatory mediators. *Fed Proc* 1985; 44:25-29.
51. García-Szabo RR, Peterson MB, Watkins WD, Bizios R, Kong DL, Malik AB. Thromboxane generation after thrombin. Protective effect of thromboxane synthetase inhibition on lung fluid balance. *Cir Res* 1983; 53:214-222.
52. McDonald JW, Ali M, Morgan E, Townsend ER, Cooper JD. Thromboxane synthesis by sources other than platelets in association with complement-induced pulmonary leukostasis and pulmonary hypertension in sheep. *Cir Res* 1983; 52:1-6.
53. Santillan-Doherty P, Odor-Morales A, Jasso-Victoria R et al. Urinary thromboxane B<sub>2</sub> as an indicator of acute rejection in lung allotransplantation. *Transplantation* 1988; 45:852-856.
54. Muskett A, Burton NA, Grossman M, Gay WA. The rabbit autoperfusing heart-lung preparation. *J Surg Res* 1988; 44:104-108.
55. Chien S, Todd EP, Diana JN, O'Connor WN. A simple technique for multiorgan preservation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 95:55-61.
56. Gómez-Fleitas M, Moreno C, Morales M et al. A new technique for multiorgan harvesting in block and organ preservation by autoperfusion system for organ transplantation. An experimental study. III Congress of the European Society for Organ Transplantation. Gothenburg, 1987.
57. Blades B, Pierpont HC, Samadi A, Hill RP. The effect of experimental lung ischemia on pulmonary function. *Surg Forum* 1953; 4:255-260.
58. Stevens GH, Sánchez MM, Chapell GL. Enhancement of lung preservation by prevention of lung collapse. *J Surg Res* 1973; 14:400-405.
59. Veith FJ, Sinha SBP, Graves JS, Boley SJ, Dougherty JC. Ischemic tolerance of the lung. The effect of ventilation and inflation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1971; 61:804-810.
60. Thomas PA, Buchmann RJ. Successful 20-hour preservation of ischemic canine lung by hypothermia combined with minimal ventilation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1971; 62:176-182.
61. Toledo-Pereyra LH, Northrup WF, Humphrey ED, Najarian JS. Maintenance of lung viability for transplantation after long periods of hypothermic perfusion. *J Surg Res* 1975; 18:99-106.
62. Belzer FO, Southard JH. Principles of solid-organ preservation by cold storage. *Transplantation* 1988; 45:673-676.
63. Haverich A, Scott WC, Jamieson SW. Twenty years of lung preservation: a review. *J Heart Transplant* 1985; 4:234-240.
64. Okaniwa G, Nakada T, Kawakami M et al. Studies on the preservation of canine lung at subzero temperatures. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1973; 65:180-186.



65. Joseph WL, Morton DL, Adkins PC. Influence of ischemia and hypothermia on the ability of the transplanted primate lung to provide immediate and total respiratory support. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1971; 62:752-762.
66. Kondo Y, Turner MD, Cockrell JV, Hardy JD. Ischemic tolerance of the canine autotransplanted lung. *Surgery* 1974; 76:447-453.
67. Harjula A, Baldwin JC, Schumway NE. Donor deep hypothermia or donor pretreatment with prostaglandin E<sub>1</sub> and single pulmonary artery flush for heart-lung graft preservation: and experimental primate study. *Ann Thorac Surg* 1988; 46:553-555.
68. Lie TS, Ukikusa M. Significance of alkaline preservation solutions in liver transplantation. *Transplant Proc* 1984; 16:134-137.
69. Toledo-Pereyra LH, Hau T, Simmons RL, Najarian JS. Lung preservation technique. *Ann Thorac Surg* 1977; 23:487-494.
70. Bücherl ES, Lesch P, Nasserli M, Prondzynski BV. Lungenfunktionsstudien nach Homo and Autotransplantation bzw. Denervation der linken Lunge und anschließender Unterbindung der rechten Pulmonalarterie. *Thorax Chirurgie* 1964; 11:540-554.
71. Mayer E, Ueno T, Oka T, Oelert H, Patterson GA. A superior method of lung preservation. *Thorac Cardiovasc Surgeon* 1990; 38 (suppl):112.
72. Veith FJ. Lung transplantation. *Surg Clin North Am* 1978; 58:357-364.
73. Collins GM, Bravo-Shugarman M, Terasaki PI. Kidney preservation for transplantation. Initial perfusion and 30 hours ice storage. *Lancet* 1969; 2:1.219-1.222.
74. Sacks SA, Petritsch PH, Kaufman JJ. Canine kidney preservation using a new perfusate. *Lancet* 1973; 1:1.024-1.028.
75. Starkey TD, Sakakibara N, Hagberg RC, Razelaar HD, Baldwin JC, Jamieson SW. Successful six-hour cardiopulmonary preservation with simple hypothermic crystalloid flush. *J Heart Transplant* 1986; 5:291-297.
76. Feeley TW, Mihm FG, Downing TP et al. Hypothermic preservation of the heart and lungs with Collins solution: Effect on cardiopulmonary function following heart-lung allotransplantation in dogs. *Ann Thorac Surg* 1986; 41:301-306.
77. Ladowski JS, Hardesty RL, Griffith BP. Protection of the heart-lung allograft during procurement. *J Heart Transplant* 1984; 3:351-354.
78. Hachida M, Morton DL. A new solution (UCLA formula) for lung preservation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 97:513-520.
79. Whittenberger JL, McGregor M, Berglund E, Borst HG. Influence of state of inflation of the lung on pulmonary vascular resistance. *J Appl Physiol* 1960; 15:878-882.
80. Castagna JT, Shors E, Benfield JR. The role of perfusion in lung preservation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1972; 63:521-526.
81. Otto TJ, Trenkner M, Stopczyk A, Gawdzinski M, Chelstowska B. Perfusion and ventilation of isolated canine lungs. *Thorax* 1968; 23:645-651.
82. Crosjean O, Noirclerc M, Duvinage JF et al. Mise au point d'un procédé simple de conservation du poumon assurant une reprise immédiate de fonction après vingt-quatre heures d'ischémie. *Acta Chir Belg* 1972; 71:321-333.
83. Haverich A, Aziz S, Scott WC, Jamieson SW, Schumway NE. Improved lung preservation using Euro-Collins solution for flush-perfusion. *Thorac Cardiovasc Surgeon* 1986; 34:368-376.
84. Dusting GJ, Moncada S, Vane JR. Recirculation of prostacyclin (PG I<sub>2</sub>) in the dog. *Br J Pharmacol* 1978; 64:315-320.
85. Weksler BB, Ley CW, Jaffe EA. Stimulation of endothelial cell prostacyclin production by thrombin, trypsin, and the ionophore A23187. *J Clin Invest* 1978; 62:923-930.
86. Dodds J. Platelet function in animals. En De Gaetano G, Garattini S. Ed. Platelets: a multidisciplinary approach. New York Raven Press 1978; 45-90.
87. Boxer LA, Allen JM, Schmidt M, Yoder M, Baehner RL. Inhibition of polymorphonuclear leukocyte adherence by prostacyclin. *J Lab Clin Med* 1980; 95:672-678.
88. Gunther R, Zaiss C, Demling RH. Pulmonary microvascular response to prostacyclin (PG I<sub>2</sub>) infusion in unanesthetized sheep. Microvascular response to prostaglandin. *J Appl Physiol* 1982; 52:1.338-1.342.
89. Smith ME, Funther R. Zaiss C, Demling RH. Prostaglandin infusion and endotoxin-induced lung injury. *Arch Surg* 1982; 117:175-180.
90. Ueda K, Hatanaka M, Kyo S et al. Effect of prostacyclin analog on pulmonary edema in isolated heart-lung autoperfusion model. *J Heart Transplant* 1987; 6:155-161.
91. Klepetko W, Müller MR, Kühnl-Brady G et al. Beneficial effect of iloprost on early pulmonary function after lung preservation with modified Eurocollins solution. *Thorac Cardiovasc Surgeon* 1989; 37:174-179.
92. Tyler T, Leffler C, Wallis R, Cassin S. Effects of prostaglandins of the E-series on pulmonary and systemic circulations of newborn goats during normoxia and hypoxia. *Prostaglandins* 1975; 10:263-269.
93. Kinlough-Rathbone RL, Packham MA, Mustard JF. The effect of prostaglandin E<sub>1</sub> on platelet function *in vitro* and *in vivo*. *Br J Haematol* 1970; 19:559-571.
94. Szcrekelik J, Dubiel JS, Mysik M, Pyzic Z, Krol R, Horzela T. Effects of prostaglandin E<sub>1</sub> on pulmonary circulation in patients with pulmonary hypertension. *Br Heart J* 1978; 40:1.397-1.401.
95. Shoemaker WC, Appel PL. Effects of prostaglandin E<sub>1</sub> in adult respiratory distress syndrome. *Surgery* 1986; 99:275-282.
96. Holcroft JW, Vassar MJ, Weber CJ. Prostaglandin E<sub>1</sub> and survival in patients with the adult respiratory distress syndrome. A prospective trial. *Ann Surg* 1985; 203:371-3778.
97. Torre W. Evaluación experimental de la utilización de prostaglandina E<sub>1</sub> en la preservación prolongada del pulmón para el trasplante pulmonar. Tesis Doctoral. Santander, 1989.
98. McCarthy PM, Starnes VA, Theodore J, Stinson EB, Oyer PE, Shumway NE. Improved survival after heart-lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 99:54-60.
99. Malik AB. Pulmonary microembolism. *Physiol Rev* 1983; 63:1.114-1.207.
100. Nakano J, Cole B. Effects of prostaglandins E<sub>1</sub> and F<sub>2</sub>alpha on systemic, pulmonary and splanchnic circulations in dogs. *Amer J Physiol* 1969; 217:222-227.
101. Issekutz AC, Movat HZ. The effect of vasodilatador prostaglandins on polymorphonuclear leukocyte infiltration and vascular injury. *Am J Pathol* 1982; 107:300-309.
102. Samuelsson B. Leukotrienes: mediators of immediate hypersensitivity reactions and inflammation. *Science* 1983; 220:568-575.
103. Ganote CE, Kaltenbach JP. Oxygen-induced enzyme release: early events and a proposed mechanism. *J Mol Cell Cardiol* 1979; 11:389-406.
104. Guarnieri C, Flamigni F, Calderera CM. Role of oxygen in the cellular damage induced by re-oxygenation of hypoxic heart. *J Moll Cell Cardiol* 1980; 12:797-808.
105. Gauduel Y, Dunelleroy MA. Role of oxygen radicals in cardiac injury due to reoxygenation. *J Moll Cell Cardiol* 1984; 16:459-470.
106. McCord JM. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Engl J Med* 1985; 312:159-163.
107. Granger DW, Rutigli G, McCord JM. Superoxide radicals in feline intestinal ischemia. *Gastroenterology* 1981; 81:22-29.
108. Takayama B, Auerswald A, Schafers HJ, Dammehayn L, Haverich A. The protective effect of superoxide dismutase during reperfusion of the ischemic lung. *Transplant Proc* 1987; 19:1.332-1.333.
109. Tate RM, Vanbenthuyzen KM, Shasby DM, McMurtry IF, Repine JE. Oxygen-radical mediated permeability edema and vasoconstriction in isolated perfused rabbit lungs. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126:802-806.
110. Weiss SJ, Young J, Lobuglio AF, Slivka A, Nimeh NF. Role of hydrogen peroxide in neutrophil-mediated destruction of cultured endothelial cells. *J Clin Invest* 1981; 68:714-721.
111. Stewart JR, Gerhardt EB, Wehr CJ et al. Free radical scavengers and myocardial preservation during transplantation. *Ann Thorac Surg* 1986; 42:390-393.
112. Toledo-Pereyra LH, Simmons RL, Najarian JS. Effect of allopurinol on the preservation of ischemic kidneys perfused with plasma or plasma substitutes. *Ann Surg* 1974; 180:780-782.
113. Bando K, Tago M, Teramoto S. Prevention of free radical-induced myocardial injury by allopurinol. Experimental study in cardiac preservation and transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 95:465-473.